

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 063**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/5377** (2006.01)

**A61K 31/551** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2017** **PCT/US2017/063533**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.05.2018** **WO18098499**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2017** **E 17874657 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 3548033**

54 Título: **Compuestos y procedimientos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

**28.11.2016 US 201662427044 P**  
**13.02.2017 US 201762458306 P**  
**30.08.2017 US 201762552073 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.12.2024**

73 Titular/es:

**PRAXIS PRECISION MEDICINES, INC. (100.0%)**  
**99 High Street, 30th Floor**  
**Boston, MA 02110, US**

72 Inventor/es:

**REDDY, KIRAN;**  
**MARTINEZ BOTELLA, GABRIEL;**  
**GRIFFIN, ANDREW, MARK y**  
**MARRON, BRIAN, EDWARD**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 992 063 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 y procedimientos de uso de los mismos

## Referencia cruzada aplicaciones relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud provisional estadounidense número 62/427,044, presentada el 28 de noviembre de 2016, la solicitud provisional estadounidense número 62/458,306, presentada el 13 de febrero de 2017, y la solicitud provisional estadounidense número 62/552,073, presentada el 30 de agosto de 2017.

## ANTECEDENTES

- 10 Los canales de iones de sodio ( $\text{Na}^+$ ) se abren principalmente de forma transitoria y se inactivan rápidamente, para de este modo generar una corriente rápida de  $\text{Na}^+$  para iniciar el potencial de acción. La corriente de sodio tardía o persistente (INaL) es un componente sostenido de la corriente rápida de  $\text{Na}^+$  de los miocitos cardíacos y las neuronas. Muchas afecciones neurológicas y cardíacas comunes están asociadas con un aumento anormal de INaL, que contribuye a la patogénesis de la disfunción eléctrica y contráctil en mamíferos (véase, por ejemplo, Pharmacol Ther (2008) 119:326-339). En consecuencia, los compuestos farmacéuticos que modulan selectivamente la actividad del canal de sodio, por ejemplo, INaL anormal, son útiles en el tratamiento de tales estados de enfermedad.

15 Documentos citados

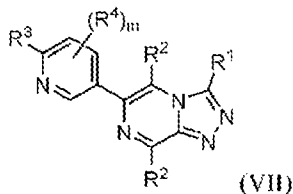
El documento US2011/021521 describe compuestos heterocíclicos fusionados como moduladores de canales iónicos.

## SUMARIO DE LA INVENCIÓN

- 20 En el presente documento se describen compuestos heteroarílicos fusionados y composiciones útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, una enfermedad, trastorno o afección relacionada con la función aberrante de un canal iónico de sodio, por ejemplo, la corriente de sodio tardía anormal (INaL).

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

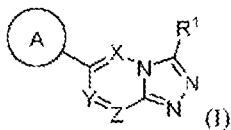
La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (VII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

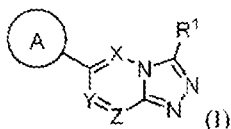
- 25  $R^1$  es hidrógeno,  $\text{C}_1$  alquilo,  $\text{C}_{1-6}$  haloalquilo,  $\text{C}_{3-8}$  carbociclilo, fenilo, O-fenilo, donde  $\text{C}_1$  alquilo,  $\text{C}_{1-6}$  haloalquilo,  $\text{C}_{3-8}$  carbociclilo, fenilo u O-fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo, heterociclilo de 3-8 miembros o  $-\text{OR}^c$ ;
- 30 cada  $R^2$  es independientemente hidrógeno,  $-\text{alquilo } \text{C}_{1-6}$ , o halo;
- $R^3$  es  $-\text{OR}^7$ ,  $\text{C}_{1-6}$ alquilo, halo, ciano, nitro,  $\text{C}_{3-8}$ carbociclilo, heterociclilo de 3-8 miembros,  $-\text{N}(\text{R}^d)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ , o  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$ , donde  $\text{C}_{1-6}$ alquilo,  $\text{C}_{3-8}$ carbociclilo, o heterociclilo de 3-8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más  $\text{R}^5$ ;
- 35  $R^4$  es halo,  $\text{C}_{1-6}$ alquilo, ciano, nitro,  $\text{C}_{3-8}$ carbociclilo, heterociclilo de 3-8 miembros,  $-\text{OR}^c$ ,  $-\text{N}(\text{R}^d)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ , o  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$ , donde  $\text{C}_{1-6}$ alquilo,  $\text{C}_{3-8}$ carbociclilo, o heterociclilo de 3-8 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más  $\text{R}^5$ ;
- $m$  es 1, 0 o 2;
- 40 cada  $\text{R}^5$  es independientemente halo, ciano, nitro,  $\text{C}_{1-6}$ alquilo,  $\text{C}_{3-8}$ carbociclilo, heterociclilo de 3-8 miembros,  $-\text{OR}^c$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^d)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^c$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}^c$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^d)_2$ ,  $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})(\text{R}^c)$  o  $-\text{N}(\text{R}^d)_2$ ;
- 45 cada  $\text{R}^c$  es independientemente hidrógeno o  $\text{C}_{1-6}$ alquilo, donde cada  $\text{C}_{1-6}$ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $\text{R}^6$ ;
- 40 cada  $\text{R}^d$  es independientemente hidrógeno o  $\text{C}_{1-6}$ alquilo;
- 45 cada  $\text{R}^6$  es independientemente halógeno, ciano,  $\text{C}_{3-8}$ carbociclilo, o heterociclilo de 3-8 miembros; donde el  $\text{C}_{3-8}$ carbociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o ciano; y
- $\text{R}^7$  es  $\text{C}_{1-6}$ alquilo o  $\text{C}_{3-8}$ carbociclilo en el que  $\text{C}_{1-6}$ alquilo o  $\text{C}_{3-8}$ carbociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $\text{R}^6$ .
- La información técnica que se expone a continuación puede, en algunos aspectos, ir más allá del alcance de la invención reivindicada en la actualidad, que se define por medio de las reivindicaciones adjuntas. La información técnica adicional se proporciona para situar la invención real en un contexto técnico más amplio y para ilustrar posibles desarrollos técnicos relacionados.

En un aspecto, la presente divulgación presenta compuestos de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de X, Y y Z es independientemente N o CR<sup>2</sup>, en el que al menos uno de X, Y y Z es independientemente N; A es arilo o heteroarilo (p. ej., arilo o heteroarilo monocíclico de 6 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>3</sup>; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo o halo; R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, -OR<sup>b</sup>, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, donde alquilo, alquenoilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>4</sup>; cada R<sup>3</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, halo, ciano, nitro, -OR<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, o -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, donde alquilo, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>5</sup>; cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, nitro, -OR<sup>c</sup>, -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>C(O)(R<sup>c</sup>), o -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, donde alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más R<sup>7</sup>; cada R<sup>b</sup> es hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde alquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más R<sup>6</sup>; cada R<sup>d</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo, donde cada alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>6</sup>; cada R<sup>6</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, halo, ciano, nitro o -OH; y cada R<sup>7</sup> es independientemente alquilo, halo u oxo.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno neurológico o un trastorno psiquiátrico en un individuo que lo necesite:



en la que:

cada uno de X, Y y Z es independientemente N o CR<sup>2</sup>, donde al menos uno de X, Y y Z es independientemente N;

A es un anillo de arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>3</sup>; R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, -OR<sup>b</sup>, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde alquilo, alquenoilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo o halo;

cada R<sup>3</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, halo, ciano, nitro, -OR<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, o -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, en los que alquilo, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>5</sup>;

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, nitro, -OR<sup>c</sup>, -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>C(O)(R<sup>c</sup>), o -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, donde alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más R<sup>7</sup>;

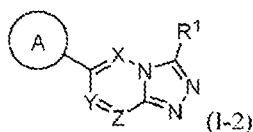
cada R<sup>b</sup> es hidrógeno;

cada R<sup>c</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>6</sup>;

R<sup>d</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo, donde cada alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>6</sup>;

cada R<sup>6</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, halo, ciano, nitro o -OH; y  
y cada R<sup>7</sup> es independientemente alquilo, halo u oxo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I-2), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un procedimiento para tratar un trastorno neurológico o un trastorno psiquiátrico en un individuo que lo necesite:



en la que:

cada uno de X, Y y Z es independientemente N o CR<sup>2</sup>, donde al menos uno de X, Y y Z es independientemente N;

A es un anillo de arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, -OR<sup>b</sup>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde alquilo, alquenoilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo, halo, N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)OR<sup>c</sup>, -NR<sup>d</sup>C(O)(R<sup>c</sup>), o -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con -OH o -O-alquilo;

cada R<sup>3</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, halo, ciano, nitro, -OR<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, o -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, en los que alquilo, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>5</sup>;

cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, nitro, -OR<sup>c</sup>, -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sup>2</sup>R<sup>c</sup>, -SO<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -SO<sup>2</sup>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>C(O)(R<sup>c</sup>), o -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, donde alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más R<sup>7</sup>;

cada R<sup>b</sup> es hidrógeno, alquilo, heteroarilo o arilo, donde el alquilo o arilo está opcionalmente sustituido por uno o más halógenos;

cada R<sup>c</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo, en el que el alquilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>6</sup>;

R<sup>d</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo, en el que cada alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>6</sup>; en el que dos R<sup>d</sup> pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo;

cada R<sup>6</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, halo, ciano, nitro o -OH; y

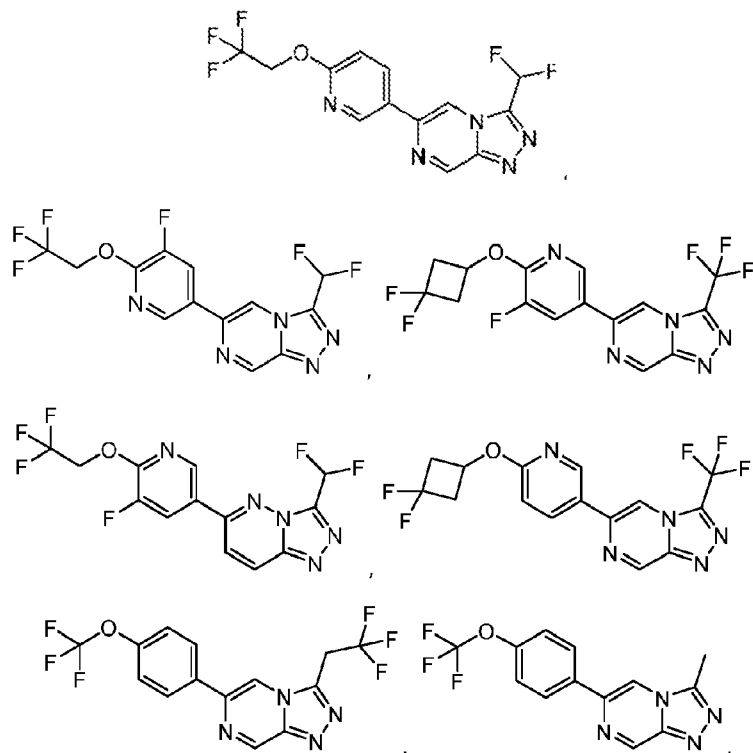
y cada R<sup>7</sup> es independientemente alquilo, halo u oxo.

En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es epilepsia.

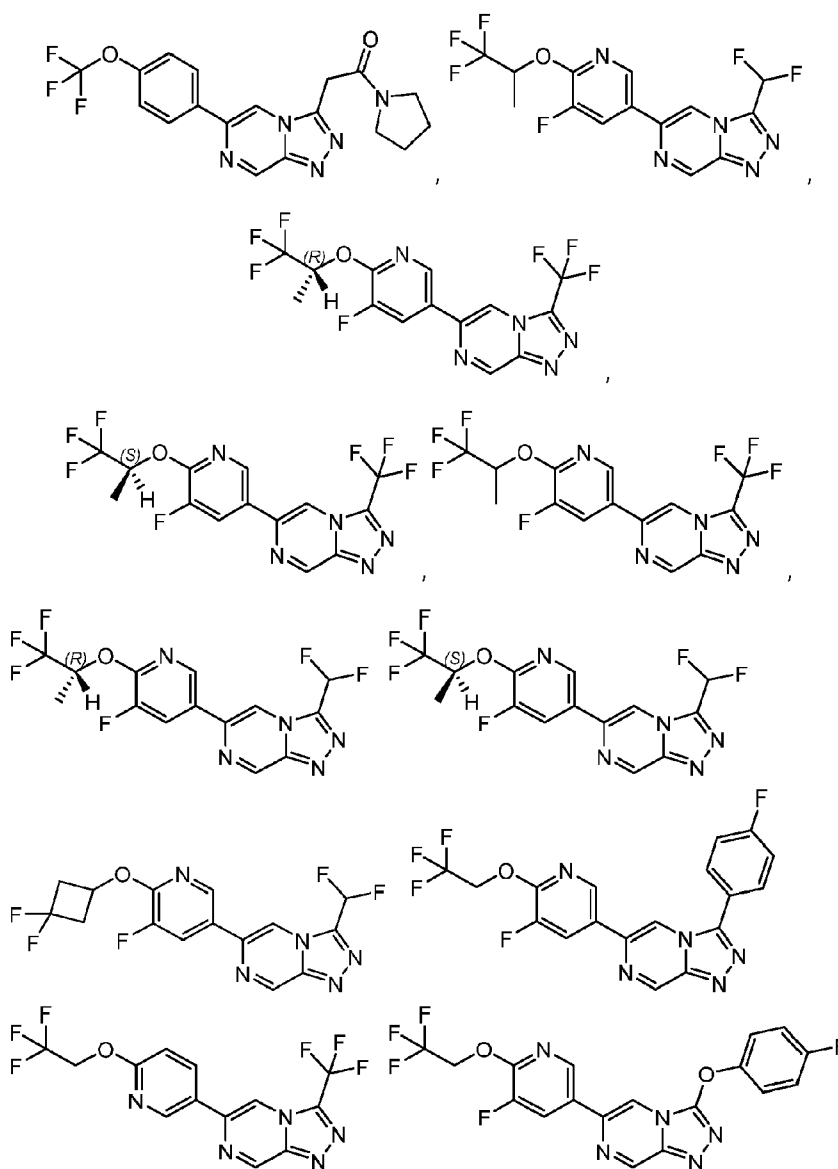
En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es una encefalopatía epiléptica.

En algunas realizaciones, la encefalopatía epiléptica comprende el síndrome de Dravet, los espasmos infantiles o el síndrome de Lennox-Gastaut.

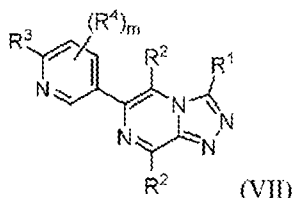
En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:







- 5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (VII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 10  $R^1$  es hidrógeno,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  haloalquilo,  $C_{3-8}$  carbocícilo, fenilo, O-fenilo, donde  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{1-6}$  haloalquilo,  $C_{3-8}$  carbocícilo, fenilo u O-fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo, heterocícilo de 3-8 miembros o -OR<sup>c</sup>;
- 15 cada  $R^2$  es independientemente hidrógeno, -alquilo  $C_{1-6}$ , o halo;
- $R^3$  es  $C_{1-6}$  alquilo, halo, ciano, nitro,  $C_{3-8}$  carbocícilo, heterocícilo de 3-8 miembros, -OR<sup>7</sup>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, o -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, donde  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-8}$  carbocícilo, o heterocícilo de 3-8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>5</sup>;
- $R^4$  es  $C_{1-6}$  alquilo, halo, ciano, nitro,  $C_{3-8}$  carbocícilo, heterocícilo de 3-8 miembros, -OR<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, o -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, donde  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-8}$  carbocícilo, o heterocícilo de 3-8 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>5</sup>;

m es 0, 1 o 2;

cada  $R^5$  es independientemente halo, ciano, nitro,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{3-8}$ carbociclilo, heterociclilo de 3-8 miembros,  $-OR^c$ ,  $-C(O)N(R^d)_2$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-SO_2OR^c$ ,  $-SO_2N(R^d)_2$ ,  $-NR^dC(O)(R^c)$  o  $-N(R^d)_2$ ;

cada  $R^c$  es independientemente hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquilo, donde cada  $C_{1-6}$ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^6$ ;

cada  $R^d$  es independientemente hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquilo;

cada  $R^6$  es independientemente halógeno, ciano,  $C_{3-8}$ carbociclilo, o heterociclilo de 3-8 miembros; donde el  $C_{3-8}$ carbociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o ciano; y

$R^7$  es  $C_{1-6}$ alquilo o  $C_{3-8}$ carbociclilo en el que  $C_{1-6}$ alquilo o  $C_{3-8}$ carbociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^6$ .

En algunas realizaciones,  $R^1$  es hidrógeno,  $C_1$  alquilo,  $C_{1-6}$ haloalquilo o  $C_{3-8}$ carbociclilo, donde  $C_1$  alquilo,  $C_{1-6}$ haloalquilo o  $C_{3-8}$ carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo, heterociclilo de 3-8 miembros o  $-OR^c$ .

En algunas realizaciones,  $R^1$  es  $CF_3$  o  $CHF_2$ .

En algunas realizaciones,  $R^1$  es hidrógeno.

En algunas realizaciones,  $R^3$  es  $-OR^7$ .

En algunas realizaciones,  $R^7$  es  $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con  $C_{3-8}$ carbociclo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano; o  $C_{3-8}$ carbociclo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano.

En algunas realizaciones,  $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos.

En algunas realizaciones,  $R^3$  es  $-OCF_3$  or  $-O-CH_2CF_3$ .

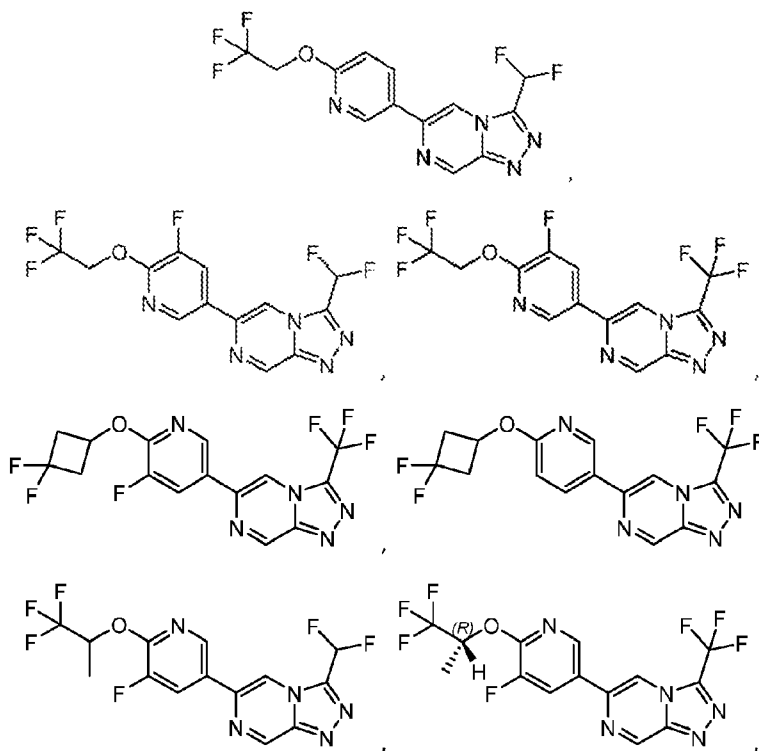
En algunas realizaciones,  $R^4$  es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-OR^c$  o halógeno.

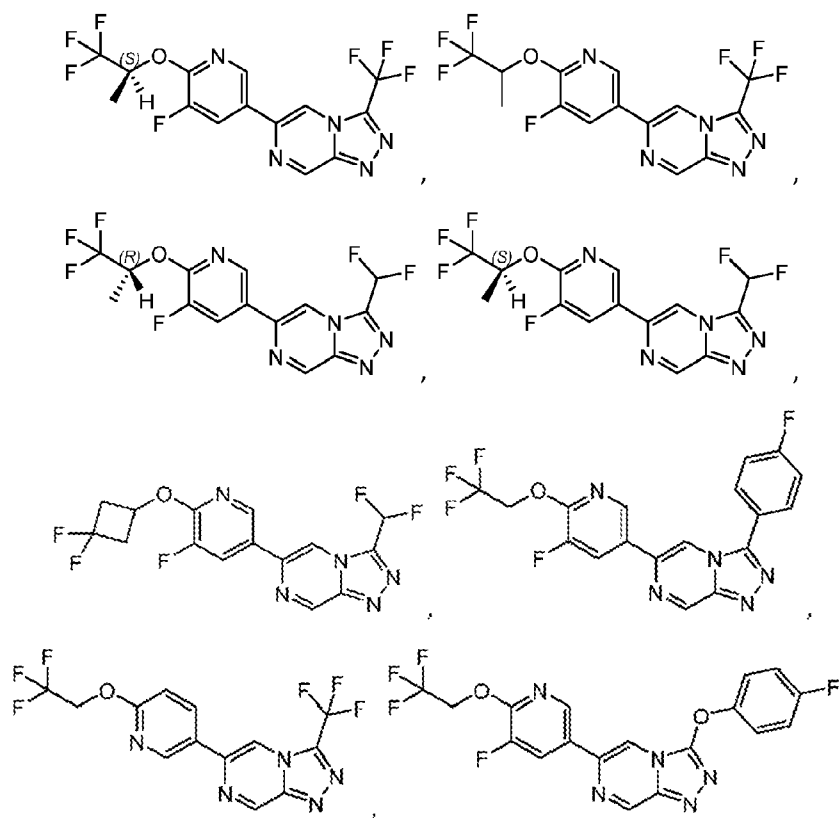
En algunas realizaciones,  $R^4$  es metilo o fluoruro.

En algunas realizaciones, m es 0, 1 o 2.

En algunas realizaciones, m es 1.

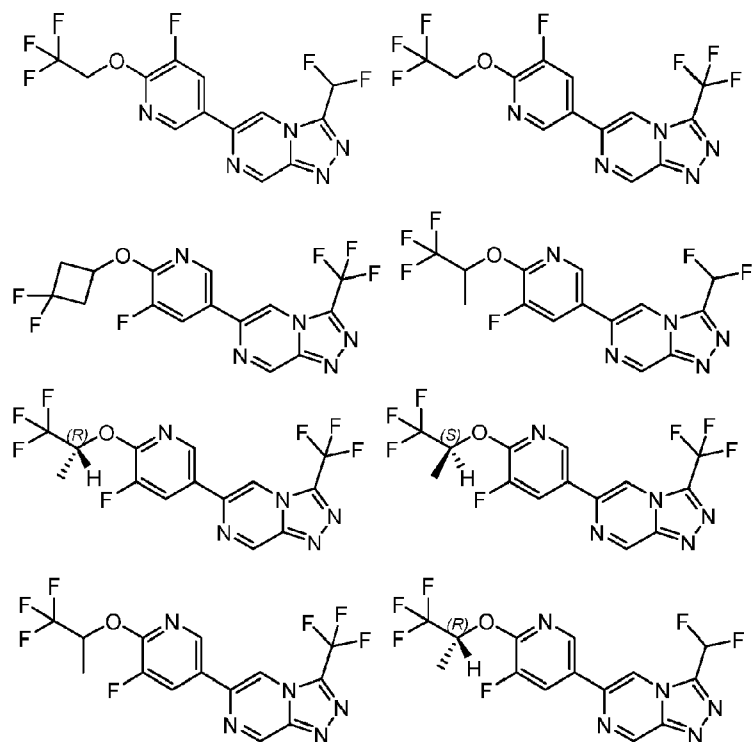
En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:

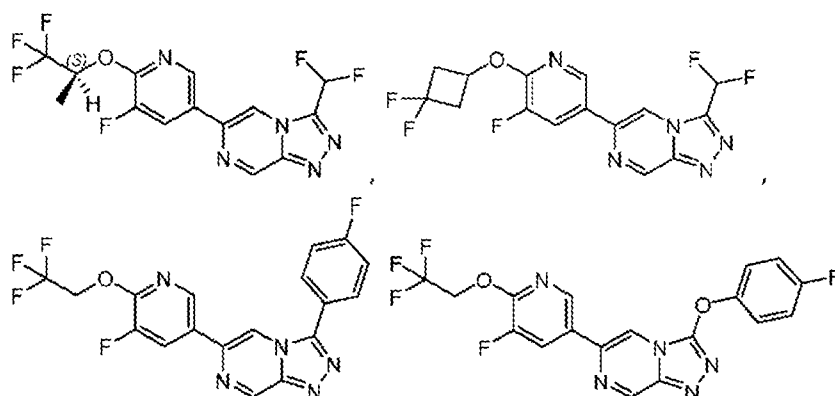




5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

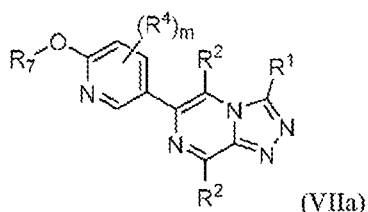
En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (VIIa):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo o C<sub>3-8</sub>carbociclilo, donde C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>1-6</sub>haloalquilo o C<sub>3-8</sub>carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo, heterociclilo de 3-8 miembros o -OR<sup>c</sup>;

cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub>, o halo;

10 R<sup>4</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo, halo, ciano, nitro, C<sub>3-8</sub>carbociclilo, heterociclilo de 3-8 miembros, -OR<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, o -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, donde C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-8</sub>carbociclilo, o heterociclilo de 3-8 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>5</sup>;

m es 0, 1 o 2;

cada R<sup>5</sup> es independientemente halo, ciano, nitro, C<sub>1-6</sub>alquilo, C<sub>3-8</sub>carbociclilo, heterociclilo de 3-8 miembros, -OR<sup>c</sup>, -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>C(O)(R<sup>c</sup>) o -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>;

15 cada R<sup>c</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo, donde cada C<sub>1-6</sub>alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>6</sup>;

cada R<sup>d</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1-6</sub>alquilo;

cada R<sup>6</sup> es independientemente halógeno, ciano, C<sub>3-8</sub>carbociclilo, o heterociclilo de 3-8 miembros; donde el C<sub>3-8</sub>carbociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o ciano; y

20 R<sup>7</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>3-8</sub>carbociclilo en el que C<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>3-8</sub>carbociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>6</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es C<sub>1-6</sub>haloalquilo opcionalmente sustituido con -OR<sup>c</sup> o C<sub>3-4</sub>carbociclo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> Es CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>

25 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es C<sub>1-6</sub>alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano; C<sub>1-6</sub>alquilo sustituido con C<sub>3-8</sub>carbociclo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano; o C<sub>3-8</sub>carbociclo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano.

30 En algunas realizaciones, R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos.

En algunas realizaciones, -OR<sup>7</sup> es -OCF<sub>3</sub> or -O-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

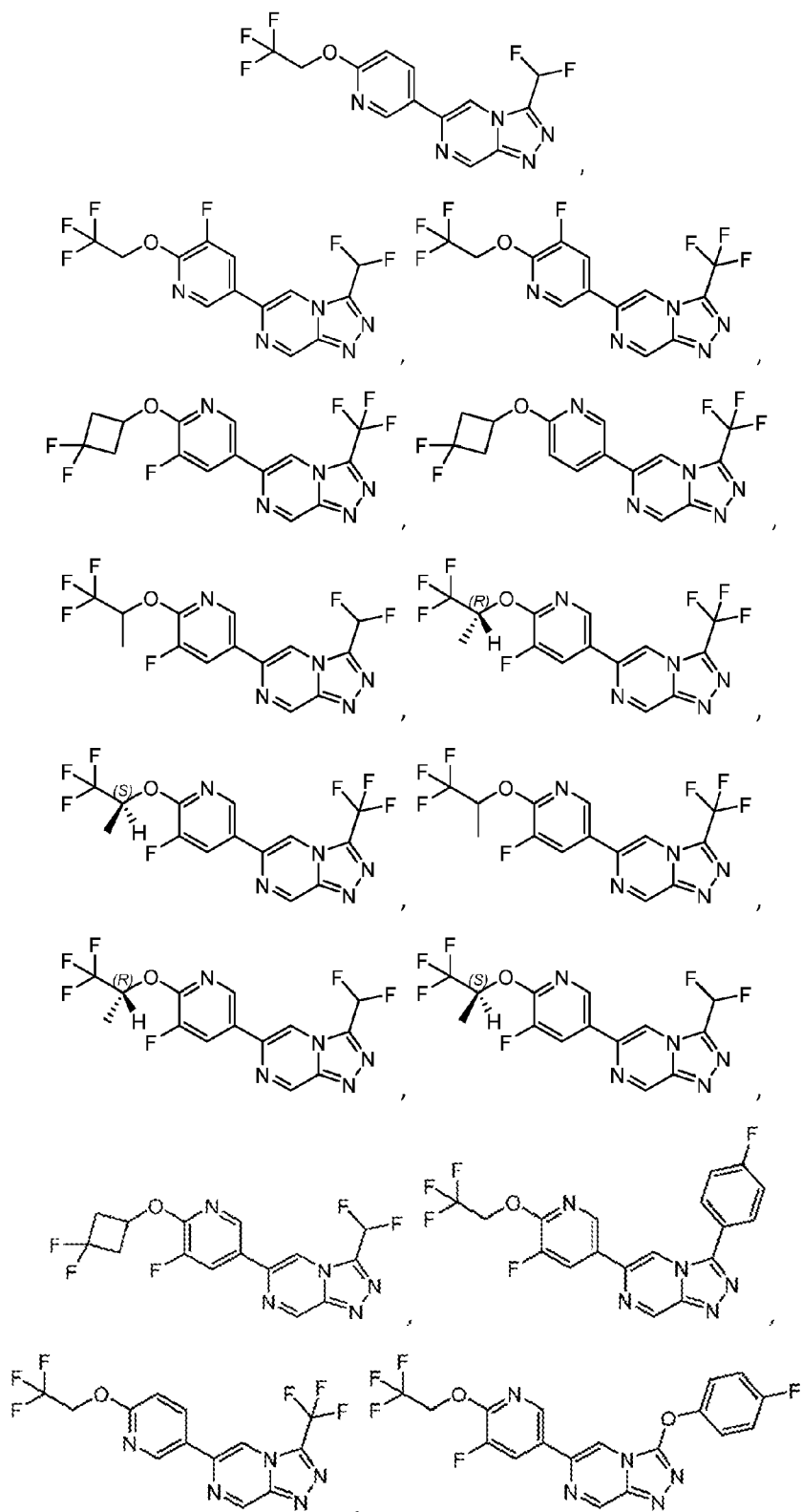
En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>c</sup> o halógeno.

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es metilo o fluoruro.

En algunas realizaciones, m es 0, 1 o 2.

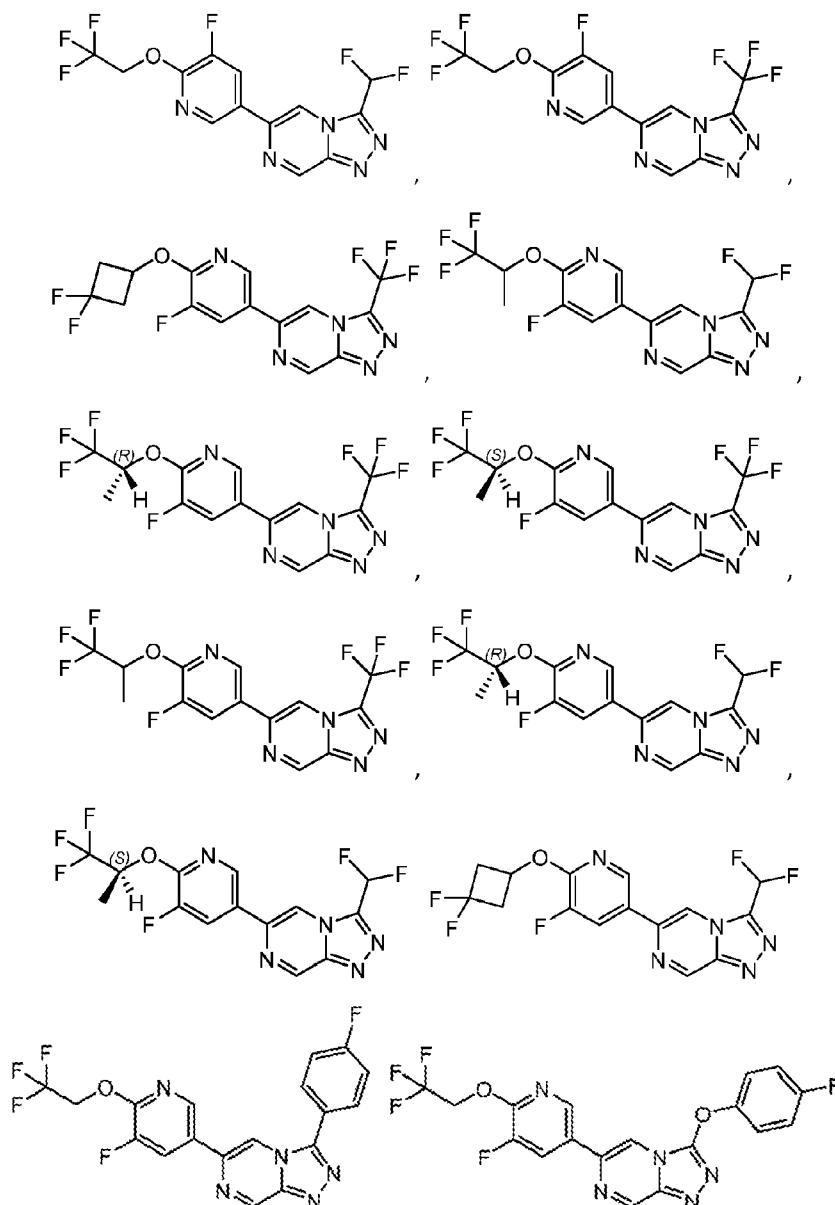
En algunas realizaciones,  $m$  es 1.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

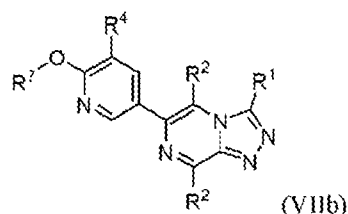
En algunas realizaciones, en la que el compuesto se selecciona de:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (VIIb):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

$R^1$  es hidrógeno,  $C_1$  alquilo,  $C_{1-6}$  haloalquilo o  $C_{3-8}$  carbociclilo, donde  $C_1$  alquilo,  $C_{1-6}$  haloalquilo o  $C_{3-8}$  carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo, heterociclilo de 3-8 miembros o  $-OR^c$ ;  
 cada  $R^2$  es independientemente hidrógeno, -alquilo  $C_{1-6}$ , o halo;  
 $R^4$  es halógeno;  
 cada  $R^5$  es independientemente halo, ciano, nitro,  $C_{1-6}$  alquilo,  $C_{3-8}$  carbociclilo, heterociclilo de 3-8 miembros,  $-OR^c$ ,  $-C(O)N(R^d)_2$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-SO_2OR^c$ ,  $-SO_2N(R^d)_2$ ,  $-NR^dC(O)(R^c)$  o  $-N(R^d)_2$ ;  
 cada  $R^c$  es independientemente hidrógeno o  $C_{1-6}$  alquilo, donde cada  $C_{1-6}$  alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^6$ ;

15

cada  $R^d$  es independientemente hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquilo;

cada  $R^6$  es independientemente halógeno, ciano,  $C_{3-8}$ carbociclilo, o heterociclilo de 3-8 miembros; donde el  $C_{3-8}$ carbociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o ciano; y

$R^7$  es  $C_{1-6}$ alquilo o  $C_{3-8}$ carbociclilo en el que  $C_{1-6}$ alquilo o  $C_{3-8}$ carbociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^6$ .

5

En algunas realizaciones,  $R^1$  es  $C_{1-6}$ haloalquilo opcionalmente sustituido con  $-OR^c$  o  $C_{3-4}$ carbociclo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos.

En algunas realizaciones,  $R^1$  es  $CF_3$  o  $CHF_2$ .

En algunas realizaciones,  $R^2$  es hidrógeno.

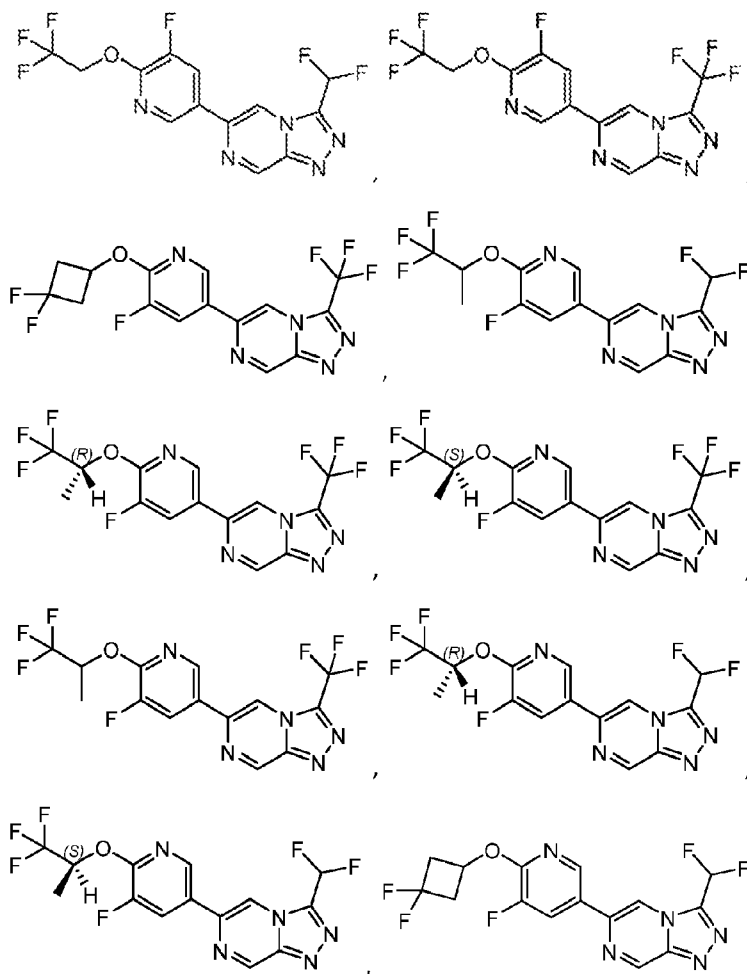
10 En algunas realizaciones,  $R^7$  es  $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con  $C_{3-8}$ carbociclo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano; o  $C_{3-8}$ carbociclo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano.

En algunas realizaciones,  $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 halógenos.

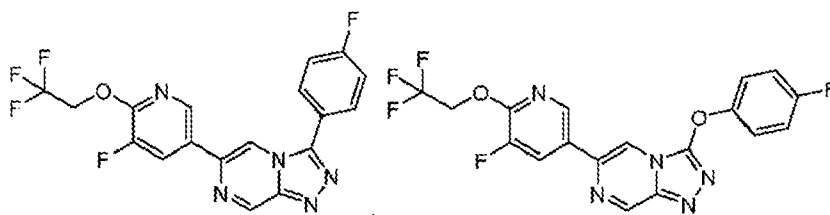
15 En algunas realizaciones,  $-OR^7$  es  $-OCF_3$  o  $-O-CH_2CF_3$ .

En algunas realizaciones,  $R^4$  es fluorido.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de:



20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica divulgada para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno neurológico o un trastorno psiquiátrico en un individuo que lo necesite.

Otros objetos y ventajas resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la **Descripción Detallada**, los **Ejemplos** las **Reivindicaciones**.

## 10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Como se describe en general en el presente documento, la presente invención proporciona compuestos y composiciones útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección descrita en el presente documento, por ejemplo, una enfermedad, trastorno o afección relacionada con la función aberrante de un canal iónico de sodio, tal como la corriente de sodio tardía anormal (INaL). Entre las enfermedades, trastornos o afecciones ejemplares se incluyen la epilepsia o un síndrome epiléptico.

### Definiciones

#### Definiciones químicas

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos y expresiones químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen en general como se describe en la misma. Además, los principios generales de la química orgánica, así como las moléculas funcionales específicas y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ª edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Los compuestos aquí descritos pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en varias formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos aquí descritos pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros pueden aislarse de las mezclas por procedimientos conocidos por los expertos en la materia, incluida la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos pueden prepararse mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

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

En las composiciones proporcionadas en el presente documento, un compuesto enantioméricamente puro puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente un 90% de excipiente y aproximadamente un 10% de compuesto R enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto R



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

El compuesto descrito en la presente memoria también puede comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, el H puede estar en cualquier forma isotópica, incluidas  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D o deuterio) y  $^3\text{H}$  (T o tritio); el C puede estar en cualquier forma isotópica, incluidas  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ ; el O puede estar en cualquier forma isotópica, incluidas  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ ; y similares.

Los siguientes términos tienen los significados que se presentan a continuación y son útiles para comprender la descripción y el alcance previsto de la presente invención. Al describir la invención, que puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contengan dichos compuestos y procedimientos de uso de dichos compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. También debe entenderse que, cuando se describen en el presente documento, cualquiera de las fracciones definidas a continuación puede sustituirse con una variedad de sustituyentes, y que las definiciones respectivas pretenden incluir dichas fracciones sustituidas dentro de su ámbito de aplicación, tal como se establece a continuación. Salvo que se indique lo contrario, el término "sustituido" se define como se indica a continuación. Debe entenderse además que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse intercambiables cuando se utilizan en el presente documento. Los artículos "un" y "una" se utilizan en el presente documento para referirse a uno o a más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A título de ejemplo, "un análogo" se refiere a un análogo o a más de un análogo.

Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ " está destinado a abarcar,  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_{1-6}$ ,  $\text{C}_{1-5}$ ,  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{C}_{1-3}$ ,  $\text{C}_{1-2}$ ,  $\text{C}_{2-6}$ ,  $\text{C}_{2-5}$ ,  $\text{C}_{2-4}$ ,  $\text{C}_{2-3}$ ,  $\text{C}_{3-6}$ ,  $\text{C}_{3-5}$ ,  $\text{C}_{3-4}$ ,  $\text{C}_{4-6}$ ,  $\text{C}_{4-5}$ , y  $\text{C}_{5-6}$  alquilo.

Como se utiliza en la presente memoria, "alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado, por ejemplo, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo  $\text{C}_{1-20}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo  $\text{C}_{1-10}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo  $\text{C}_{1-9}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo  $\text{C}_{1-8}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo  $\text{C}_{1-7}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo  $\text{C}_{1-6}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo  $\text{C}_{1-5}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo  $\text{C}_{1-4}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo  $\text{C}_{1-3}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo  $\text{C}_{1-2}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono (" $\text{C}_1$  alquilo"). Algunos ejemplos de grupos alquilo  $\text{C}_{1-6}$  son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo y similares.

Como se utiliza en el presente documento, "alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 dobles enlaces carbono-carbono), y opcionalmente uno o más triples enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 triples enlaces carbono-carbono) ("alquenilo  $\text{C}_{2-20}$ "). En ciertas realizaciones, el alquenilo no contiene ningún enlace triple. En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo  $\text{C}_{2-10}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo  $\text{C}_{2-9}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo  $\text{C}_{2-8}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo  $\text{C}_{2-7}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo  $\text{C}_{2-5}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo  $\text{C}_{2-4}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo  $\text{C}_{2-3}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo  $\text{C}_2$ "). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (como en el 2-butenilo) o terminales (como en el 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquenilo  $\text{C}_{2-4}$  incluyen etenilo ( $\text{C}_2$ ), 1-propenilo ( $\text{C}_3$ ), 2-propenilo ( $\text{C}_3$ ), 1-butenilo ( $\text{C}_4$ ), 2-butenilo ( $\text{C}_4$ ), butadienilo ( $\text{C}_4$ ) y similares. Ejemplos de grupos alquenilo  $\text{C}_{2-6}$  incluyen los grupos alquenilo  $\text{C}_{2-4}$  antes mencionados, así como pentenilo ( $\text{C}_5$ ), pentadienilo ( $\text{C}_5$ ), hexenilo ( $\text{C}_6$ ) y similares. Ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo ( $\text{C}_7$ ), octenilo ( $\text{C}_8$ ), octatrienilo ( $\text{C}_8$ ) y similares.

Como se utiliza en el presente documento, "alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado ramificado o de cadena recta que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más enlaces triples carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 enlaces triples carbono-carbono), y opcionalmente uno o más enlaces dobles carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 enlaces dobles carbono-carbono) ("alquinilo  $\text{C}_{2-20}$ "). En ciertas realizaciones, el alquinilo no contiene dobles enlaces. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo  $\text{C}_{2-10}$ "). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo  $\text{C}_{2-9}$ "). En algunas realizaciones, un grupo

alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2-8</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2-7</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2-6</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2-5</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2-4</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C<sub>2-3</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 2 átomos de carbono ("C<sub>2</sub> alquilo"). El uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (como en el 2-butilo) o terminales (como en el 1-butilo). Los ejemplos de grupos alquinilo C<sub>2-4</sub> incluyen, sin limitación, etinilo (C<sub>2</sub>), 1-propinilo (C<sub>3</sub>), 2-propinilo (C<sub>3</sub>), 1-butinilo (C<sub>4</sub>), 2-butinilo (C<sub>4</sub>) y similares. Ejemplos de grupos alquenilo C<sub>2-6</sub> incluyen los grupos alquinilo C<sub>2-4</sub> antes mencionados, así como pentinilo (C<sub>5</sub>), hexinilo (C<sub>6</sub>) y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C<sub>7</sub>), octinilo (C<sub>8</sub>) y similares.

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

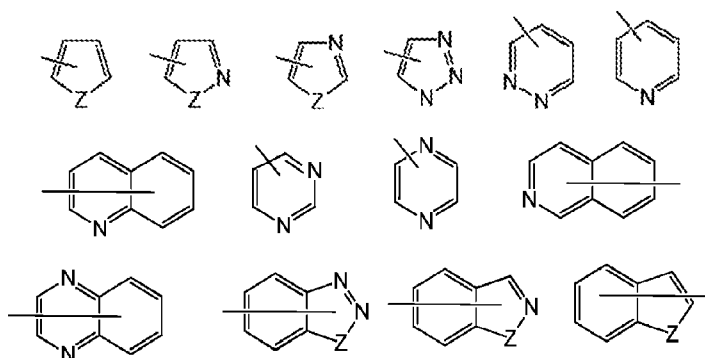
Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos 4n+2 monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 electrones  $\pi$  compartidos en una matriz cíclica) que tiene 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos ("arilo C<sub>6-14</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("arilo C<sub>6</sub>"; por ejemplo, fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("arilo C<sub>10</sub>"; por ejemplo, naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("arilo C<sub>14</sub>"; por ejemplo, antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo de arilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico en los que el radical o punto de unión está en el anillo de arilo y, en tales casos, el número de átomos de carbono continúa para designar el número de átomos de carbono en el sistema de anillos arilo. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisen, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. Entre los grupos arilo se incluyen el fenilo, el naftilo, el indenilo y el tetrahidronaftilo.

Como se utiliza en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico 4n+2 de 5-10 miembros (*por ejemplo*, con 6 o 10  $\pi$  electrones compartidos en un conjunto cíclico) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillos bicíclicos heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico en los que el punto de unión está en el anillo heteroarilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillos fusionados (arilo/heteroarilo). Grupos heteroarilo bicíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (p. ej., indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de unión puede estar en cualquiera de los anillos, es decir, el anillo que lleva un heteroátomo (p. ej., 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).

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

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

Ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



en los que cada Z se selecciona entre carbonilo, N, NR<sup>65</sup>, O y S; y R<sup>65</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros.

Como se usa en el presente documento, "carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C<sub>3-10</sub>") y cero heteroátomos en el sistema de anillos no aromáticos. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C<sub>3-8</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C<sub>3-6</sub>"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C<sub>5-10</sub>"). Los grupos carbociclilo C<sub>3-6</sub> de ejemplo incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C<sub>3</sub>), ciclopropenilo (C<sub>3</sub>), ciclobutilo (C<sub>4</sub>), ciclobutenilo (C<sub>4</sub>), ciclopentilo (C<sub>5</sub>), ciclopentenilo (C<sub>5</sub>), ciclohexilo (C<sub>6</sub>), ciclohexenilo (C<sub>6</sub>), ciclohexadienilo (C<sub>6</sub>) y similares. Los grupos carbociclilo C<sub>3-8</sub> de ejemplo incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C<sub>3-6</sub> antes mencionados, así como cicloheptilo (C<sub>7</sub>), cicloheptenilo (C<sub>7</sub>), cicloheptadienilo (C<sub>7</sub>), cicloheptatrienilo (C<sub>7</sub>), ciclooctilo (C<sub>8</sub>), ciclooctenilo (C<sub>8</sub>), biciclo[2.2.1]heptanilo (C<sub>7</sub>), biciclo[2.2.2]octanilo (C<sub>8</sub>) y similares. Los grupos carbociclilo C<sub>3-10</sub> ejemplares incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C<sub>3-8</sub> antes mencionados, así como ciclononilo (C<sub>9</sub>), ciclononenilo (C<sub>9</sub>), ciclodecilo (C<sub>10</sub>), ciclodecenilo (C<sub>10</sub>), octahidro-1H-indenilo (C<sub>9</sub>), decahidronaftalenilo (C<sub>10</sub>), espiro[4,5]decanilo (C<sub>10</sub>) y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en ciertas realizaciones, el grupo carbociclilo es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o contiene un sistema de anillo condensado, con puente o espiro tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. "Carbociclilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo de carbociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en los que el punto de unión está en el anillo de carbociclilo y, en tales casos, el número de carbonos continúa designando el Número de carbonos en el sistema de anillos carbocíclicos.

El término "cicloalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos monocíclicos saturados o parcialmente insaturados, por ejemplo, con 3-8 o 3-6 átomos de carbono en su sistema de anillos, denominados en el presente documento C<sub>3-8</sub> cicloalquilo o C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, respectivamente. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclobutilo y ciclopropilo.

Como se usa en el presente documento, "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromático de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 3 a 10 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillo fusionado, puenteado o espiro, como un

sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico"), y puede ser saturado o parcialmente insaturado. Los sistemas de anillos bicíclicos heterocíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, tal como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos cicloalquilo, en los que el punto de unión se encuentra en el anillo cicloalquilo o heterociclilo, o sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, tal como se ha definido anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión se encuentra en el anillo heterociclilo, como se define anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en los que el punto de unión está en el anillo heterociclilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo sigue designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heterociclilo.

En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y heteroátomos en el anillo de 1-4, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5-8 miembros con átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5-8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromáticos de 5-6 miembros con átomos de carbono en el anillo y heteroátomos de 1-4 en el anillo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5-6 miembros"). En algunas realizaciones, el heterociclo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclo de 5-6 miembros tiene un heteroátomo anular seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

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

Como se utiliza en el presente documento, "hetero" cuando se utiliza para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo han sido sustituidos por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hetero puede aplicarse a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente, como alquilo, p. ej., heteroalquilo; carbociclilo, por ejemplo heterociclilo; arilo, por ejemplo, heteroarilo; y similares que tengan de 1 a 5, y particularmente de 1 a 3 heteroátomos.

Como se utiliza en el presente documento, "ciano" se refiere a -CN.

Como se utiliza en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). En ciertas realizaciones, el grupo halo es fluoro o cloro.

Como se utiliza en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Como se utiliza en el presente documento, "nitro" se refiere a -NO<sub>2</sub>.

Como se utiliza en el presente documento, "oxo" se refiere a -C=O.

En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) se reemplaza con un sustituyente permitido, por ejemplo, un sustituyente que tras la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no sufre transformación espontánea, como por reordenamiento, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura concreta, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición.

Como se usa en el presente documento, un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo amino cuaternario catiónico para mantener la neutralidad electrónica. Los contraiones ejemplares incluyen iones haluro (por ejemplo, F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>), NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>; iones OH<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>-2</sup>sulfonato (p. ej., metansulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-alcanforsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ácido naftaleno-1-sulfónico-5-sulfonato, etano- ácido 1-sulfónico-2-sulfonato y similares) e iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

Los átomos de nitrógeno pueden ser sustituidos o no sustituidos según lo permita la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primario, secundario, terciario y cuaternario. Los sustituyentes de átomos de nitrógeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>, -SOR<sup>aa</sup>, -C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>cc</sup>, -C(=S)SR<sup>cc</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub> alquilo, C<sub>1-10</sub> perhaloalquilo, C<sub>2-10</sub> alquenoilo, C<sub>2-10</sub> alquinilo, C<sub>3-10</sub> carbociclilo, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo de C<sub>6-14</sub> y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R<sup>cc</sup> unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenoilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R<sup>dd</sup>, y en el que R<sup>aa</sup>, R<sup>bb</sup>, R<sup>cc</sup> y R<sup>dd</sup> son como se han definido anteriormente.

Estos y otros sustituyentes ejemplares se describen con más detalle en la **Descripción detallada**, los **Ejemplos** y las **Reivindicaciones**. La invención no pretende estar limitada en modo alguno por la enumeración de ejemplos de sustituyentes anterior.

## Otras definiciones

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, al juicio razonable del médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni similares indebidas, y que están de acuerdo con una relación riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las que se derivan de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos, adecuados. Son ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, atóxicas, las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante otros procedimientos utilizados en la técnica, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodohidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N<sup>+</sup>(alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>4</sub>. Las sales representativas de metal alcalino o alcalinotérreo incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

Como se utiliza en el presente documento, un "individuo" al que se contempla la administración incluye, pero no se limita a, seres humanos(es decir, un varón o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un individuo pediátrico(por ejemplo, lactante, niño, adolescente) o un individuo adulto(por *ejemplo*, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/o un animal no humano, por *ejemplo*, un mamífero como primates(por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus), ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, cabras, roedores, gatos y/o perros. En ciertas realizaciones, el individuo es un ser humano. En ciertas realizaciones, el individuo es un mamífero no humano. Los términos "humano", "paciente" e "individuo" se utilizan indistintamente en el presente documento.

Enfermedad, trastorno y afección se utilizan indistintamente en el presente documento.

Como se utilizan en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratamiento" contemplan una acción que tiene lugar mientras un individuo padece la enfermedad, trastorno o afección especificados, que reduce la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección, o retrasa o ralentiza la progresión de la enfermedad, trastorno o afección ("tratamiento terapéutico"), y también contempla una acción que tiene lugar antes de que un individuo comience a padecer la enfermedad, trastorno o afección especificados ("tratamiento profiláctico").

Como se utiliza en el presente documento, la "cantidad eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. Como apreciarán los expertos en esta técnica, la cantidad eficaz de un

compuesto de la invención puede variar dependiendo de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad que se está tratando, el modo de administración, y la edad, salud y condición del individuo. Una cantidad eficaz abarca el tratamiento terapéutico y profiláctico.

Como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" puede englobar una cantidad que mejore la terapia global, reduzca o evite los síntomas o las causas de una enfermedad o afección, o potencie la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

### **Procedimientos de tratamiento**

En el presente documento se describen compuestos y composiciones de los mismos y su uso para tratar una enfermedad, trastorno o afección relacionada con la función aberrante de un canal iónico de sodio, por ejemplo, corriente de sodio tardía anormal (INaL). En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado por la presente invención es eficaz en el tratamiento de la epilepsia o de un síndrome epiléptico, de un trastorno del neurodesarrollo, del dolor o de un trastorno neuromuscular. Los compuestos de la invención también pueden modular todos los canales iónicos de sodio, o pueden ser específicos de sólo uno o una pluralidad de canales iónicos de sodio, por ejemplo, Nav 1.1, 1.2, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, y/o 1.9.

En realizaciones típicas, la presente invención pretende abarcar los compuestos aquí divulgados y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Las referencias a procedimientos de tratamiento en los párrafos siguientes de esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para uso en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) por medio de terapia.

### ***Epilepsia y síndromes epilépticos***

Los compuestos aquí descritos son útiles en el tratamiento de la epilepsia y los síndromes epilépticos. La epilepsia es un trastorno del SNC en el que la actividad de las células nerviosas del cerebro se interrumpe, provocando crisis o periodos de comportamiento y sensaciones inusuales y, a veces, pérdida de conciencia. Los síntomas de las convulsiones varían mucho, desde una simple mirada perdida durante unos segundos hasta sacudidas repetidas de los brazos o las piernas durante una convulsión.

La epilepsia puede consistir en una crisis generalizada o en una crisis parcial o focal. Todas las áreas del cerebro están implicadas en una crisis generalizada. Una persona que experimenta una crisis generalizada puede gritar o emitir algún sonido, ponerse rígida durante varios segundos o un minuto y, a continuación, realizar movimientos rítmicos de brazos y piernas. Los ojos suelen estar abiertos, la persona puede parecer que no respira e incluso ponerse azul. El retorno a la consciencia es gradual y la persona puede confundirse de minutos a horas. Existen seis tipos principales de crisis generalizadas: crisis tónico-clónicas, tónicas, clónicas, mioclónicas, de ausencia y atónicas. En una crisis parcial o focal, sólo está implicada una parte del cerebro, por lo que sólo se ve afectada una parte del cuerpo. Dependiendo de la parte del cerebro que presente una actividad eléctrica anormal, los síntomas pueden variar.

La epilepsia, como se describe en el presente documento, incluye una crisis generalizada, parcial, parcial compleja, tónica clónica, clónica, tónica, refractaria, estado epiléptico, crisis de ausencia, crisis febriles o epilepsia del lóbulo temporal.

Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden ser útiles en el tratamiento de síndromes epilépticos. Los síndromes graves con disfunción cerebral difusa causada, al menos en parte, por algún aspecto de la epilepsia, también se denominan encefalopatías epilépticas. Se asocian a convulsiones frecuentes resistentes al tratamiento y a disfunciones cognitivas graves, por ejemplo el síndrome de West.

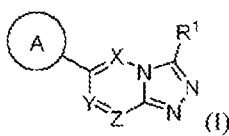
En algunas realizaciones, el síndrome epiléptico comprende una encefalopatía epiléptica, como el síndrome de Dravet, el síndrome de Angelman, el trastorno CDKL5, la epilepsia del lóbulo frontal, los espasmos infantiles, el síndrome de West, la epilepsia mioclónica juvenil, el síndrome de Landau-Kleffner, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Ohtahara, la epilepsia PCDH19 o la deficiencia de Glut1.

En algunas realizaciones, la epilepsia o el síndrome epiléptico es una epilepsia genética o un síndrome epiléptico genético. En algunas realizaciones, la epilepsia o un síndrome epiléptico comprende encefalopatía epiléptica, encefalopatía epiléptica con mutaciones SCN1A, SCN2A, SCN8A, encefalopatía epiléptica infantil temprana, síndrome de Dravet, Síndrome de Dravet con mutación SCN1A, epilepsia generalizada con convulsiones febriles, epilepsia infantil intratable con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, espasmos infantiles, convulsiones neonatales-infantiles familiares benignas, Encefalopatía epiléptica SCN2A, epilepsia focal con mutación SCN3A, epilepsia parcial pediátrica criptogénica con mutación SCN3A, encefalopatía epiléptica SCN8A, muerte súbita inesperada en epilepsia,

encefalitis de Rasmussen, crisis parciales migratorias malignas de la infancia, epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal, muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP), encefalopatía epiléptica KCNQ2 o encefalopatía epiléptica KCNT1.

En algunas realizaciones, los procedimientos descritos en el presente documento comprenden además identificar a un individuo que tiene epilepsia o un síndrome epiléptico (p. ej., encefalopatía epiléptica, encefalopatía epiléptica con mutaciones SCN1A, SCN2A, SCN8A, encefalopatía epiléptica infantil temprana, síndrome de Dravet, síndrome de Dravet con mutación SCN1A, Epilepsia generalizada con convulsiones febriles, epilepsia infantil intratable con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, espasmos infantiles, convulsiones neonatales-infantiles familiares benignas, encefalopatía epiléptica SCN2A, epilepsia focal con mutación SCN3A, epilepsia parcial pediátrica criptogénica con mutación SCN3A, encefalopatía epiléptica SCN8A, muerte súbita inesperada en epilepsia, encefalitis de Rasmussen, crisis parciales migratorias malignas de la infancia, epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante, muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP), encefalopatía epiléptica KCNQ2, o encefalopatía epiléptica KCNT1) antes de la administración de un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., la encefalopatía epiléptica KCNQ2 o la encefalopatía epiléptica KCNT1).g., un compuesto de Fórmula (I)).

En un aspecto, la presente divulgación presenta un compuesto de Fórmula (I) un procedimiento para tratar la epilepsia o un síndrome epiléptico (por ejemplo, encefalopatía epiléptica, encefalopatía epiléptica con mutaciones SCN1A, SCN2A, SCN8A, encefalopatía epiléptica infantil temprana, síndrome de Dravet, síndrome de Dravet con mutación SCN1A, Epilepsia generalizada con convulsiones febriles, epilepsia infantil intratable con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, espasmos infantiles, convulsiones neonatales-infantiles familiares benignas, encefalopatía epiléptica SCN2A, epilepsia focal con mutación SCN3A, epilepsia parcial pediátrica criptogénica con mutación SCN3A, encefalopatía epiléptica SCN8A, muerte súbita inesperada en epilepsia, encefalitis de Rasmussen, crisis parciales migratorias malignas de la infancia, epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante, muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP), encefalopatía epiléptica KCNQ2, o encefalopatía epiléptica KCNT1) que comprende administrar a un individuo que lo necesite un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de X, Y y Z es independientemente N o CR<sup>2</sup>, en el que al menos uno de X, Y y Z es independientemente N; A es arilo o heteroarilo (p. ej., arilo o heteroarilo monocíclico de 6 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>3</sup>; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo o halo; R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, -OR<sup>b</sup>, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, donde alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>4</sup>; cada R<sup>3</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, halo, ciano, nitro, -OR<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, o -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, donde alquilo, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>5</sup>; cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, nitro, -OR<sup>c</sup>, -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sup>2</sup>R<sup>c</sup>, -SO<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -SO<sup>2</sup>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>C(O)(R<sup>c</sup>), o -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, donde alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más R<sup>7</sup>; cada R<sup>b</sup> es hidrógeno cada R<sup>c</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde alquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más R<sup>6</sup>; cada R<sup>d</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo, donde cada alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>6</sup>; cada R<sup>6</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, halo, ciano, nitro o -OH; y cada R<sup>7</sup> es independientemente alquilo, halo u oxo.

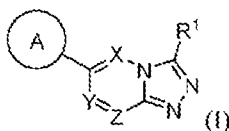
Un compuesto de la presente divulgación (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) también puede usarse para tratar una encefalopatía epiléptica, en la que el individuo tiene una mutación en uno o más de ALDH7A1, ALG13, ARHGEF9, ARX, ASAH1, CDKL5, CHD2, CHRNA2, CHRNA4, CHRN2, CLN8, CNTNAP2, CPA6, CSTB, DEPDC5, DNM1, EEF1A2, EPM2A, EPM2B, GABRA1, GABRB3, GABRG2, GNAO1, GOSR2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, HCN1, IER3IP1, KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCNMA1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCTD7, LGI1, MEF2C, NHLRC1, PCDH19, PLCB1, PNKP, PNPO, PRICKLE1, PRICKLE2, PRRT2, RELN, SCARB2, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A, SIAT9, SIK1, SLC13A5, SLC25A22, SLC2A1, SLC35A2, SLC6A1, SNIP1, SPTAN1, SRPX2, ST3GAL3, STRADA, STX1B, STXBP1, SYN1, SYNGAP1, SZT2, TBC1D24 y VWOX.

En algunas realizaciones, los procedimientos descritos en la presente memoria comprenden además identificar un individuo que tiene una mutación en uno o más de ALDH7A1, ALG13, ARHGEF9, ARX, ASAH1, CDKL5, CHD2, CHRNA2, CHRNA4, CHRN2, CLN8, CNTNAP2, CPA6, CSTB, DEPDC5, DNM1, EEF1A2, EPM2A, EPM2B, GABRA1, GABRB3, GABRG2, GNAO1, GOSR2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, HCN1, IER3IP1, KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCNMA1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCTD7, LGI1, MEF2C, NHLRC1, PCDH19, PLCB1, PNKP, PNPO, PRICKLE1, PRICKLE2, PRRT2, RELN, SCARB2, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A, SIAT9, SIK1, SLC13A5, SLC25A22, SLC2A1, SLC35A2, SLC6A1, SNIP1, SPTAN1, SRPX2, ST3GAL3, STRADA, STX1B, STXBP1, SYN1, SYNGAP1, SZT2, TBC1D24, y VWOX antes de la administración de un compuesto descrito en el presente documento (por ej., un compuesto de Fórmula (I)).

**Trastornos del neurodesarrollo**

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de un trastorno del desarrollo neurológico. En algunas realizaciones, el trastorno del neurodesarrollo comprende autismo, autismo con epilepsia, esclerosis tuberosa, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Rett, síndrome de Angelman, síndrome Dup15q, síndrome de delección 22q13.3, síndrome de Prader-Willi, síndrome velocardiofacial, síndrome de Smith-Lemli-Opitz o un trastorno del neurodesarrollo con epilepsia. En algunas realizaciones, los procedimientos descritos en el presente documento comprenden además la identificación de un individuo con un trastorno del neurodesarrollo (por ejemplo, autismo, autismo con epilepsia, esclerosis tuberosa, síndrome X frágil, síndrome de Rett, síndrome de Angelman, síndrome Dup15q, síndrome de delección 22q13.3, síndrome de Prader-Willi, síndrome velocardiofacial, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, o un trastorno del neurodesarrollo con epilepsia) antes de la administración de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)).

En un aspecto, la presente divulgación presenta un procedimiento de tratamiento de un trastorno del neurodesarrollo (por ejemplo, autismo, autismo con epilepsia, esclerosis tuberosa, síndrome de X frágil, síndrome de Rett, síndrome de Angelman, síndrome Dup15q, síndrome de delección 22q13.3, síndrome de Prader-Willi, síndrome velocardiofacial, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, o un trastorno del neurodesarrollo con epilepsia) que comprende administrar a un individuo que lo necesita un compuesto de Fórmula (I):

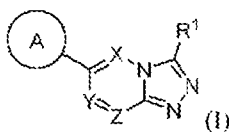


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de X, Y y Z es independientemente N o CR<sup>2</sup>, en el que al menos uno de X, Y y Z es independientemente N; A es arilo o heteroarilo (p. ej., arilo o heteroarilo monocíclico de 6 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>3</sup>; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo o halo; R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -OR<sup>b</sup>, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, donde alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>4</sup>; cada R<sup>3</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, halo, ciano, nitro, -OR<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup>, o -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, donde alquilo, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>5</sup>; cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, nitro, -OR<sup>c</sup>, -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sup>2</sup>R<sup>c</sup>, -SO<sup>2</sup>OR<sup>c</sup>, -SO<sup>2</sup>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>C(O)(R<sup>c</sup>), o -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, donde alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más R<sup>7</sup>; cada R<sup>b</sup> es hidrógeno cada R<sup>c</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde alquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más R<sup>6</sup>; cada R<sup>d</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo, donde cada alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>6</sup>; cada R<sup>6</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, halo, ciano, nitro o -OH; y cada R<sup>7</sup> es independientemente alquilo, halo u oxo.

**Dolor**

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser útiles en el tratamiento del dolor. En algunas realizaciones, el dolor comprende dolor neuropático, neuralgia del trigémino, migraña, migraña hemipléjica, migraña hemipléjica familiar, migraña hemipléjica familiar tipo 3, cefalea en racimos, neuralgia del trigémino, ataxia cerebelosa o un trastorno de cefalea relacionado. En algunas realizaciones, los procedimientos descritos en el presente documento comprenden además la identificación de un individuo con dolor (por ejemplo, dolor neuropático, neuralgia del trigémino, migraña, migraña hemipléjica, migraña hemipléjica familiar, migraña hemipléjica familiar tipo 3, cefalea en racimos, neuralgia del trigémino, ataxia cerebelosa o un trastorno de cefalea relacionado) antes de la administración de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)).

En un aspecto, la presente divulgación presenta un procedimiento para tratar el dolor (por ejemplo, dolor neuropático, neuralgia del trigémino, migraña, migraña hemipléjica, migraña hemipléjica familiar, migraña hemipléjica familiar tipo 3, cefalea en racimos, neuralgia del trigémino, ataxia cerebelosa o un trastorno de cefalea relacionado) que comprende administrar a un individuo que lo necesita un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de X, Y y Z es independientemente N o CR<sup>2</sup>, en el que al menos uno de X, Y y Z es independientemente N; A es arilo o heteroarilo (p. ej., arilo o heteroarilo monocíclico de 6 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más R<sup>3</sup>; R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo o halo; R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -OR<sup>b</sup>, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, donde alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>4</sup>; cada R<sup>3</sup> es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, halo, ciano, nitro, -OR<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>c</sup>, -

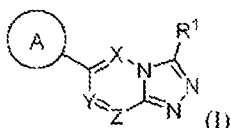


$C(O)OR^c$ , o  $-C(O)N(R^d)_2$ , donde alquilo, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^5$ ; cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, nitro,  $-OR^c$ ,  $-C(O)N(R^d)_2$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-SO_2OR^c$ ,  $-SO_2N(R^d)_2$ ,  $-NR^dC(O)(R^c)$ , o  $-N(R^d)_2$ , donde alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más  $R^7$ ; cada  $R^b$  es hidrógeno cada  $R^c$  es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde alquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más  $R^6$ ; cada  $R^d$  es independientemente hidrógeno o alquilo, donde cada alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más  $R^6$ ; cada  $R^6$  es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, halo, ciano, nitro o  $-OH$ ; y cada  $R^7$  es independientemente alquilo, halo u oxo.

### Trastornos neuromusculares

Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de un trastorno neuromuscular. En algunas realizaciones, el trastorno neuromuscular comprende esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, miotonía, paramiotonía congénita, miotonía agravada por potasio, parálisis periódica, parálisis periódica hipercalémica, parálisis periódica hipocalémica o laringoespasma con mutación SCN4A. En algunas realizaciones, los procedimientos descritos en el presente documento comprenden además la identificación de un individuo que tiene un trastorno neuromuscular (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, miotonía, paramiotonía congénita, miotonía agravada por potasio, parálisis periódica, parálisis periódica hiperpotasémica, parálisis periódica hipopotasémica, o laringoespasma con mutación SCN4A) antes de la administración de un compuesto descrito en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)).

En un aspecto, la presente divulgación presenta un procedimiento para tratar un trastorno neuromuscular (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, miotonía, paramiotonía congénita, miotonía agravada por potasio, parálisis periódica, parálisis periódica hiperpotasémica, parálisis periódica hipopotasémica o laringoespasma con mutación SCN4A) que comprende administrar a un individuo que lo necesita un compuesto de Fórmula (I):

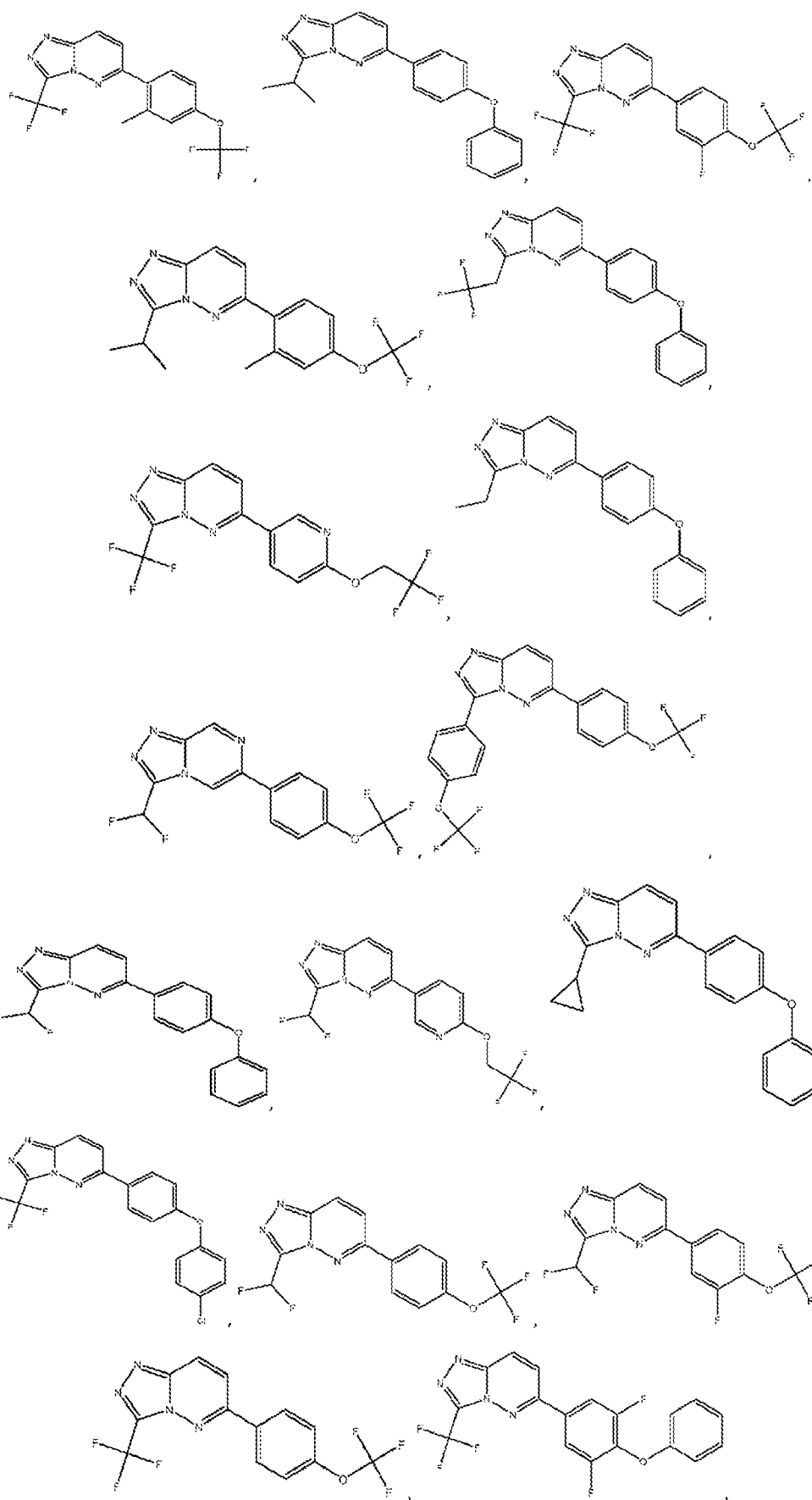


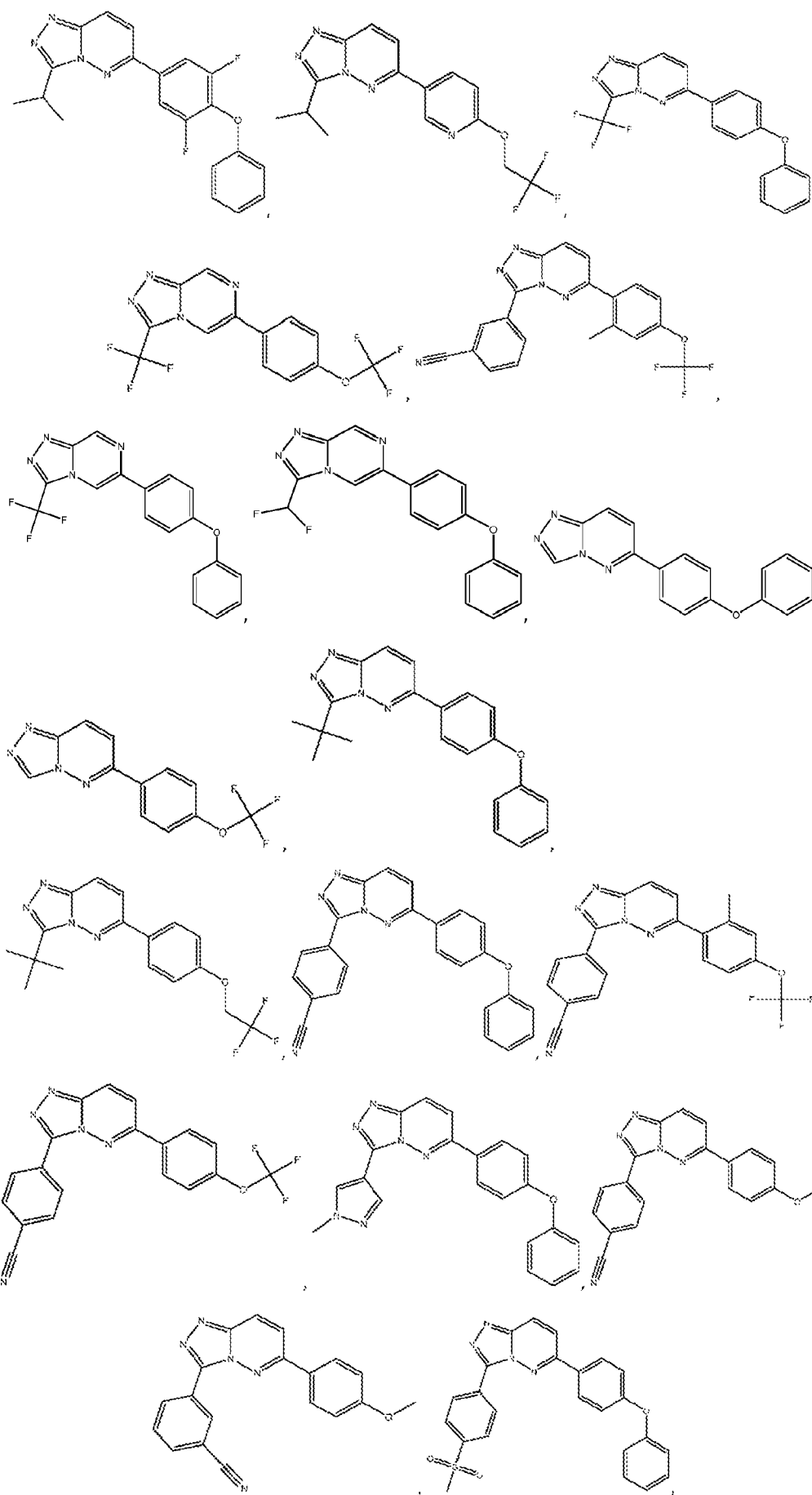
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada uno de X, Y y Z es independientemente N o  $CR^2$ , en el que al menos uno de X, Y y Z es independientemente N; A es arilo o heteroarilo (p. ej., arilo o heteroarilo monocíclico de 6 miembros), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más  $R^3$ ;  $R^2$  es hidrógeno, alquilo o halo;  $R^1$  es hidrógeno, alquilo, alquienilo, alquinilo,  $-OR^b$ , carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, donde alquilo, alquienilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^4$ ; cada  $R^3$  es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, halo, ciano, nitro,  $-OR^c$ ,  $-N(R^d)_2$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OR^c$ , o  $-C(O)N(R^d)_2$ , donde alquilo, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^5$ ; cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, halo, ciano, nitro,  $-OR^c$ ,  $-C(O)N(R^d)_2$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-SO_2OR^c$ ,  $-SO_2N(R^d)_2$ ,  $-NR^dC(O)(R^c)$ , o  $-N(R^d)_2$ , donde alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más  $R^7$ ; cada  $R^b$  es hidrógeno cada  $R^c$  es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, donde alquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos por uno o más  $R^6$ ; cada  $R^d$  es independientemente hidrógeno o alquilo, donde cada alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más  $R^6$ ; cada  $R^6$  es independientemente alquilo, carbociclilo, heterociclilo, halo, ciano, nitro o  $-OH$ ; y cada  $R^7$  es independientemente alquilo, halo u oxo.

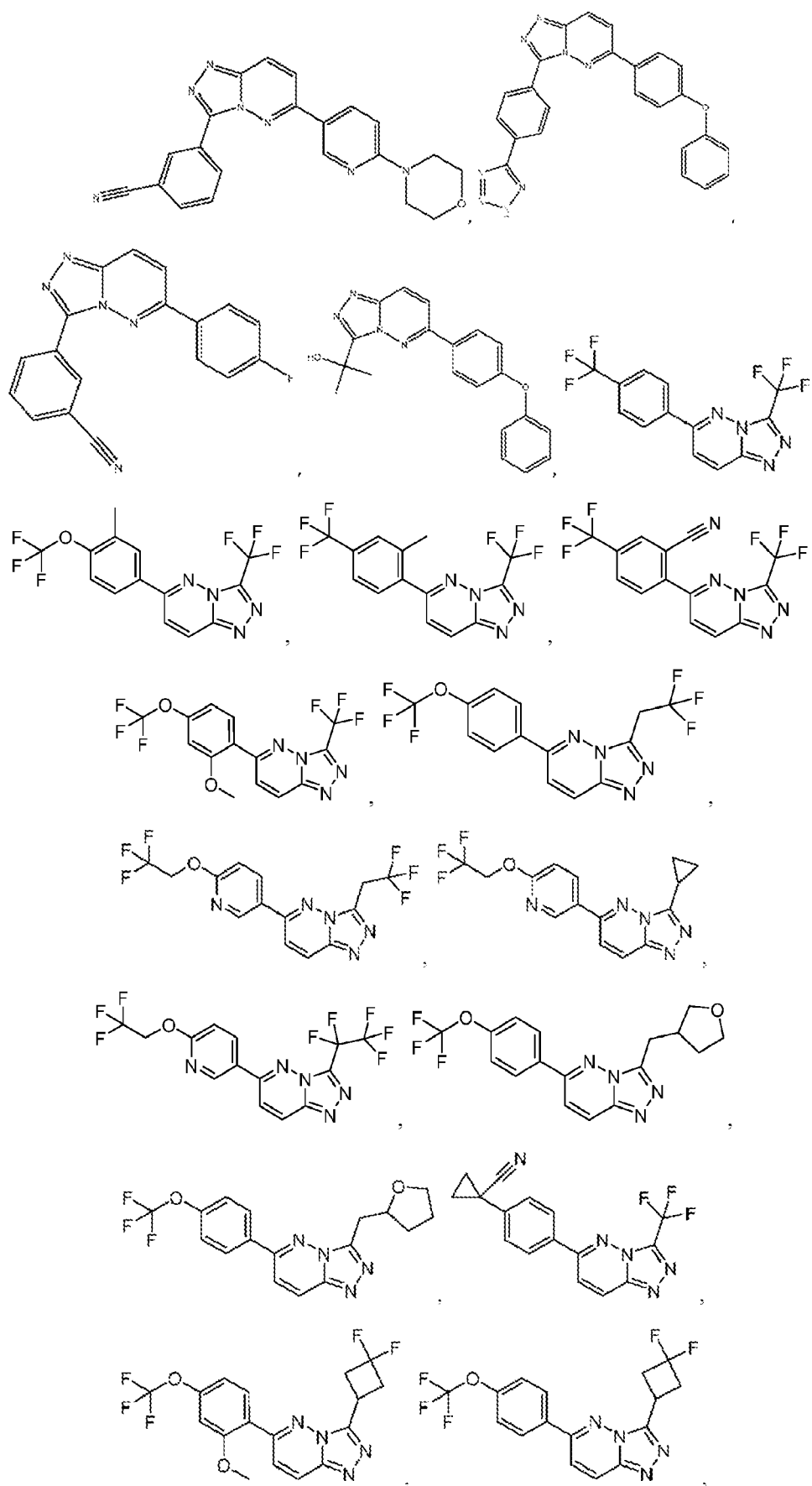
### Otros trastornos

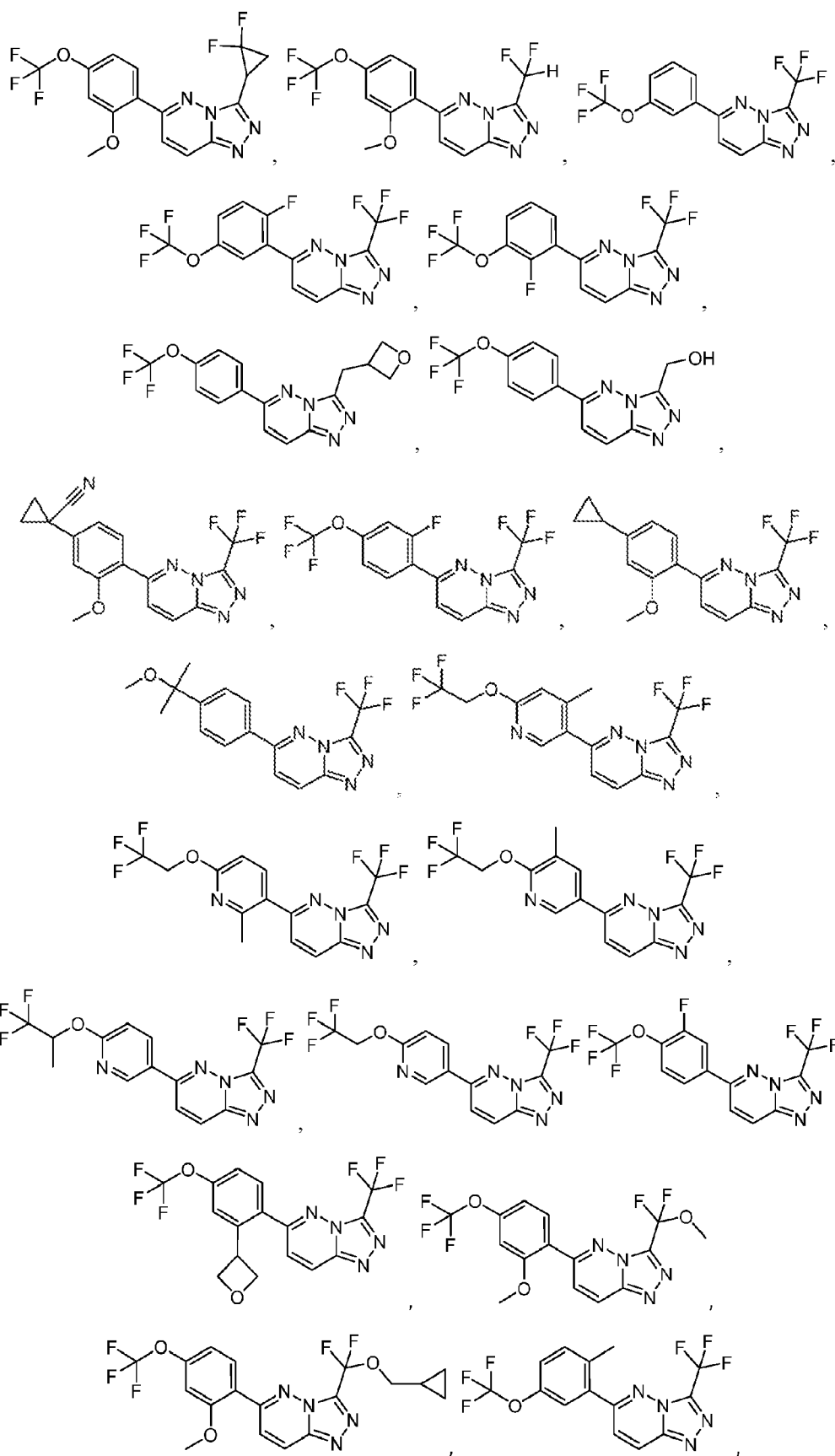
En algunas realizaciones, un compuesto de la presente divulgación (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) puede tener propiedades farmacocinéticas apropiadas tales que pueden ser activas con respecto al sistema nervioso central y/o periférico. En algunas realizaciones, los compuestos aquí proporcionados se utilizan para tratar enfermedades cardiovasculares tales como las arritmias auriculares y ventriculares, incluida la fibrilación auricular, la angina de Prinzmetal (variante), la angina estable, la angina inestable, la isquemia y la lesión por reperusión en el corazón, el riñón, el hígado y el cerebro, la angina inducida por el ejercicio, la hipertensión pulmonar, la cardiopatía congestiva, incluida la insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica, y el infarto de miocardio. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades que afectan al sistema neuromuscular y dan lugar a prurito, convulsiones o parálisis, o en el tratamiento de la diabetes o la reducción de la sensibilidad a la insulina, y estados de enfermedad relacionados con la diabetes, tales como la neuropatía diabética periférica.

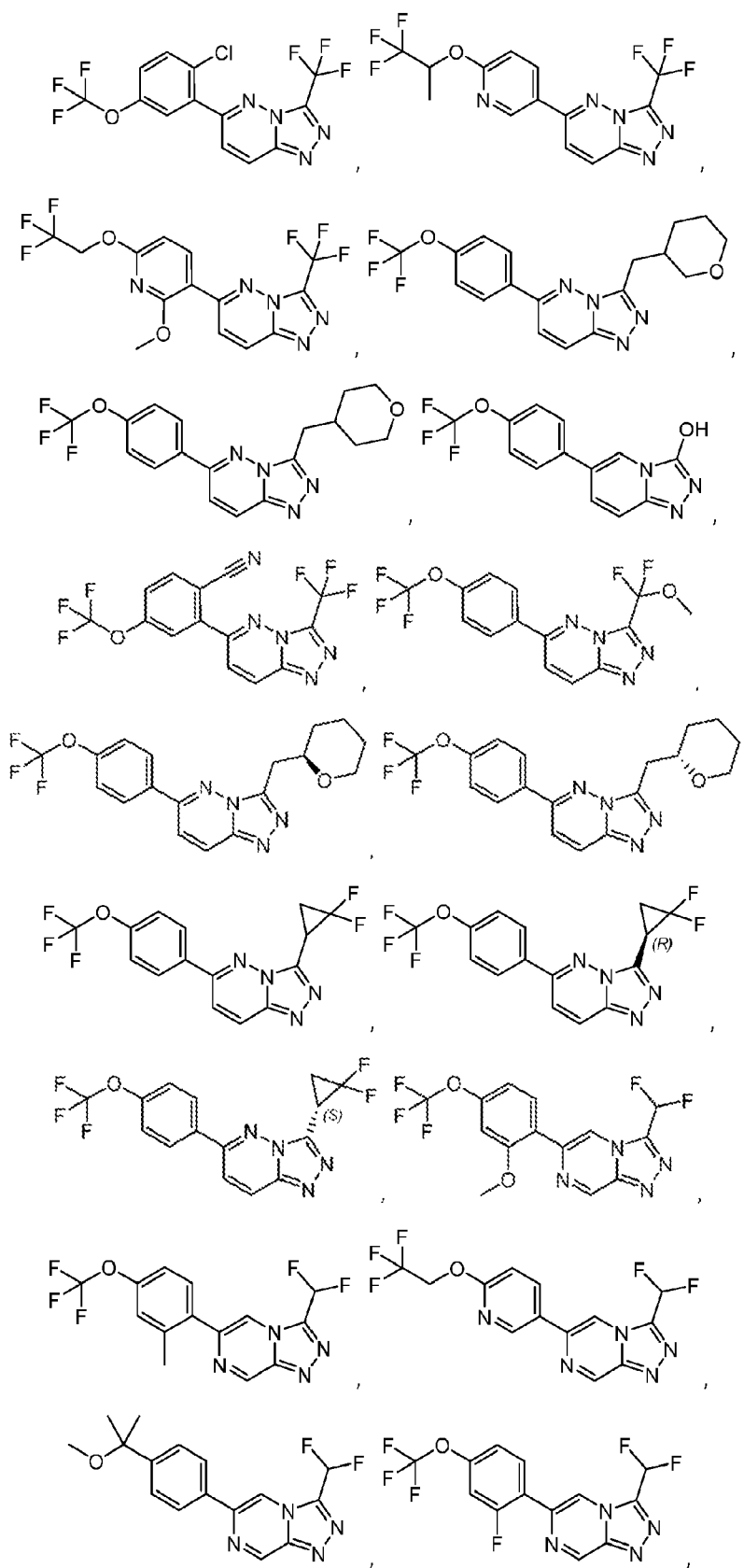
En todos y cada uno de los aspectos, en algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre:

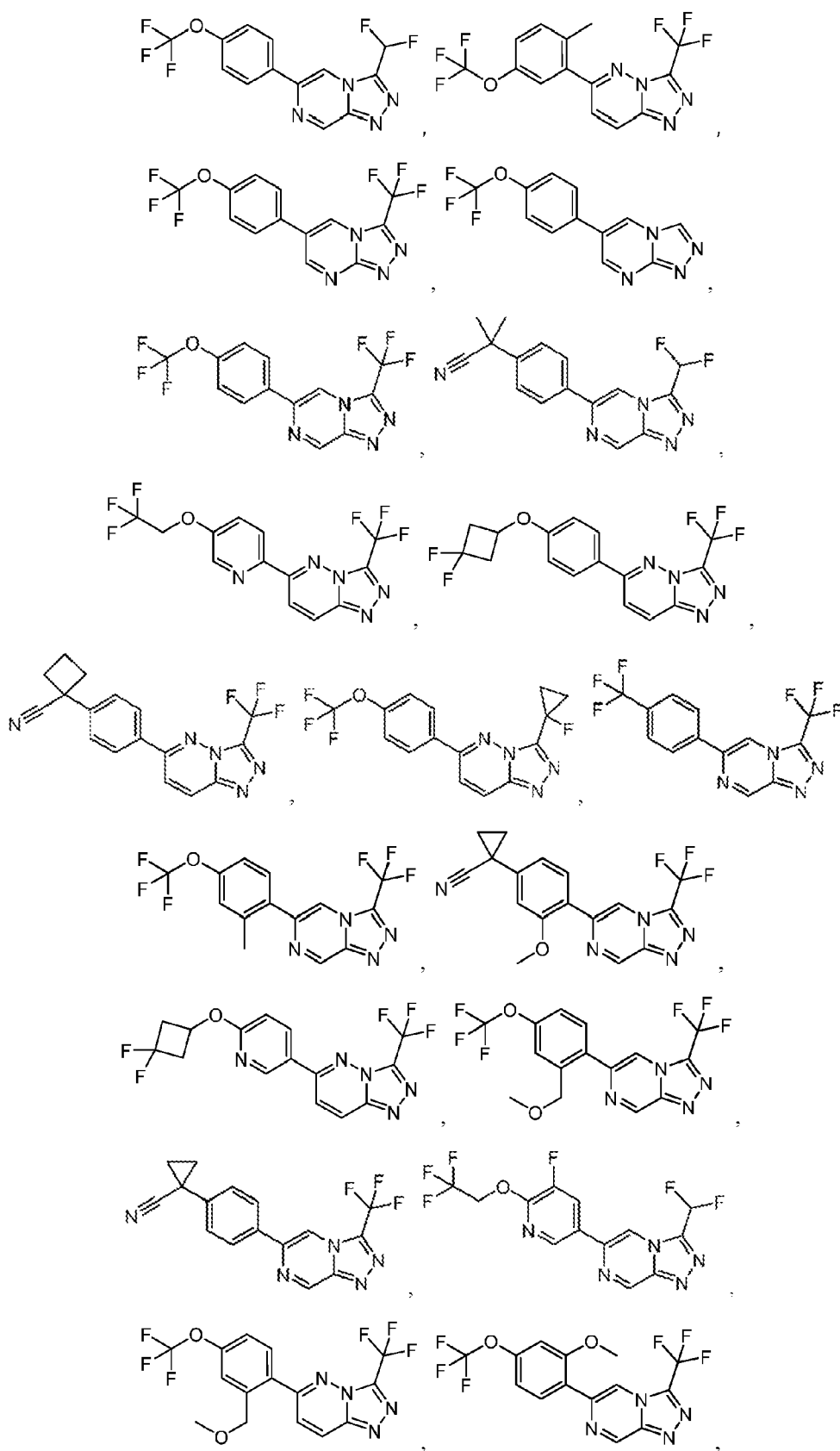


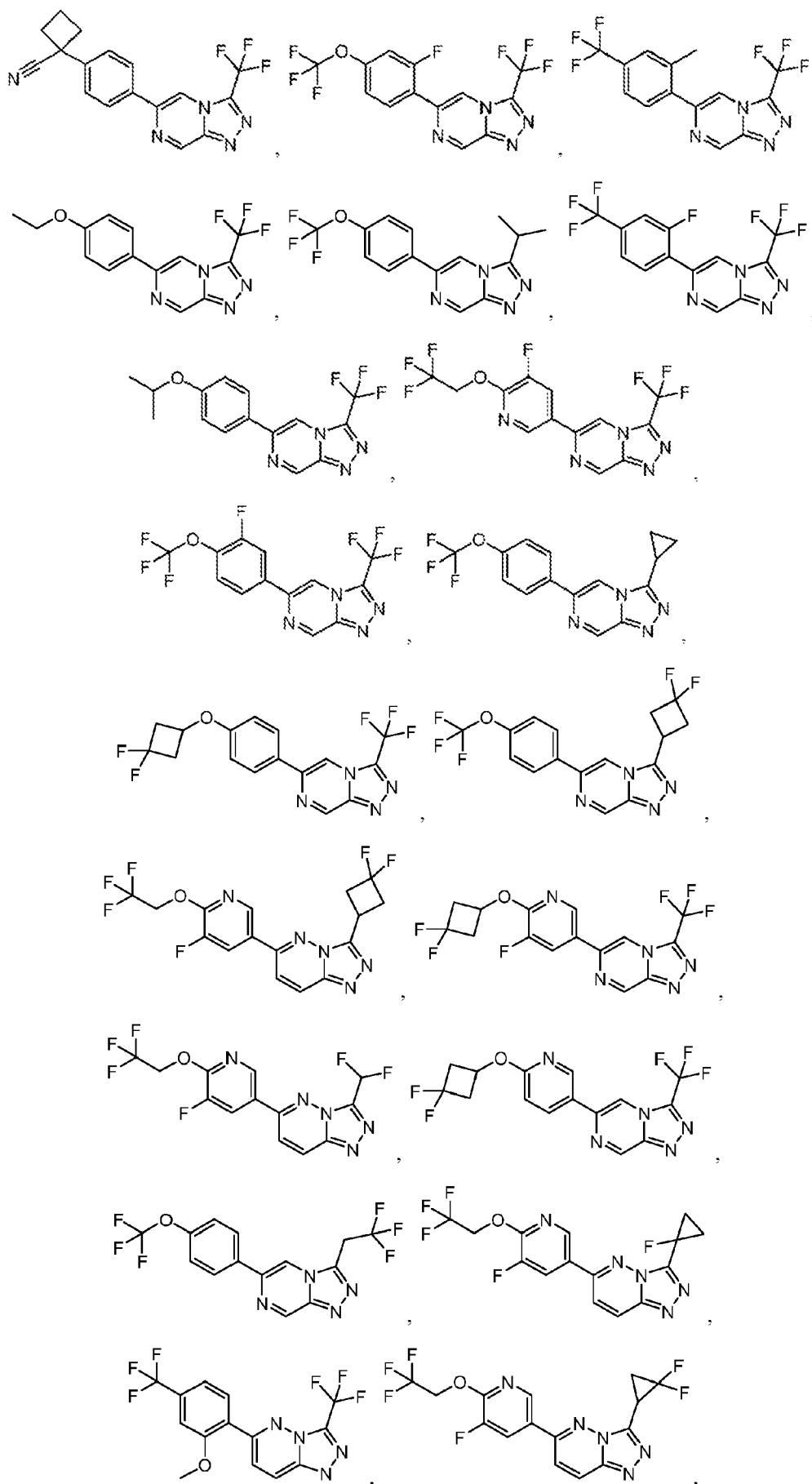




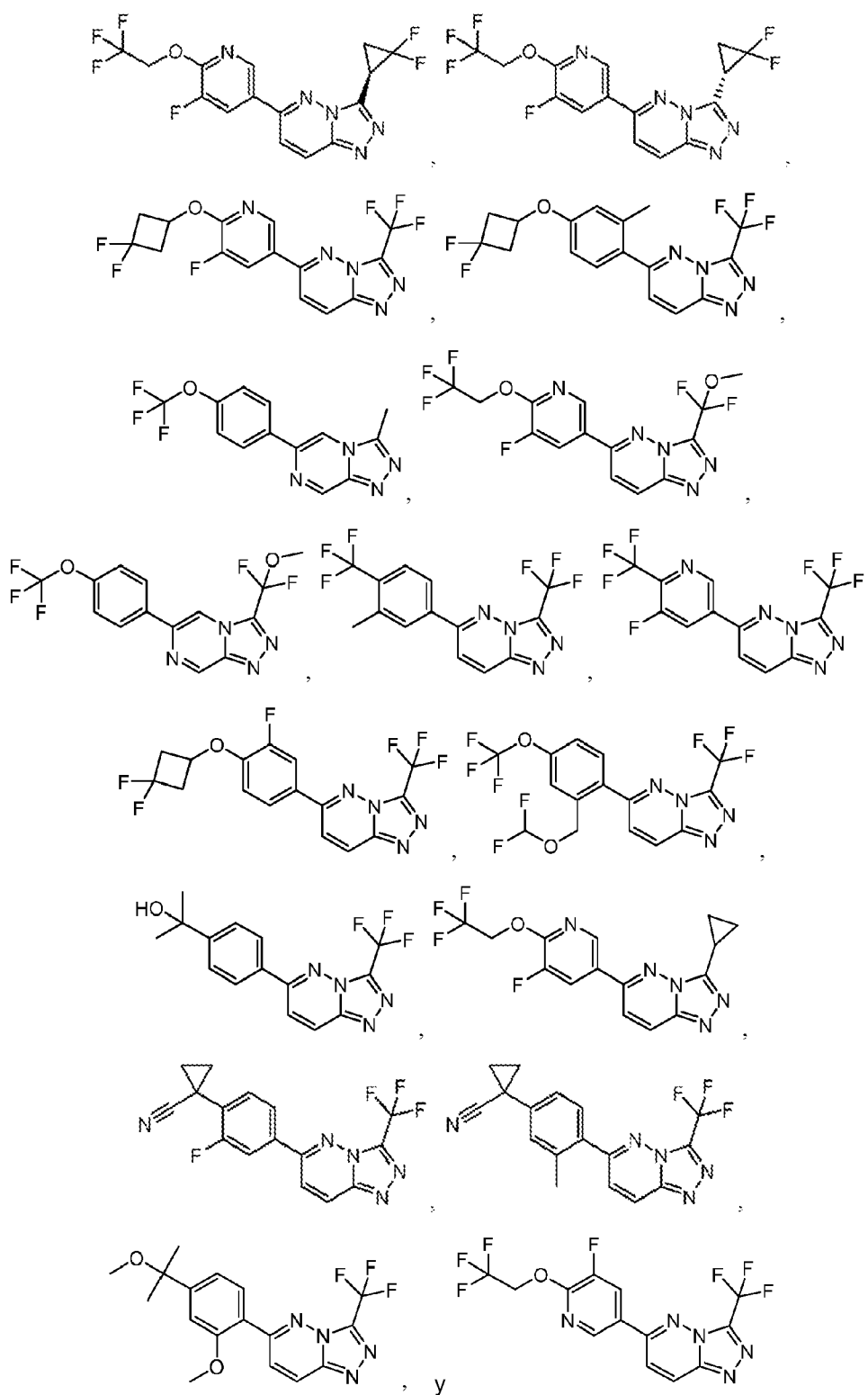






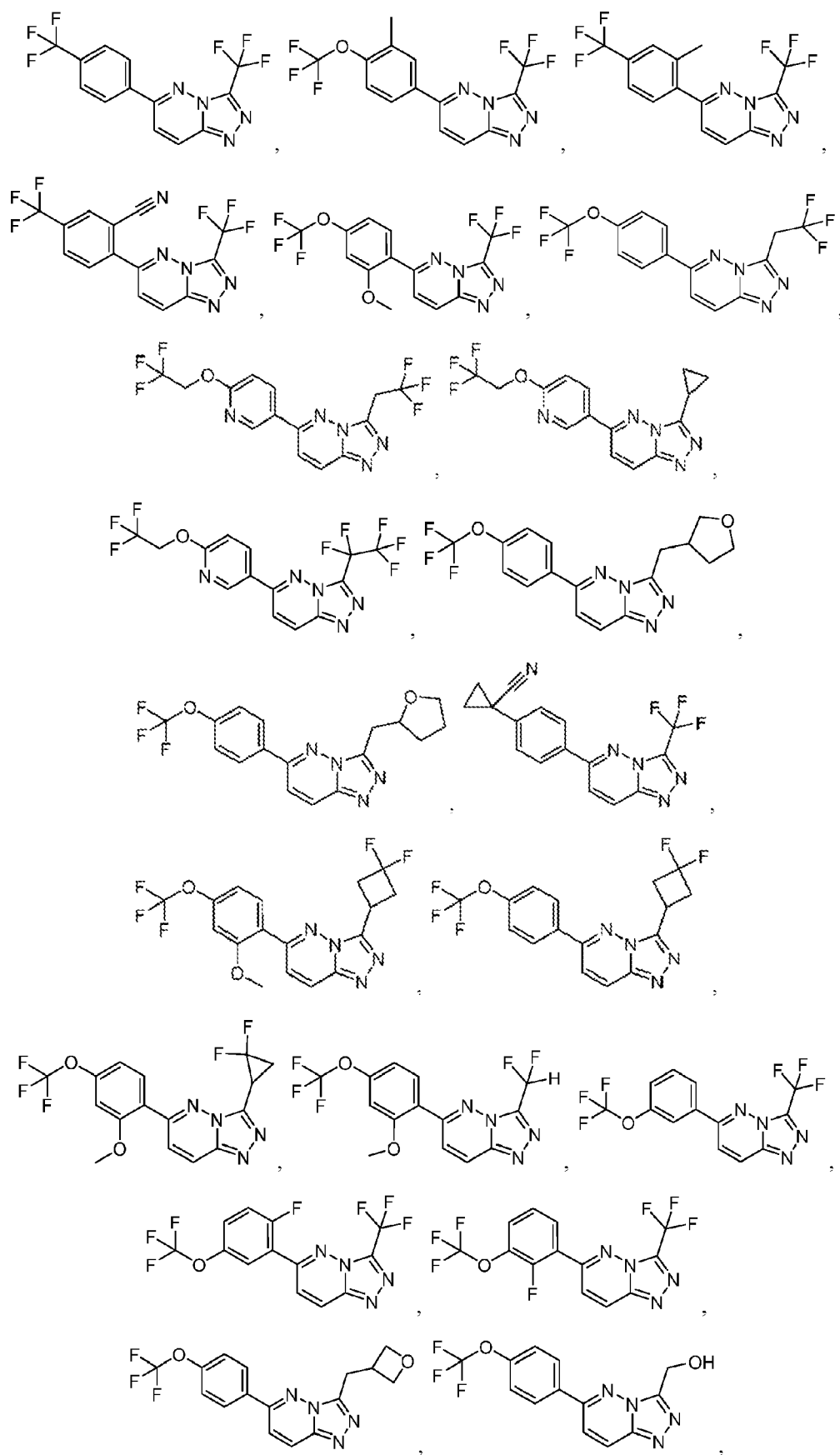


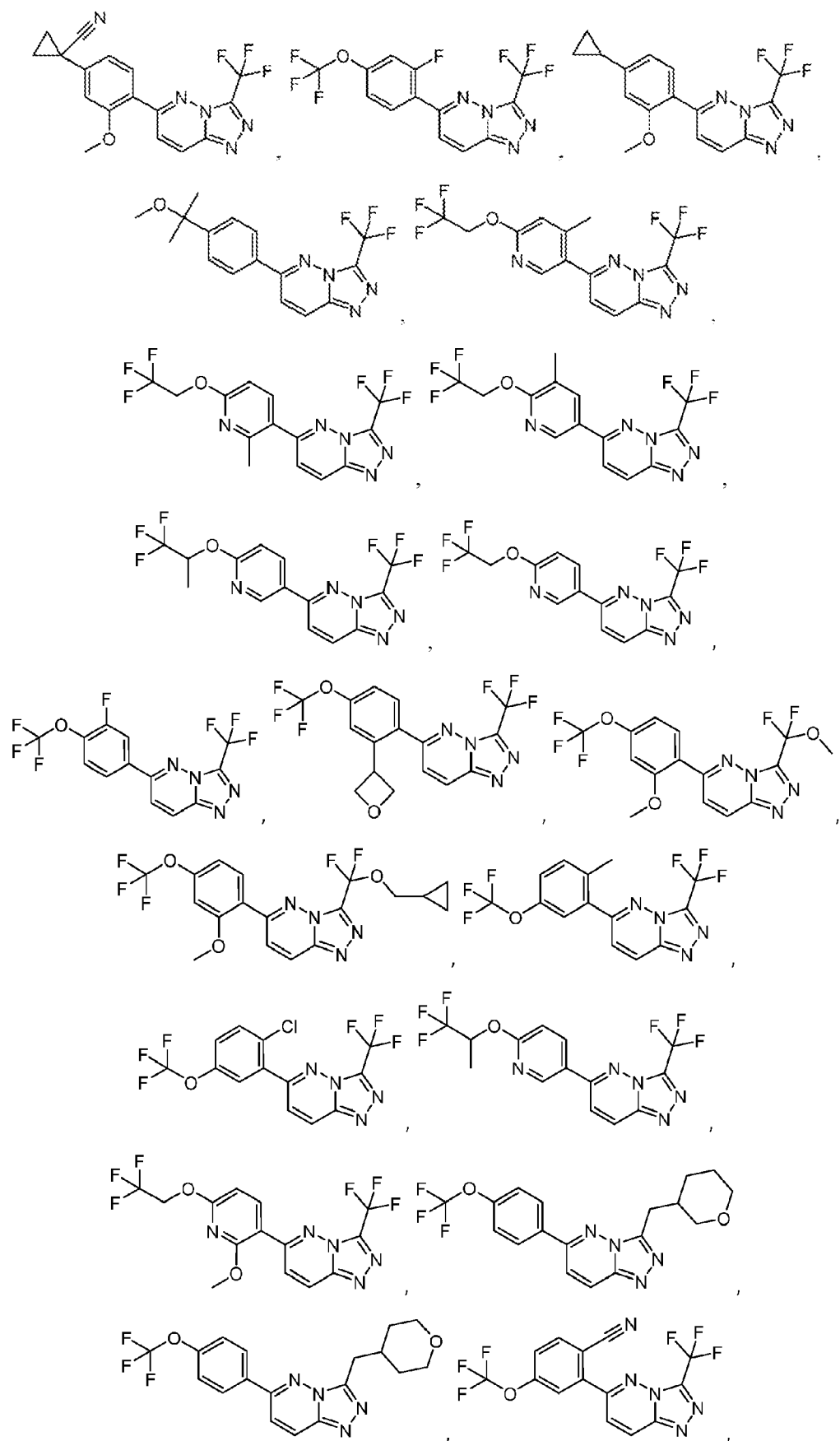


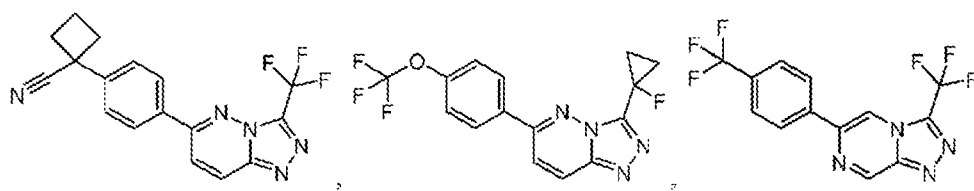
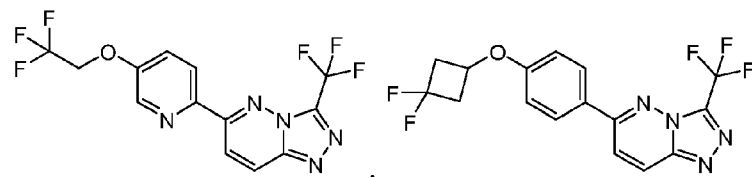
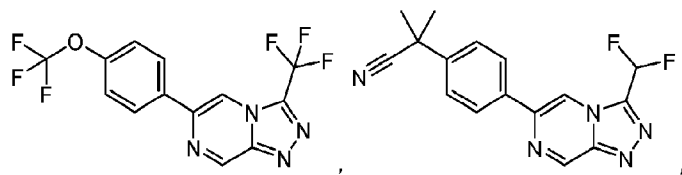
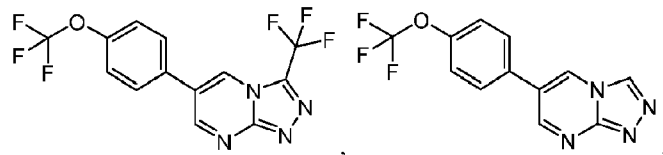
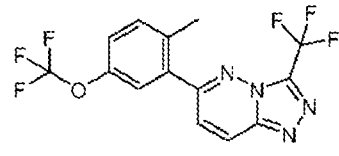
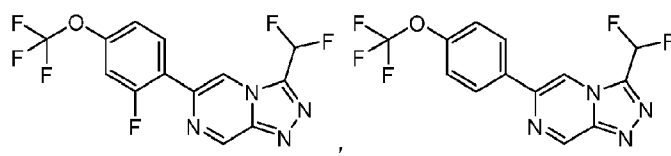
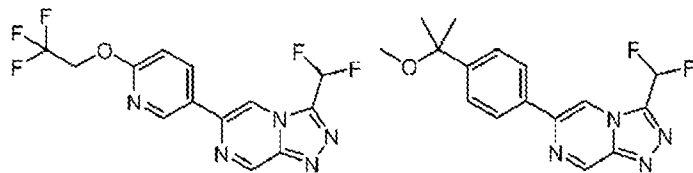
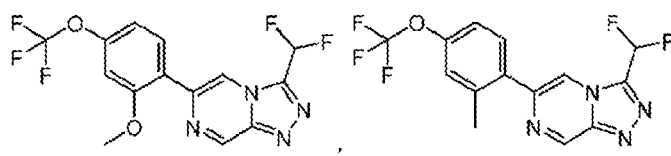
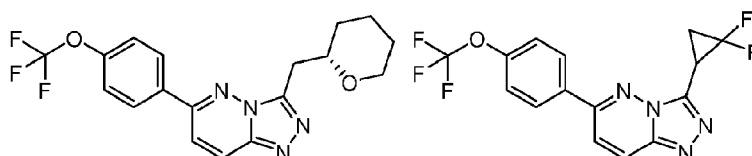
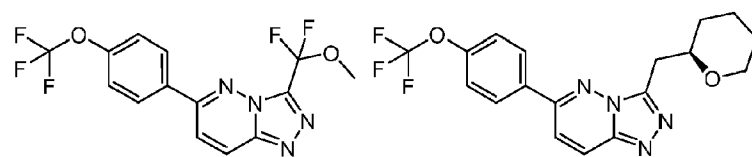


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de:

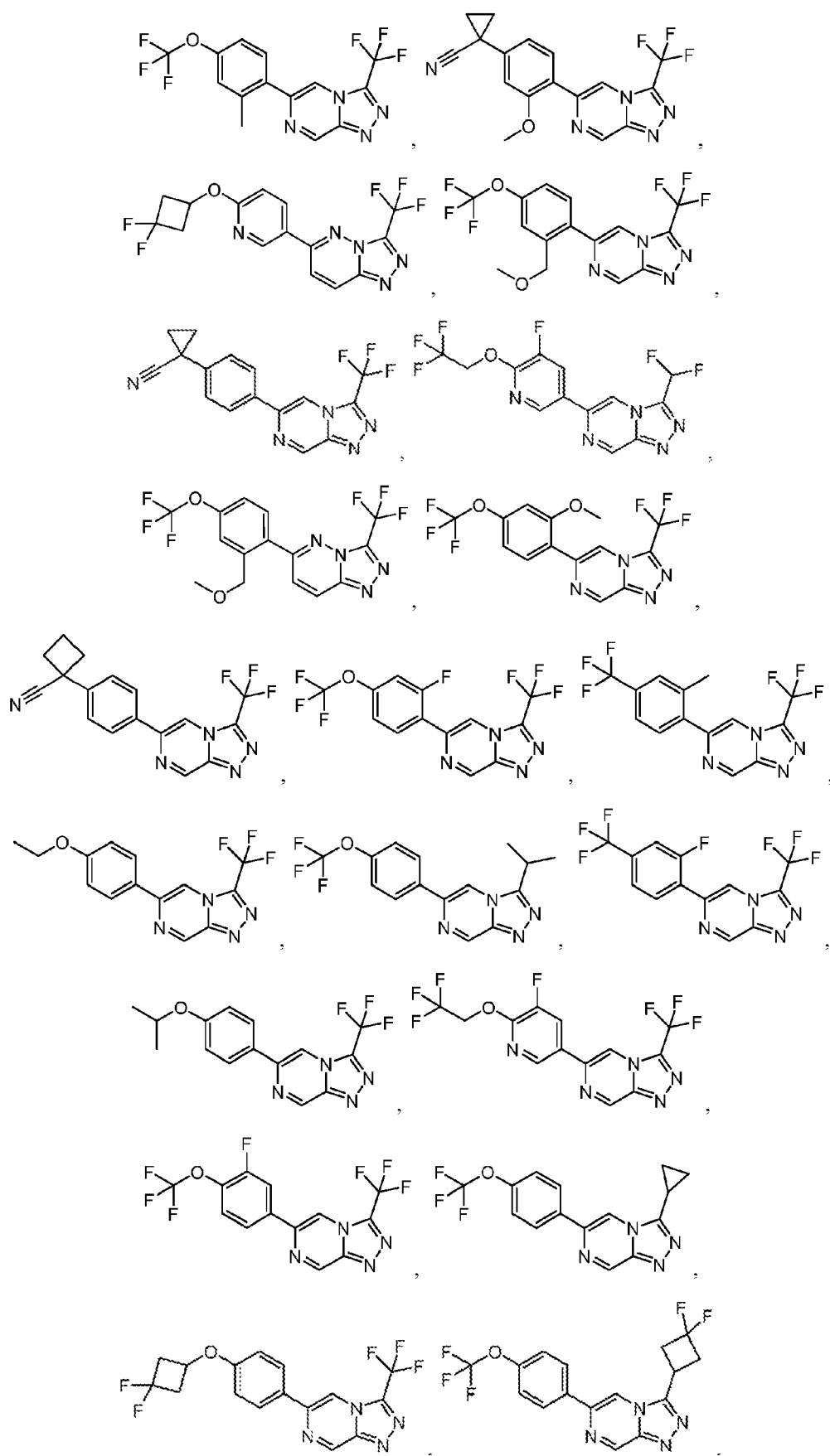


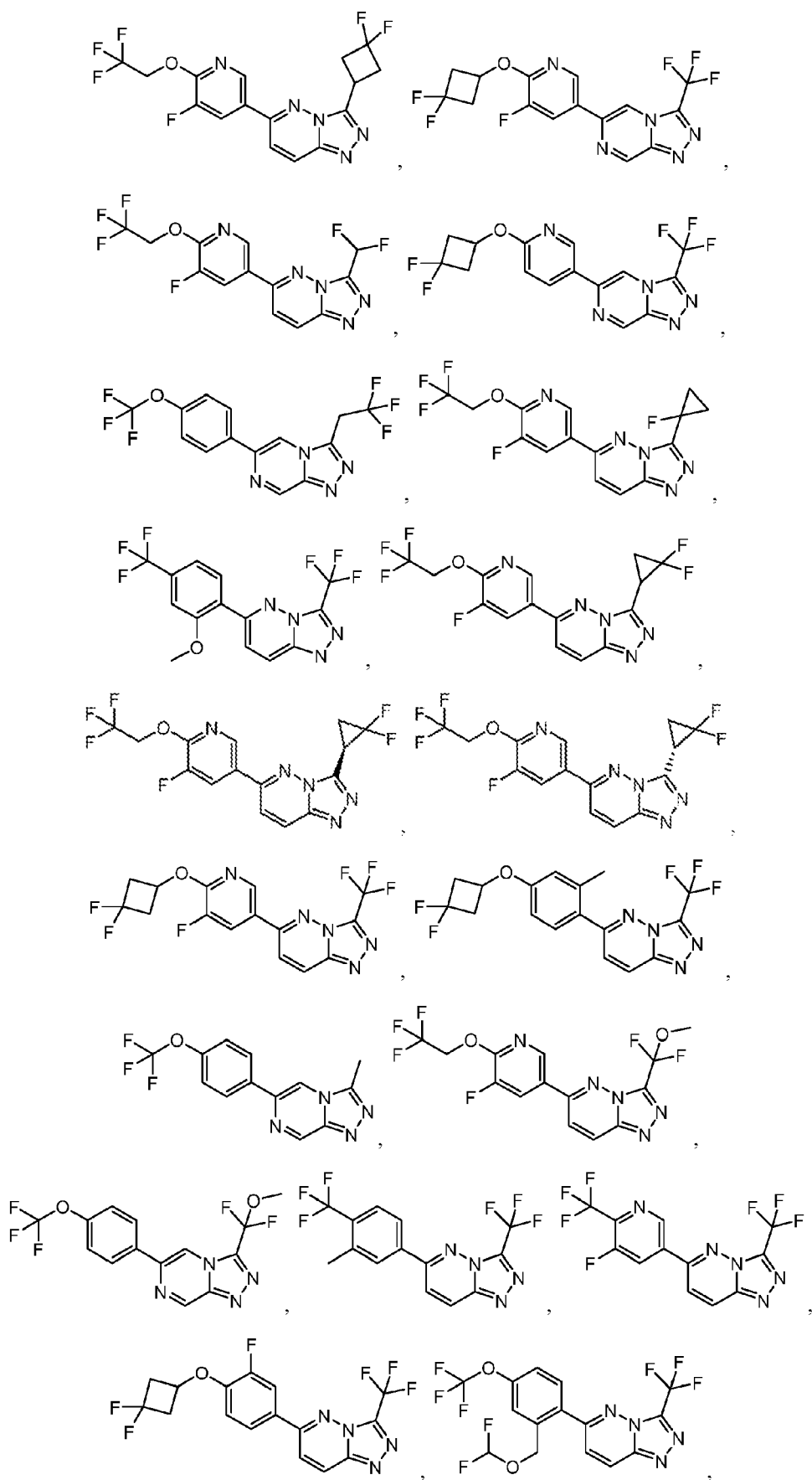


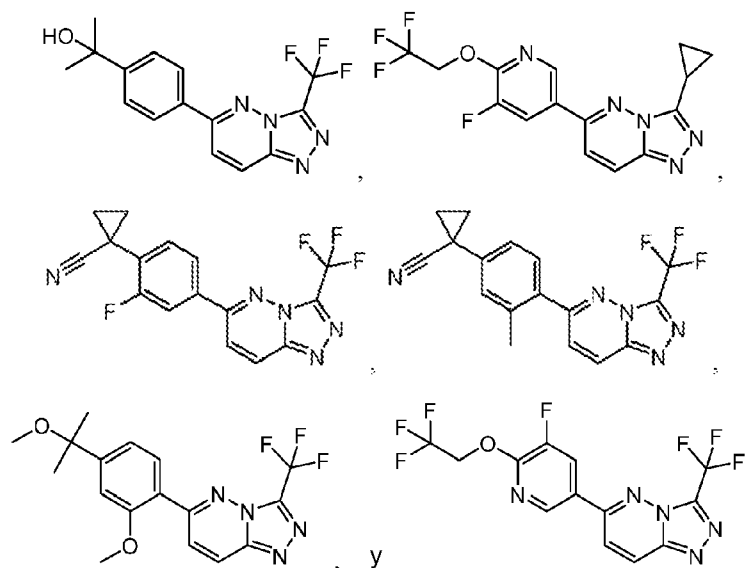


5

10







o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

## 5 Composiciones farmacéuticas y vías de administración

Los compuestos proporcionados de acuerdo con la presente invención suelen administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos descritos, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, portadores, incluidos diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, incluida una solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse solas o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17ma edición. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.)

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

Un modo de administración es parenteral, particularmente por inyección. Las formas en las que pueden incorporarse las composiciones novedosas de la presente invención para su administración por inyección incluyen suspensiones acuosas o oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina también se utilizan convencionalmente para la inyección, pero son menos preferentes en el contexto de la presente invención. También pueden emplearse etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, por el uso de materiales de revestimiento, tales como lecitina, por medio del mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y por medio del uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse por medio de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando un compuesto de acuerdo con la presente invención en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente esterilizada filtrada del mismo.

La administración oral es otra vía de administración de los compuestos de acuerdo con la invención. La administración puede realizarse por medio de cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico, o similares. En la elaboración de las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento, el principio

activo suele diluirse en un excipiente y/o encerrarse en un soporte de este tipo que puede tener forma de cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, vehículo o medio para el ingrediente activo. De este modo, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, cápsulas lisas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

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

Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen reservorios recubiertos de polímeros o formulaciones de matriz fármaco-polímero. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las patentes de EE.UU. Nos. 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345. Otra formulación para su uso en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo Pat. de EE.UU. Nos. 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Dichos parches pueden fabricarse para la administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

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

A fin de preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de formulación previa como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición de forma que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden revestirse o bien componerse para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada y para proteger los compuestos inhibidores de la telomerasa de la hidrólisis ácida en el estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interior y un componente de dosificación exterior, estando este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase en su liberación. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe anteriormente. Preferentemente, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para lograr un efecto local o sistémico. Las composiciones en disolventes preferentemente farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse por medio del uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una tienda con mascarilla o a un respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar, preferentemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.



### **Terapia de combinación**

- Un compuesto o composición descrito en el presente documento (por ejemplo, para su uso en la modulación de un canal iónico de sodio, por ejemplo, la corriente de sodio tardía (INaL)) puede administrarse en combinación con otro agente o terapia. Un individuo al que se le va a administrar un compuesto descrito en el presente documento puede tener una enfermedad, trastorno o afección, o un síntoma de la misma, que se beneficiaría del tratamiento con otro agente o terapia. Estas enfermedades o afecciones pueden estar relacionadas con la epilepsia o un síndrome epiléptico, un trastorno del neurodesarrollo, el dolor o un trastorno neuromuscular.

### **Agentes antiepilépticos**

- Los agentes antiepilépticos incluyen brivaracetam, carbamazepina, clobazam, clonazepam, diazepam, divalproex, eslicarbazepina, etosuximida, ezogabina, felbamato, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, lorazepam, oxcarbazepina, permpanel, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, primidona, rufinamida, tigabina, topiramato, ácido valproico, vigabatrina, zonisamida.

### **Terapia combinada con agentes cardiovasculares**

- Las enfermedades o afecciones cardiovasculares que pueden beneficiarse de un tratamiento combinado de los bloqueantes de los canales de sodio de la invención con otros agentes terapéuticos incluyen, sin limitación, la angina de pecho, incluida la angina estable, la angina inestable (AI), la angina inducida por el ejercicio, la angina variante, las arritmias, la claudicación intermitente, infarto de miocardio, incluido el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST), hipertensión pulmonar, incluida la hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva (o crónica) y la insuficiencia cardíaca diastólica y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (disfunción diastólica), insuficiencia cardíaca aguda o isquemia recurrente.

Los agentes terapéuticos adecuados para tratar enfermedades o afecciones relacionadas con el sistema cardiovascular incluyen antianginosos, agentes para la insuficiencia cardíaca, agentes antitrombóticos, agentes antiarrítmicos, agentes antihipertensivos y agentes hipolipemiantes.

- La coadministración de los bloqueantes de los canales de sodio de la invención con agentes terapéuticos adecuados para tratar afecciones cardiovasculares permite mejorar la terapia estándar que el paciente está recibiendo actualmente.

### **Anti-Anginosos**

- Entre los antianginosos se incluyen los betabloqueantes, los bloqueantes de los canales de calcio y los nitratos. Los betabloqueantes reducen la necesidad de oxígeno del corazón al disminuir su carga de trabajo, lo que se traduce en una disminución de la frecuencia cardíaca y una contracción menos vigorosa del corazón. Algunos ejemplos de betabloqueantes son acebutolol (Sectral), atenolol (Tenormin), betaxolol (Kerlone), bisoprolol/hidroclorotiazida (Ziac), bisoprolol (Zebeta), carteolol (Cartrol), esmolol (Brevibloc), labetalol (Normodyne, Trandate), metoprolol (Lopressor, Toprol XL), nadolol (Corgard), propranolol (Inderal), sotalol (Betapace) y timolol (Blocadren).

- Los nitratos dilatan las arterias y las venas, para de este modo aumentar el flujo sanguíneo coronario y disminuir la presión arterial. Algunos ejemplos de nitratos son la nitroglicerina, los parches de nitrato, el dinitrato de isosorbida y el mononitrato de isosorbida-5.

- Los bloqueantes de los canales de calcio impiden el flujo normal de calcio hacia las células del corazón y los vasos sanguíneos, haciendo que éstos se relajen y aumentando así el suministro de sangre y oxígeno al corazón. Algunos ejemplos de antagonistas del calcio son amlodipino (Norvasc, Lotrel), bepridil (Vascor), diltiazem (Cardizem, Tiazac), felodipino (Plendil), nifedipino (Adalat, Procardia), nimodipino (Nimotop), nisoldipino (Sular), verapamilo (Calan, Isoptin, Verelan) y nicardipino.

### **Agentes para la insuficiencia cardíaca**

- Los agentes utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca incluyen diuréticos, inhibidores de la ECA, vasodilatadores y glucósidos cardíacos. Los diuréticos eliminan el exceso de líquidos en los tejidos y la circulación, para de este modo aliviar muchos de los síntomas de la insuficiencia cardíaca. Algunos ejemplos de diuréticos son la hidroclorotiazida, la metolazona (Zaroxolyn), la furosemida (Lasix), la bumetanida (Bumex), la espironolactona (Aldactone) y la eplerenona (Inspra).

- Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) reducen la carga de trabajo del corazón al dilatar los vasos sanguíneos y disminuir la resistencia al flujo sanguíneo. Algunos ejemplos de inhibidores de la ECA son benazepril (Lotensin), captopril (Capoten), enalapril (Vasotec), fosinopril (Monopril), lisinopril (Prinivil, Zestril), moexipril (Univasc), perindopril (Aceon), quinapril (Accupril), ramipril (Altace) y trandolapril (Mavik).

Los vasodilatadores reducen la presión en los vasos sanguíneos haciendo que se relajen y expandan. Algunos ejemplos de vasodilatadores son la hidralazina, el diazóxido, la prazosina, la clonidina y la metildopa. Los inhibidores

de la ECA, los nitratos, los activadores de los canales de potasio y los bloqueantes de los canales de calcio también actúan como vasodilatadores.

Los glucósidos cardíacos son compuestos que aumentan la fuerza de las contracciones del corazón. Estos compuestos refuerzan la capacidad de bombeo del corazón y mejoran la actividad de los latidos irregulares. Algunos ejemplos de glucósidos cardíacos son los digitálicos, la digoxina y la digitoxina.

### **Agentes antitrombóticos**

Los antitrombóticos inhiben la capacidad de coagulación de la sangre. Existen tres tipos principales de antitrombóticos: los inhibidores plaquetarios, los anticoagulantes y los trombolíticos.

Los inhibidores plaquetarios inhiben la actividad coagulante de las plaquetas, para de este modo reducir la coagulación en las arterias. Algunos ejemplos de inhibidores plaquetarios son el ácido acetilsalicílico (aspirina), la ticlopidina, el clopidogrel (plavix), el dipiridamol, el cilostazol, la persantina sulfinpirazona, el dipiridamol, la indometacina y los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, tales como el abciximab, el tirofiban y la eptifibatida (Integrelin). Los betabloqueantes y los antagonistas del calcio también tienen un efecto inhibidor de las plaquetas.

Los anticoagulantes impiden que los coágulos sanguíneos aumenten de tamaño y evitan la formación de nuevos coágulos. Algunos ejemplos de anticoagulantes son la bivalirudina (Angiomax), la warfarina (Coumadin), la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular, el danaparoides, la lepirudina y el argatroban.

Los agentes trombolíticos actúan para romper un coágulo sanguíneo existente. Algunos ejemplos de agentes trombolíticos son la estreptoquinasa, la uroquinasa y la tenecteplasa (TNK), así como el activador tisular del plasminógeno (t-PA).

### **Agentes antiarrítmicos**

Los agentes antiarrítmicos se utilizan para tratar los trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíacos. Algunos ejemplos de agentes antiarrítmicos son la amiodarona, la dronedarona, la quinidina, la procainamida, la lidocaína y la propafenona. Los glucósidos cardíacos y los betabloqueantes también se utilizan como agentes antiarrítmicos.

Las combinaciones con amiodarona y dronedarona son de particular interés dados los efectos sinérgicos recientemente descubiertos del bloqueador del canal de sodio ranolazina y amiodarona y dronedarona.

### **Agentes antihipertensivos**

Los agentes antihipertensivos se utilizan para tratar la hipertensión, una enfermedad en la que la presión arterial es constantemente superior a lo normal. La hipertensión está asociada a muchos aspectos de las enfermedades cardiovasculares, tales como la insuficiencia cardíaca congestiva, la aterosclerosis y la coagulación. Algunos ejemplos de agentes antihipertensivos son los antagonistas alfa-1-adrenérgicos, tales como prazosina (Minipress), mesilato de doxazosina (Cardura), clorhidrato de prazosina (Minipress), prazosina, politiazida (Minizide) y clorhidrato de terazosina (Hytrin); antagonistas beta-adrenérgicos, tales como propranolol (Inderal), nadolol (Corgard), timolol (Blocadren), metoprolol (Lopressor) y pindolol (Visken); agonistas alfa-adrenoceptores centrales, tales como clorhidrato de clonidina (Catapres), clorhidrato de clonidina y clortalidona (Clorpres, Combipres), acetato de guanabenz (Wytensin), clorhidrato de guanfacina (Tenex), metildopa (Aldomet), metildopa y clorotiazida (Aldoclor), metildopa e hidroclorotiazida (Aldoril); antagonistas alfa/beta-adrenérgicos combinados, tales como labetalol (Normodyne, Trandate), Carvedilol (Coreg); agentes bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, tales como guanetidina (ismelin), reserpina (Serpasil); antihipertensivos de acción sobre el sistema nervioso central, tales como clonidina (Catapres), metildopa (Aldomet), guanabenz (Wytensin); agentes antiangiotensina II; inhibidores de la ECA, tales como perindopril (Aceon) captopril (Capoten), enalapril (Vasotec), lisinopril (Prinivil, Zestril); antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como candesartán (Atacand), eprosartán (Teveten), irbesartán (Avapro), losartán (Cozaar), telmisartán (Micardis), valsartán (Diovan); antagonistas del calcio, como verapamilo (Calan, Isoptin), diltiazem (Cardizem), nifedipino (Adalat, Procardia); diuréticos; vasodilatadores directos, tales como nitroprusiato (Nipride), diazóxido (Hyperstat IV), hidralazina (Apresoline), minoxidil (Loniten), verapamilo; y activadores de los canales de potasio, tales como aprikalim, bimakalim, cromakalim, emakalim, nicorandil y pinacidil.

### **Hipolipemiantes**

Los agentes hipolipemiantes se utilizan para reducir las cantidades de colesterol o azúcares grasos presentes en la sangre. Algunos ejemplos de hipolipemiantes son el bezafibrato (Bezalip), el ciprofibrato (Modalim) y las estatinas, tales como la atorvastatina (Lipitor), la fluvastatina (Lescol), la lovastatina (Mevacor, Altocor), la mevastatina, la pitavastatina (Livalo, Pitava), la pravastatina (Lipostat), la rosuvastatina (Crestor) y la simvastatina (Zocor).

En esta invención, el paciente que presenta un evento de enfermedad coronaria aguda a menudo sufre de condiciones médicas secundarias tales como uno o más de un trastorno metabólico, un trastorno pulmonar, un trastorno vascular periférico, o un trastorno gastrointestinal. Tales pacientes pueden beneficiarse del tratamiento de una terapia

combinada que comprenda la administración al paciente de ranolazina en combinación con al menos un agente terapéutico.

#### ***Trastornos pulmonares Terapia combinada***

5 Por trastorno pulmonar se entiende cualquier enfermedad o afección relacionada con los pulmones. Algunos ejemplos de trastornos pulmonares son, entre otros, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la bronquitis y el enfisema.

Ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos pulmonares incluyen broncodilatadores incluyendo agonistas beta2 y anticolinérgicos, corticosteroides y suplementos electrolíticos. Algunos ejemplos específicos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos pulmonares son la epinefrina, la terbutalina (Brethaire, Bricanyl), el albuterol (Proventil), el salmeterol (Serevent, Serevent Diskus), la teofilina, el bromuro de ipratropio (Atrovent), el tiotropio (Spiriva), la metilprednisolona (Solu-Medrol, Medrol), el magnesio y el potasio.

#### ***Trastornos metabólicos Terapia combinada***

15 Ejemplos de trastornos metabólicos incluyen, sin limitación, diabetes, incluyendo diabetes tipo I y tipo II, síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión, colesterol sérico elevado y triglicéridos elevados.

Los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos metabólicos incluyen agentes antihipertensivos y agentes hipolipemiantes, como se describe en la sección "Terapia de combinación de agentes cardiovasculares" anterior. Otros agentes terapéuticos utilizados para tratar los trastornos metabólicos son la insulina, las sulfonilureas, las biguanidas, los inhibidores de la alfa-glucosidasa y los miméticos de la incretina.

#### ***Trastornos vasculares periféricos Terapia combinada***

Los trastornos vasculares periféricos son trastornos relacionados con los vasos sanguíneos (arterias y venas) situados fuera del corazón y el cerebro, incluyendo, por ejemplo, la enfermedad arterial periférica (EAP), una afección que se desarrolla cuando las arterias que suministran sangre a los órganos internos, brazos y piernas se obstruyen total o parcialmente como resultado de la aterosclerosis.

#### ***Trastornos gastrointestinales Terapia combinada***

Los trastornos gastrointestinales se refieren a enfermedades y afecciones asociadas con el tracto gastrointestinal. Algunos ejemplos de trastornos gastrointestinales son la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la gastroenteritis, la gastritis y la úlcera péptica, y la pancreatitis.

30 Ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar trastornos gastrointestinales incluyen inhibidores de la bomba de protones, tal como pantoprazol (Protonix), lansoprazol (Prevacid), esomeprazol (Nexium), omeprazol (Prilosec), rabeprazol; Bloqueadores H2, tales como cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zantac), famotidina (Pepcid), nizatidina (Axid); prostaglandinas, tales como misoprostol (Cytotec); sucralfato; y antiácidos.

#### ***Terapia combinada de antibióticos, analgésicos, antidepresivos y ansiolíticos***

35 Los pacientes que presentan un evento de enfermedad coronaria aguda pueden exhibir condiciones que se benefician de la administración de agente o agentes terapéuticos que son antibióticos, analgésicos, antidepresivos y ansiolíticos en combinación con ranolazina.

#### ***Antibióticos***

40 Los antibióticos son agentes terapéuticos que matan o detienen el crecimiento de microorganismos, incluyendo bacterias y hongos. Algunos ejemplos de agentes antibióticos son los antibióticos .beta.-Lactámicos, incluyendo penicilinas (amoxicilina), cefalosporinas, tales como cefazolina, cefuroxima, cefadroxil (Duricef), cefalexina (Keflex), cefradina (Velosef), cefaclor (Ceclor), cefuroxima axetil (Ceftin), cefprozil (Cefzil), loracarbef (Lorabid), cefixima (Suprax), cefpodoxima proxetil (Vantin), ceftibuten (Cedax), cefdinir (Omnicef), ceftriaxona (Rocephin), carbapenems y monobactámicos; tetraciclinas, tales como la tetraciclina; antibióticos macrólidos, tales como la eritromicina; aminoglucósidos, tales como la gentamicina, la tobramicina, la amikacina; quinolonas, tales como la ciprofloxacina; péptidos cíclicos, tales como vancomicina, estreptograminas, polimixinas; lincosamidas, tales como clindamicina; oxazolidinoes, tales como linezolid; y antibióticos sulfa, tales como sulfisoxazol.

#### ***Analgésicos***

50 Los analgésicos son agentes terapéuticos que se utilizan para aliviar el dolor. Algunos ejemplos de analgésicos son los opiáceos y los morfínomiméticos, como el fentanilo y la morfina; el paracetamol; los AINE y los inhibidores de la COX-2. Dada la capacidad de los bloqueantes de los canales de sodio de la invención para tratar el dolor neuropático mediante la inhibición de los canales de sodio Nav 1.7 y 1.8, se prevé especialmente la combinación con analgésicos. Véase la publicación de solicitud de Patente de Estados Unidos No. 20090203707.

**Antidepresivos y ansiolíticos**

Los agentes antidepresivos y ansiolíticos incluyen los agentes utilizados para tratar los trastornos de ansiedad, la depresión y los utilizados como sedantes y tranquilizantes. Algunos ejemplos de agentes antidepresivos y ansiolíticos son las benzodiacepinas, tales como diazepam, lorazepam y midazolam; las benzodiacepinas; los barbitúricos; la glutetimida; el hidrato de cloral; el meprobamato; la sertralina (Zoloft, Lustral, Apo-Sertral, Asentra, Gladem, Serlift, Stimuloton); escitalopram (Lexapro, Cipralex); fluoxetina (Prozac, Sarafem, Fluctin, Fontex, Prodep, Fludep, Lovan); venlafaxina (Effexor XR, Efexor); citalopram (Celexa, Cipramil, Talohexane); paroxetina (Paxil, Seroxat, Aropax); trazodona (Desyrel); amitriptilina (Elavil); y bupropión (Wellbutrin, Zyban).

Por consiguiente, un aspecto de la invención proporciona una composición que comprende los bloqueadores de los canales de sodio de la invención y al menos un agente terapéutico. En una realización alternativa, la composición comprende los bloqueantes de los canales de sodio de la invención y al menos dos agentes terapéuticos. En otras realizaciones alternativas, la composición comprende los bloqueantes de los canales de sodio de la invención y al menos tres agentes terapéuticos, los bloqueantes de los canales de sodio de la invención y al menos cuatro agentes terapéuticos, o los bloqueantes de los canales de sodio de la invención y al menos cinco agentes terapéuticos.

Los procedimientos de terapia combinada incluyen la administración conjunta de una única formulación que contiene los bloqueantes de los canales de sodio de la invención y el agente o agentes terapéuticos, la administración esencialmente contemporánea de más de una formulación que comprende el bloqueante de los canales de sodio de la invención y el agente o agentes terapéuticos, y la administración consecutiva de un bloqueante de los canales de sodio de la invención y el agente o agentes terapéuticos, en cualquier orden, en el que preferentemente hay un periodo de tiempo en el que el bloqueante de los canales de sodio de la invención y el agente o agentes terapéuticos ejercen simultáneamente su efecto terapéutico.

**EJEMPLOS**

A fin de que la divulgación descrita en el presente documento pueda comprenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los procedimientos proporcionados en el presente documento y no deben interpretarse en modo alguno como una limitación de su alcance.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante el uso de los siguientes procedimientos y procedimientos generales. Se apreciará que cuando se indican condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar en función de los reactivos o los disolventes concretos utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por los expertos en la técnica por medio de procedimientos habituales de optimización.

Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional concreto, así como las condiciones adecuadas para la protección y la desprotección, son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991, y las referencias allí citadas.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden aislarse y purificarse por medio de procedimientos estándar conocidos. Tales procedimientos incluyen recristalización, filtración, cromatografía flash, trituración, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). Tenga en cuenta que la cromatografía flash puede realizarse manualmente o por medio de un sistema automatizado. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden caracterizarse por medio de procedimientos estándar conocidos, tales como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) o la espectrometría de masas por cromatografía líquida (EMCL). Los desplazamientos químicos de RMN se expresan en partes por millón (ppm) y se generan por medio de procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

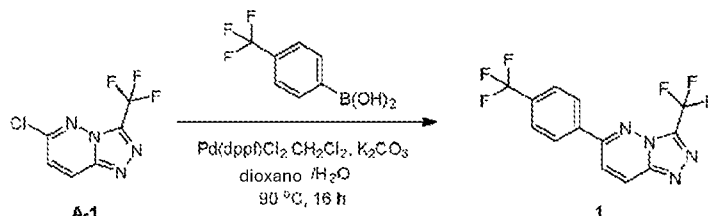
Los procedimientos generales ejemplares para LCMS analítica incluyen el procedimiento A (Xtimate C<sub>18</sub> (2,1 mm × 30mm, 3 μm); A = H<sub>2</sub>O (0,04% TFA) y B = CH<sub>3</sub>CN (0,02% TFA); 50 °C; 1,2 mL/min; 10-80% B durante 0,9 minutos, luego 80% B durante 0,6 minutos); el procedimiento B (Chromolith Flash RP-18 endcapped C<sub>18</sub> (2mm × 25mm); A = H<sub>2</sub>O (0,04% TFA) y B = CH<sub>3</sub>CN (0,02% TFA); 50 °C; 1,5 mL/min; 5-95% B durante 0,7 minutos, después 95% B durante 0,4 minutos); y procedimiento C (Xtimate C<sub>18</sub> (2,1 mm × 30mm, 3 μm); A = H<sub>2</sub>O (0,04% TFA) y B = CH<sub>3</sub>CN (0,02% TFA); 50 °C; 0,8mL/min; 10-80% B durante 6 minutos, después 80% B durante 0,5 minutos).

**Lista de abreviaturas**

NIS	N-yodosuccinimida
DMF	N,N-dimetilformamida
THF	tetrahidrofurano

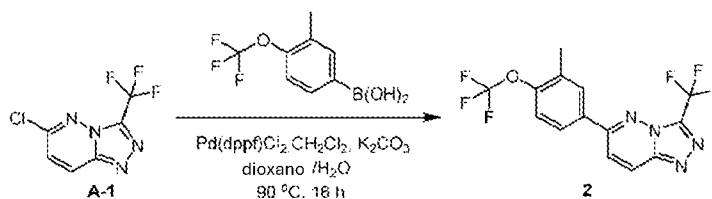
MeOH	metanol
DCM	diclorometano
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
EtOH	ETANOL
Et <sub>3</sub> N	Trimetilamina
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)
MeI	metilioduro
Et <sub>3</sub> SiH	trietilsilano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
AcN	acetonitrilo
TMSCF <sub>3</sub>	trifluorometiltrimetilsilano
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
Pd( <i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P) <sub>2</sub>	bis( <i>tri-terc-butilfosfina</i> )paladio(0)
DAST	trifluoruro de dietilaminosulfuro
DIPEA	N,N'-diisopropiletilamina
HATU	3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio hexafluorofosfato
Pd(dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

### Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)



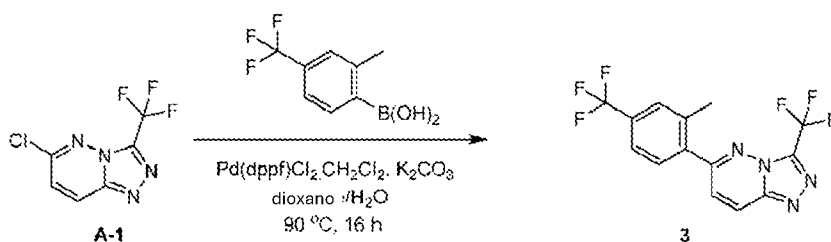
Se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 h una mezcla de A-1 (100,00 mg, 449,32 µmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (102,41 mg, 539,18 µmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (124,20 mg, 898,64 µmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55,04 mg, 67,40 µmol) en dioxano (6 mL) y agua (600 µL) bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-TLC (gel de sílice, PE:EtOAc = 2:1) para obtener el compuesto 1 (26,00 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,37 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,79 (d, 1H). LCMS: R<sub>t</sub> = 1,16 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 333,05, encontrado 333,1.

### Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 2 (proporcionado con fines de referencia)



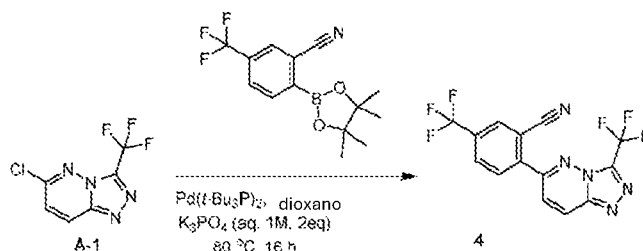
Se calentó una mezcla de A-1 (100,00 mg, 449,32 µmol), ácido 3-metil-4-(trifluorometoxi)-fenilborónico (118,59 mg, 539,18 µmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55,04 mg, 67,40 µmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (124,20 mg, 898,64 µmol) en dioxano (6 mL) y agua (600 µL) bajo N<sub>2</sub>. Se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Kromasil (150 mm × 25 mm, 10 µm) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 50-80 %B durante 8 minutos) para obtener el compuesto 2 (26,80 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,31 (d, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 2,45 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,22 min usando el procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 363,06, encontrado 363,1.

### Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 3 (proporcionado con fines de referencia)



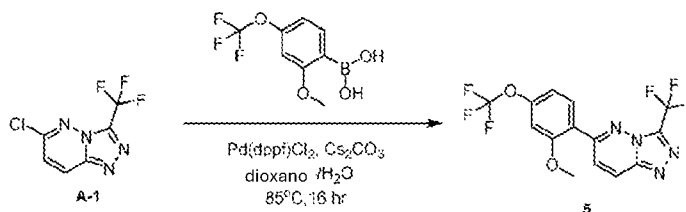
Se calentó bajo N<sub>2</sub> una mezcla de A-1 (100,00 mg, 449,32 µmol), ácido [2-metil-4-(trifluorometil)fenil]borónico (109,97 mg, 539,18 µmol), Pd(pddf) Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55,04 mg, 67,40 µmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (124,20 mg, 898,63 µmol) en dioxano (6 mL) y agua (600 µL). 04 mg, 67,40 µmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (124,20 mg, 898,63 µmol) en dioxano (6 mL) y agua (600 µL) bajo N<sub>2</sub> se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-TLC (gel de sílice, PE:EtAOAc = 2:1) para obtener el compuesto 3 como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,34 (d, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 2,53 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,18 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 347,1, encontrado 347,1.

#### Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 4 (proporcionado con fines de referencia)



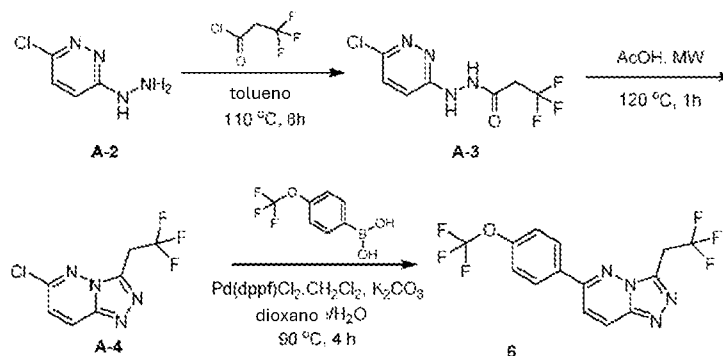
Una mezcla de A-1 (100,00 mg, 449,32 µmol), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo (160,18 mg, 539,18 µmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (190,75 mg, 898,64 µmol) y Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (22,96 mg, 44,93 µmol) en dioxano (10 mL) y H<sub>2</sub>O (900 µL). 75 mg, 898,64 µmol) y Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (22,96 mg, 44,93 µmol) en dioxano (10 mL) y H<sub>2</sub>O (900 µL) se agitó a 80 °C durante 16 horas en un tubo sellado de 20 mL bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por prep-TLC (gel de sílice, DCM:EtAOAc = 5:1) para dar el Compuesto 4 como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,48 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,78 (d, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,08 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>6</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 358,0, encontrado 357,9.

#### Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 5 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de A-1 (80,00 mg, 359,45 µmol), ácido 2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenilborónico (84,81 mg, 359,45 µmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (29,35 mg, 35, µmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (234,23 mg, 718,90 µmol) en dioxano (5 mL) y agua (500 µL) se agitó a 85 °C durante 16 horas en un tubo sellado de 10 mL bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por prep-TLC (gel de sílice, PE:EtAOAc = 2:1) para dar el Compuesto 5 como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,20 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1.18 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379.0, encontrado 379.1.

#### Ejemplo 6: Síntesis del compuesto 6

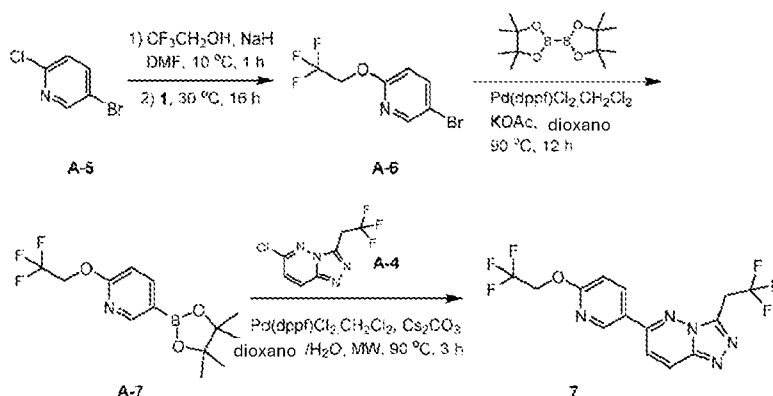


Síntesis de A-4: A una solución de A-2 (100,00 mg, 691,75 µmol) en tolueno (10 mL) se añadió cloruro de 3,3,3-trifluoropropanoilo (121,61 mg, 830,10 µmol), y la mezcla se agitó a 110 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se le añadió AcOH (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL), se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta pH~9

y se extrajo con EtOAc (30 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 25% a 33% a 50% a 66%) para obtener A-4 como sólido. LCMS R<sub>t</sub> = 0.66 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 237.0, encontrado 237.0.

- 5 Síntesis del compuesto 6: Una mezcla de A-4 (100,00 mg, 422,69 μmol), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (104,45 mg, 507,23 μmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34,52 mg, 42,27 μmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (116,84 mg, 845,38 μmol) en dioxano (10 mL) y H<sub>2</sub>O (1 mL) se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (30 mL × 2), después se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-TLC (gel de sílice, PE:EtOAc = 2:1) para dar el Compuesto 6 (17,30 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,26 (d, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,14 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado Para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 363,0, se encontró 362,9.

#### Ejemplo 7: Síntesis del Compuesto 7 (proporcionado con fines de referencia)

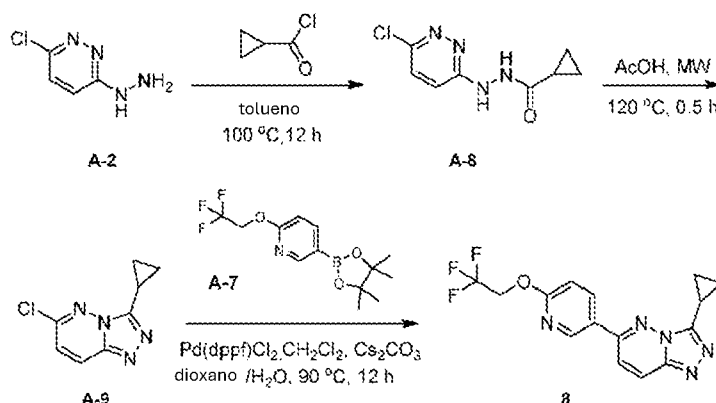


- 15 Síntesis de A-6: A una mezcla de NaH (2,70 g, 67,55 mmol, pureza del 60%) en DMF (50 mL) se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (4,86 mL, 67,55 mmol) gota a gota a 10 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h. Después se añadió A-5 (10,00 g, 51,96 mmol) en una porción, y la reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se apagó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (250 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL × 3), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 5%) para dar A-6 (11,00 g) en forma de aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,20 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,73 (q, 2H).

- 20 Síntesis de A-7: Una mezcla de A-6 (2,00 g, 7,81 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4,96 g, 19,52 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (637,95 mg, 781,00 μmol) y KOAc (1,92 g, 19,52 mmol) se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 10%) para dar A-7 (1,90 g, 6,27 mmol) en forma de aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,51 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,79 (q, 2H), 1,34 (s, 12H).

- 25 Síntesis del compuesto 7: Una mezcla de A-4 (100,00 mg, 422,69 μmol), A-7 (128,11 mg, 422,69 μmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (275,44 mg, 845,38 μmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34,52 mg, 42,27 μmol) en H<sub>2</sub>O (500 μL) y dioxano (5 mL) se agitó a 90 °C durante 3 horas en un reactor de microondas, momento en el que se observó el producto deseado por LCMS. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (10 mL × 2). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por prep-TLC (gel de sílice, EtOAc:DCM = 1:2) para dar el Compuesto 7 (42,10 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,78 (d, 1H), 8,33 (dd, 2,4, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,27, 4,88 (q, 2H), 4,21 (q, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,10 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado Para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 363,0, se encontró 362,9.

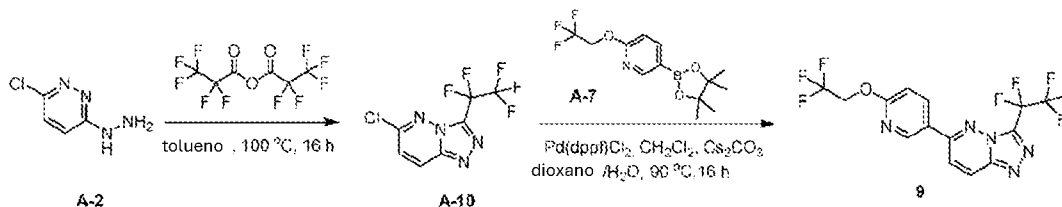
#### Ejemplo 8: Síntesis del Compuesto 8 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-9: Una mezcla de A-2 (200,00 mg, 1,38 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (150,54  $\mu$ l, 1,66 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas. Esta mezcla se concentró y se añadió AcOH (10 mL) al residuo. La mezcla se agitó a 120 °C durante 0,5 horas en un reactor de microondas, después la mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL), se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta pH ~ 9, se extrajo con EtOAc (30 mL x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar A-9 crudo (170,00 mg). LCMS R<sub>t</sub> = 0,64 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 194,9, encontrado 195,0.

Síntesis del compuesto 8: Una mezcla de A-9 (150,00 mg, 770,73  $\mu$ mol), A-7 (233,59 mg, 770,73  $\mu$ mol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (502,24 mg, 1,54 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (62,94 mg, 77,07  $\mu$ mol) en H<sub>2</sub>O (500  $\mu$ L) y dioxano (5 mL) se agitó a 90 °C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (10 mL x 2), y el filtrado se concentró para obtener un residuo que se purificó por prep-HPLC (Kromasil (150 mm x 25 mm, 10  $\mu$ m) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 30-60 %B durante 8 minutos) para dar el compuesto 8 (11,90 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ <sub>H</sub> = 8,77 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,06 (d1H), 4,87 (q, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 1,29 - 1,22 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,10 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 336,1, encontrado 336,1.

#### **Ejemplo 9: Síntesis del Compuesto 9 (proporcionado con fines de referencia)**

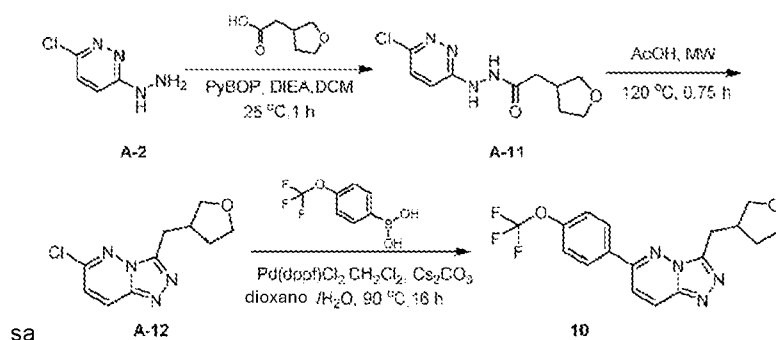


Síntesis de A-10: Una mezcla de A-2 (200,00 mg, 1,38 mmol) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoyl 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato (327,03  $\mu$ L, 1,66 mmol) en tolueno (10 mL) se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL), se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta pH~9, se extrajo con EtOAc (30 mL x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar A-10 como sólido. LCMS R<sub>t</sub> = 0,76 min usando el procedimiento B, MS ESI calc. para C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 273,0, encontrado 272,9.

Síntesis del compuesto 9: Una mezcla de A-10 (130,00 mg, 476,96  $\mu$ mol), A-7 (173,47 mg, 572,35  $\mu$ mol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (310,81 mg, 953,92  $\mu$ mol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (38,95 mg, 47,70  $\mu$ mol) en dioxano (10 mL) y H<sub>2</sub>O (1 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (10 mL x 2). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC (Kromasil (150 mm x 25 mm, 10  $\mu$ m) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 45-75 %B durante 8 minutos) para dar el compuesto 9 (14,70 mg, 35,37  $\mu$ mol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ <sub>H</sub> = 8,80 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,88 (q, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,18 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado Para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>F<sub>8</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 363,0, se encontró 362,9.

#### **Ejemplo 10: Síntesis del Compuesto 10 (proporcionado con fines de referencia)**



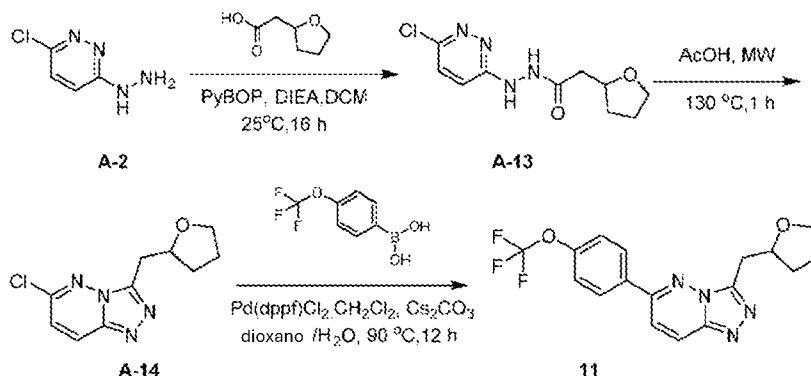


Síntesis de A-11: A una mezcla de A-2 (100,00 mg, 691,75  $\mu$ mol), PYBOP (539,97 mg, 1,04 mmol) en DCM (10,00 mL) se añadió ácido 2-tetrahidrofurano-3-ilacético (90,02 mg, 691,75  $\mu$ mol) y DIPEA (362,44  $\mu$ L, 2,08 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para dar A-11 crudo (800,00 mg), que se utilizó directamente sin más purificación. LCMS R<sub>t</sub> = 0,18 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado Para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 257.1, encontrado 257.0.

Síntesis de A-12: Una mezcla de A-11 (800,00 mg, 3,12 mmol, 1,00 eq) en AcOH (5 ml) se agitó a 120 °C durante 0,75 horas en un reactor de microondas. La mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL), se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta pH ~ 9, se extrajo con EtOAc (30 mL x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0% a 3% a 5%) para dar A-12 (180,00 mg) como un aceite. LCMS R<sub>t</sub> = 0,68 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado Para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 239.1, encontrado 239.0.

Síntesis del compuesto 10: Una mezcla de A-12 (180,00 mg, 754,18  $\mu$ mol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (186,37 mg, 905,02  $\mu$ mol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (61,59 mg, 75,42  $\mu$ mol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (491,45 mg, 1,51 mmol) en dioxano (5 mL) y H<sub>2</sub>O (500  $\mu$ L) se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por medio de pre-TLC (gel de sílice, DCM:EtOAc = 3:2) para obtener el Compuesto 10 (15,20 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ <sub>H</sub> = 8,19 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (br d, 2H), 4,06 - 3,93 (m, 2H), 3,83 (q, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,11 - 2,96 (m, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,10 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado Para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 365,1, se encontró 365,3.

#### **Ejemplo 11: Síntesis del Compuesto 11 (proporcionado con fines de referencia)**



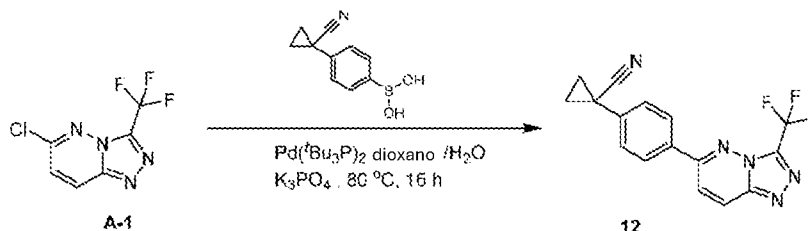
Síntesis de A-13: A una mezcla de A-2 (83,00 mg, 574,16  $\mu$ mol) y ácido 2-tetrahidrofurano-2-ilacético (74,72 mg, 574,16  $\mu$ mol) en DCM (10 mL) se añadió PYBOP (448,18 mg, 861,23  $\mu$ mol) y DIPEA (601,66  $\mu$ L, 3,44 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar A-13, que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS R<sub>t</sub> = 0,25 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado Para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 257.1, encontrado 256.9.

Síntesis de A-14: Una mezcla de A-13 (800,00 mg, 3,12 mmol, 1,00 eq) en AcOH (6 ml) se agitó a 130 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL), se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta pH~9, se extrajo con EtOAc (30 mL x2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0% a 3% a 5%) para dar A-14 (100,00 mg como aceite). LCMS R<sub>t</sub> = 0,66 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado Para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 239.1, encontrado 239.0.

Síntesis del compuesto 11: Una mezcla de A-14 (100,00 mg, 418,99  $\mu$ mol), ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (103,54 mg, 502,79  $\mu$ mol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34,22 mg, 41,90  $\mu$ mol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (273,03 mg, 837,98  $\mu$ mol) en dioxano (5 mL) y H<sub>2</sub>O (500  $\mu$ L) se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se filtró a través de gel de sílice. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC (Kromasil (150 mm x 25 mm, 10  $\mu$ m) A =

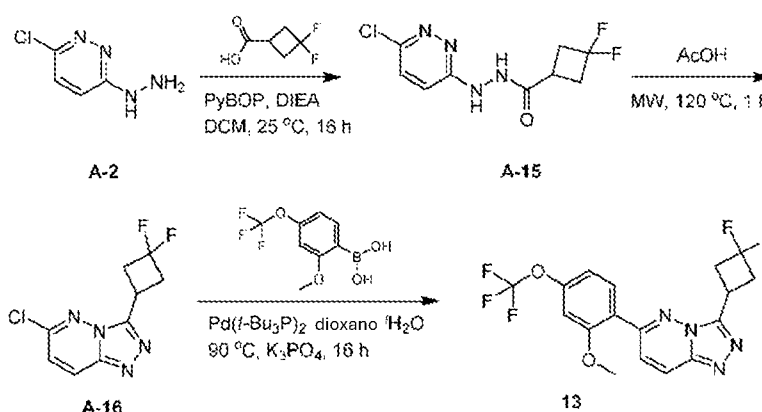
H<sub>2</sub>O(0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 35-65 %B en 8 minutos) para dar el compuesto 11 (24,30 mg, 66,70 μmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,18 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 4,61 (quin, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,42 (dd, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,77 (m, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,11 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado Para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 365,1, se encontró 365,3.

#### Ejemplo 12: Síntesis del Compuesto 12 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de A-1 (100,00 mg, 449,32 μmol), ácido 4-(1-cianociclopropil)-fenilborónico (84,02 mg, 449,32 μmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (45,92 mg, 89,86 μmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (190,75 mg, 898,64 μmol) en dioxano (8 mL) y H<sub>2</sub>O (900 μL) se agitó a 80 °C 16 horas bajo N. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por prep-TLC (prep-TLC) 64 μmol en dioxano (8 mL) y H<sub>2</sub>O (900 μL) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo N. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por prep-TLC (gel de sílice, DCM:EtOAc = 2:1) para dar el compuesto 12 (73,82 mg, 224,19 μmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,32 (dd, 1H), 8,03 (d2H), 7,77 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 1,91 - 1,85 (m, 2H), 1,55 - 1,50 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,09 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 330,1, encontrado 330,1.

#### Ejemplo 13: Síntesis del Compuesto 13 (proporcionado con fines de referencia)

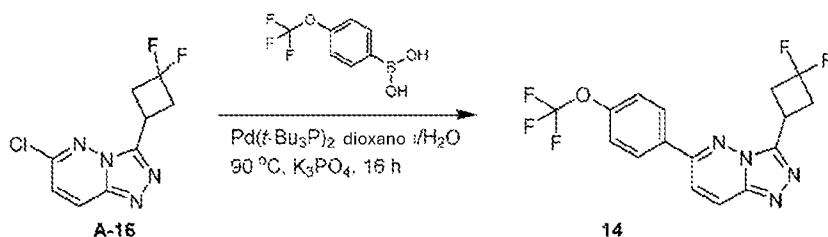


Síntesis de A-15: A una mezcla de A-2 (400,00 mg, 2,77 mmol), ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (414,70 mg, 3,05 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió PYBOP (2,16 g, 4,16 mmol) y DIPEA (1,45 ml, 8,31 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl (30 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar A-15 bruto (2,45 g) como un aceite. LCMS R<sub>t</sub> = 0,40 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 263,0, encontrado 262,9.

Síntesis de A-16: Se selló una solución de A-15 (2,45 g, 9,33 mmol) en AcOH (5 mL) y se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (gel de sílice, PE:EtOAc = 5:1 a 1:1 a 1:2) para obtener A-16 (500,00 mg, 2,04 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,45 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 4H).

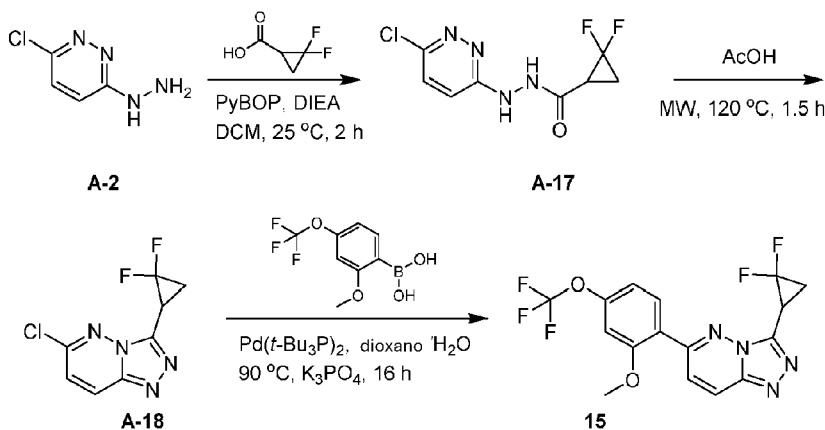
Síntesis del compuesto 13: Una mezcla de A-16 (100,00 mg, 408,78 μmol), ácido [2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (96,45 mg, 408,78 μmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (41,78 mg, 81,76 μmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (173,54 mg, 817,56 μmol) en dioxano (4 mL) y H<sub>2</sub>O(400 μL) se agitó bajo N<sub>2</sub> a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (10 mL), y se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Kromasil (150 mm x 25 mm, 10 μm) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 46-76 %B en 10 minutos para obtener el compuesto 13 (100,70 mg, 246,83 μmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,07 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,40 - 3,25 (m, 2H), 3,22 - 3,09 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,17 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 401,1, encontrado 401,0.

#### Ejemplo 14: Síntesis del Compuesto 14 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de A-16 (100,00 mg, 408,78  $\mu\text{mol}$ ), ácido 4-(trifluorometoxi)fenil-borónico (84,18 mg, 408,78  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (173,54 mg, 817,56  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (41,78 mg, 81,76  $\mu\text{mol}$ ) en dioxano (8 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (800  $\mu\text{L}$ ) se agitó bajo  $\text{N}_2$  a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate  $\text{C}_{18}$  (150 mm x 25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 44-74 %B en 10 minutos) para obtener el compuesto 14 (78,40 mg, 207,43  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,21 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 4,07 (dquin, 1H), 3,43 - 3,29 (m, 2H), 3,25 - 3,14 (m, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,17 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  371,1, encontrado 370,9.

#### Ejemplo 15: Síntesis del Compuesto 15 (proporcionado con fines de referencia)

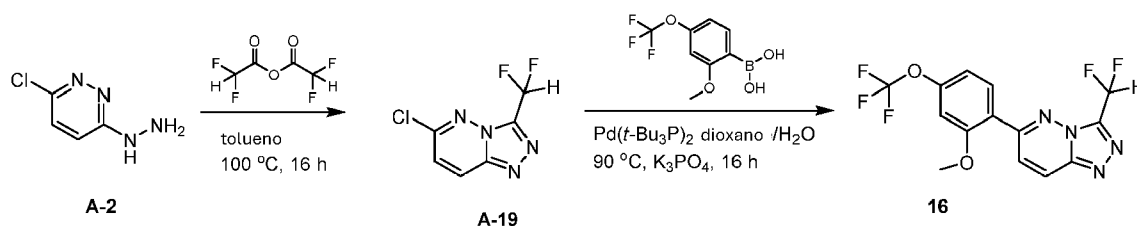


Síntesis de A-17: A una mezcla de A-2 (400,00 mg, 2,77 mmol), ácido 2,2-difluorociclopropanocarboxílico (371,55 mg, 3,04 mmol) en DCM (30 mL) se le añadió PYBOP (2,16 g, 4,15 mmol) y DIPEA (1,45 mL, 8,30 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar A-17 (3,43 g, crudo) como aceite. LCMS  $R_t$  = 0,18 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  249,0, encontrado 248,9.

Síntesis de A-18: Se selló una solución de A-17 (3,30 g, 13,27 mmol) en AcOH (5 mL) y se calentó en el reactor de microondas a 120 °C durante 1,5 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para obtener A-18 (300,00 mg, 1,30 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,09 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,24 (ddd, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,22 - 2,02 (m, 1H).

Síntesis del compuesto 15: Una mezcla de ácido 2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil-borónico (102,32 mg, 433,65  $\mu\text{mol}$ ), A-18 (100,00 mg, 433,65  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (44,32 mg, 86,73  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (184,10 mg, 867,30  $\mu\text{mol}$ ) en dioxano (8 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (800  $\mu\text{L}$ ) se agitó bajo  $\text{N}_2$  a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (10 mL). El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate  $\text{C}_{18}$  (150 mm x 25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 42-72 %B en 10 minutos) para obtener el compuesto 15 (38,20 mg, 96,35  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,07 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,92 - 6,89 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,36 - 3,24 (m, 1H), 2,69 - 2,58 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H). LCMS  $R_t$  = 1,16 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  387,1, encontrado 387,0.

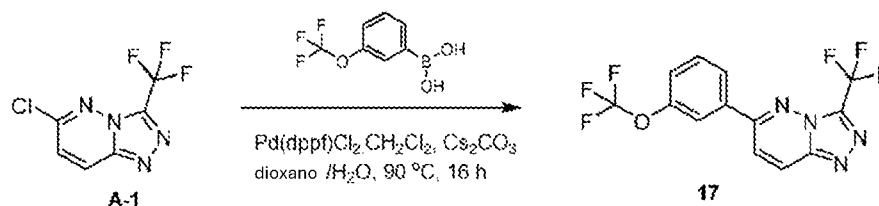
#### Ejemplo 16: Síntesis del Compuesto 16 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-19: A una suspensión de A-2 (500,00 mg, 3,46 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió (2,2-difluoroacetyl) 2,2-difluoroacetato (662,43 mg, 3,81 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar A-19 (600,00 mg, 2,91 mmol) como un sólido. LCMS R<sub>t</sub> = 0,33 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 205,0, encontrado 204,9.

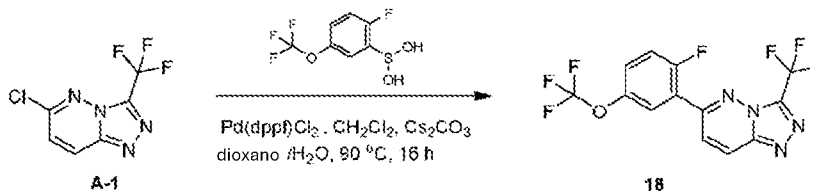
Síntesis del compuesto 16: Una mezcla de A-19 (100,00 mg, 488,85 µmol), ácido [2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (115,35 mg, 488,85 µmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (49,97 mg, 97,77 µmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (207,54 mg, 977,71 µmol) en H<sub>2</sub>O (1 mL) y dioxano (5 mL) se agitó bajo N<sub>2</sub> a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (40 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (10 mL). El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate C<sub>18</sub> (150 mm x 25 mm, 5 µm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 39-69 %B en 10 minutos) para obtener el compuesto 16 (61,10 mg, 166,81 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,52 (d, 1H), 7,92 - 7,53 (m, 3H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 3,91 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,14 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 361,1, encontrado 360,9.

#### Ejemplo 17: Síntesis del Compuesto 17 (proporcionado con fines de referencia)



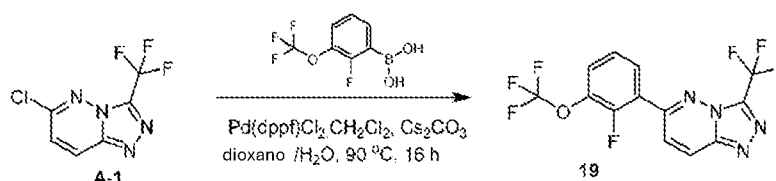
Una mezcla de A-1 (150,00 mg, 673,98 µmol), ácido [3-(trifluorometoxi)fenil]-borónico (166,55 mg, 808,78 µmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (439,19 mg, 1,35 mmol) y Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82,56 mg, 101,10 µmol) en dioxano (3 mL) y H<sub>2</sub>O (300 µL) bajo N<sub>2</sub> se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (10 mL). El filtrado se concentró hasta un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate C<sub>18</sub> (150 mm x 25 mm, 5 µm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 46-76 %B en 10 minutos) para obtener el compuesto 17 (50,28 mg, 142,96 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,36 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,19 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 349,0, encontrado 348,9.

#### Ejemplo 18: Síntesis del Compuesto 18 (proporcionado con fines de referencia)



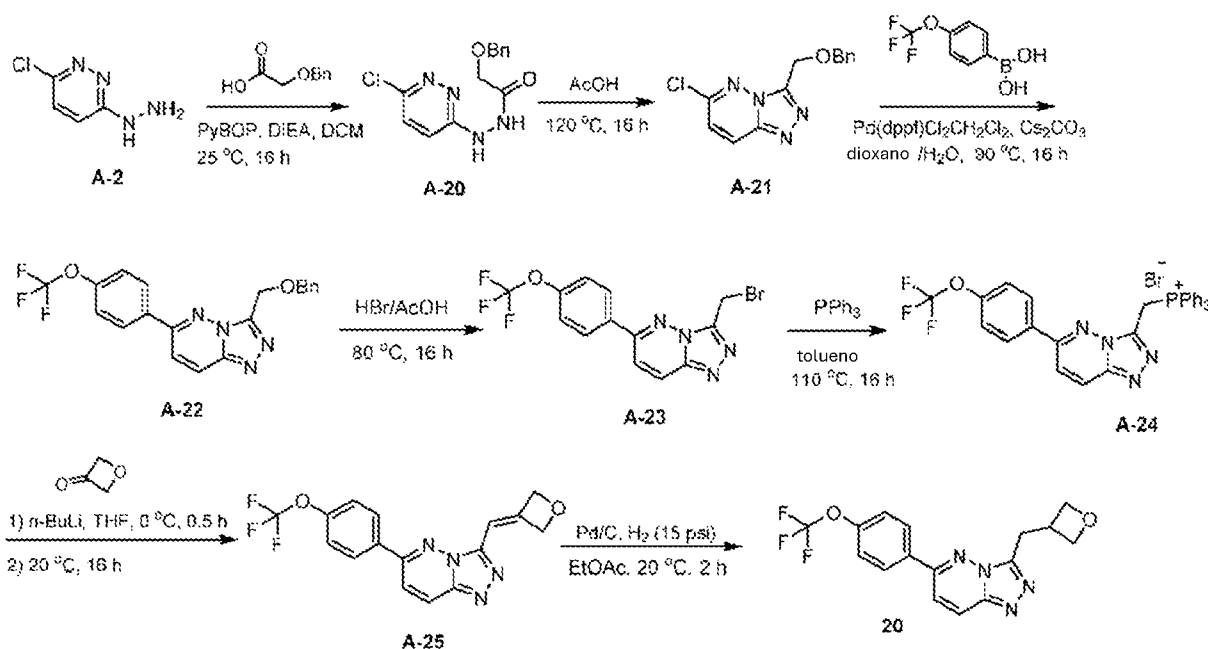
A una mezcla de A-1 (150,00 mg, 673,98 µmol), ácido [2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]borónico (150,92 mg, 673,98 µmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (439,19 mg, 1,35 mmol) en dioxano (3 mL) y H<sub>2</sub>O (300 µL) se añadió Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82,56 mg, 101,10 µmol) y se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-TLC (gel de sílice, EtOAc:PE = 1:2) para obtener el compuesto 18 (22,78 mg, 62,21 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,34 (d, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (t, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,19 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 367,0, encontrado 367,2.

#### Ejemplo 19: Síntesis del Compuesto 19 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de A-1 (150,00 mg, 673,98  $\mu$ mol), ácido [2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]borónico (181,10 mg, 808,78  $\mu$ mol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (439,19 mg, 1,35 mmol) y  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (82,56 mg, 101,10  $\mu$ mol) en dioxano (3 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (300  $\mu$ L) se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (15 mL  $\times$  3). El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-TLC (gel de sílice, EtOAc:PE = 1:2) y se trituró con *n*-hexano (2 mL) para obtener el Compuesto 19 (21,69 mg, 57,90  $\mu$ mol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,35 (d, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 1H). LCMS  $R_t$  = 1,18 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{F}_7\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  367,0, encontrado 366,9.

#### Ejemplo 20: Síntesis del Compuesto 20 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-20: A una disolución de A-2 (2,00 g, 13,84 mmol), ácido 2-benciloxiacético (2,30 g, 13,84 mmol, 1,98 mL) y PYBOP (10,80 g, 20,76 mmol) en DCM (100 mL) se añadió DIPEA (7,25 mL, 41,52 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL  $\times$  2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar A-20 crudo (13,00 g) como aceite. LCMS  $R_t$  = 0,67 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  293,1, encontrado 293,0.

Síntesis de A-21: Una mezcla de A-20 (10,00 g, 34,16 mmol) en AcOH (50 mL) se agitó a 120 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (50 mL), se extrajo con EtOAc (80 mL  $\times$  2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) para obtener A-21 (1,80 g, 5,71 mmol) como sólido. LCMS  $R_t$  = 0,98 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  275,1, encontrado 274,9.

Síntesis de A-22: Una mezcla de A-21 (1,80 g, 6,55 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (1,48 g, 7,20 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,27 g, 13,10 mmol) y  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (802,64 mg, 982,50  $\mu$ mol) en dioxano (30 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (3 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL), se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (10 mL). El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 2:1 a 1:1) para obtener A-22 (1,30 g, 2,88 mmol) como sólido. LCMS  $R_t$  = 0,88 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  401,1, encontrado 401,1.

Síntesis de A-23: Una mezcla de A-22 (1,20 g, 3,00 mmol, 1,00 eq) en HBr/AcOH (10 mL) se agitó en  $\text{N}_2$  a 80 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL), se extrajo con EtOAc (40 mL  $\times$  2) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y

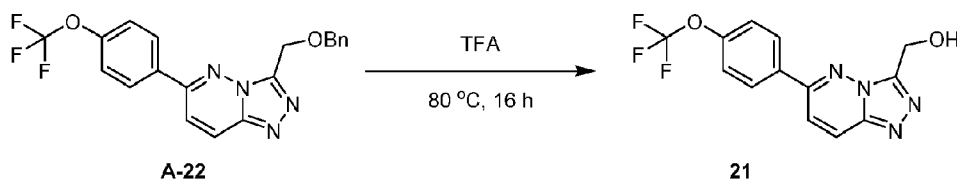
se concentró para dar A-23 (800,00 mg) como sólido. LCMS  $R_t$  = 0.83 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $C_{13}H_8BrF_3N_4O$   $[M+H]^+$  375.0, encontrado 375.0.

Síntesis de A-24: A una mezcla de A-23 (1,10 g, 2,95 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió  $PPh_3$  (773,74 mg, 2,95 mmol). La reacción se sometió a agitación a 110°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con PE (20 mL), se filtró y se secó para obtener A-24 (800,00 mg) como sólido.

Síntesis de A-25: A una mezcla de A-24 (700,00 mg, 1,10 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C bajo  $N_2$  se añadió  $n-BuLi$  (2,5 M, 528,00  $\mu$ L), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación se añadió oxetan-3-ona (198,17 mg, 2,75 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La reacción se apagó con  $NH_4Cl$  sat. (10 mL), se extrajo con EtOAc (10 mL  $\times$  3) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 30% a 50% a 80%) para obtener A-25 (120,00 mg) como sólido. LCMS  $R_t$  = 0.82 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $C_{16}H_{12}F_3NaO_2$   $[M+H]^+$  349.1, encontrado 349.1.

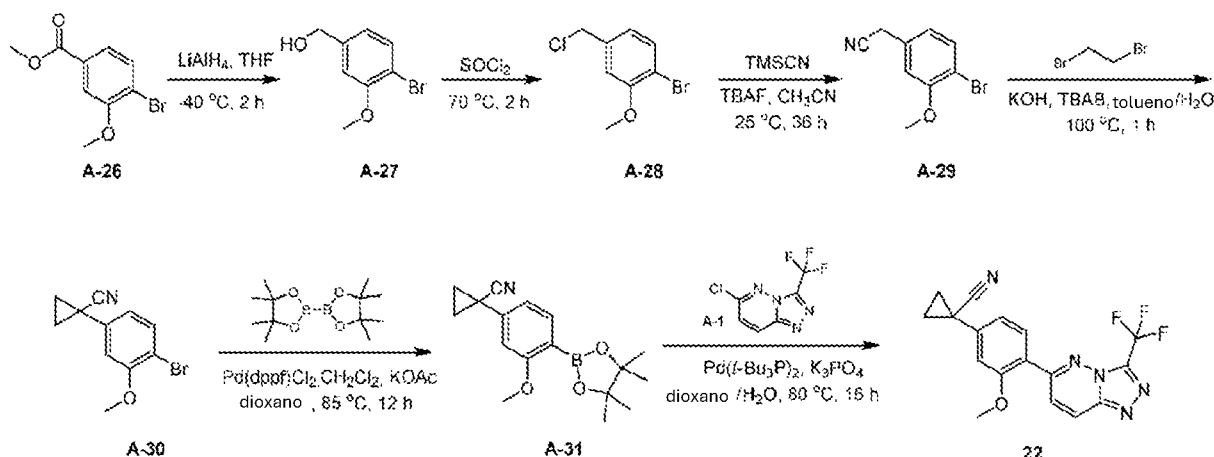
Síntesis del compuesto 20: Se desgasificó una mezcla de A-25 (120,00 mg, 344,55  $\mu$ mol) y Pd/C húmedo (50,00 mg) en EtOAc (10 mL) bajo  $N_2$  y se rellenó con  $H_2$ . La mezcla de reacción se agitó bajo  $H_2$  (15 psi) durante 2 horas a 20 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de una almohadilla de Celite, se eluyó con EtOAc (20 mL) y se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate  $C_{18}$  (150 mm  $\times$  25 mm, 5  $\mu$ m); A =  $H_2O$  (0,05%  $NH_4OH$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 27-57 %B en 10 minutos) para obtener el compuesto 20 (42,00 mg, 118,71  $\mu$ mol) como sólido. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 8,19 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,42 (d2H), 4,97 (t, 2H), 4,66 (t, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,69 - 3,62 (m, 2H). LCMS  $R_t$  = 0,76 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para  $C_{16}H_{14}F_3N_4O_2$   $[M+H]^+$  351,1, encontrado 351,1.

#### Ejemplo 21: Síntesis del Compuesto 21 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de A-21 (100,00 mg, 249,78  $\mu$ mol) en TFA (3 ml) se agitó a 80 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate  $C_{18}$  (150 mm  $\times$  25 mm, 5  $\mu$ m); A =  $H_2O$  (0,05%  $NH_4OH$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 22-52 % B durante 10 minutos) para obtener el compuesto 21 (30,59 mg, 96,14  $\mu$ mol) como sólido. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 8,23 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 5,34 (d, 2H), 2,76 (t, 1H). LCMS  $R_t$  = 0,99 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $C_{13}H_{10}F_3N_4O_2$   $[M+H]^+$  311,1, encontrado 310,9.

#### Ejemplo 22: Síntesis del Compuesto 22 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-27: A una mezcla de A-26 (3,00 g, 12,24 mmol) en THF (40 ml) se le añadió  $LiAlH_4$  (1,39 g, 36,72 mmol) a -40 °C en una atmósfera de  $N_2$ , y la mezcla se agitó a -40 °C durante 2 horas. A la mezcla se añadió  $H_2O$  (1,76 g) gota a gota a -40 °C, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas, seguido de agitación a 50 °C durante 0,5 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, se eluyó con THF (100 mL  $\times$  2), se concentró, se disolvió en EtOAc (200 mL), se lavó con agua (30 mL  $\times$  2) y salmuera (50 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar A-27 (2,50 g, 11,52 mmol) como aceite. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$  de 400 MHz)  $\delta_H$  = 7,49 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,29 (t, 1H), 4,47 (d, 2H), 3,83 (s, 3H).

Síntesis de A-28: Una mezcla de A-27 (2,50 g, 11,52 mmol) en SOCh (15 ml) se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (150 mL). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar A-28 (2,60 g, 11,04 mmol) como un aceite. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 7,57 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

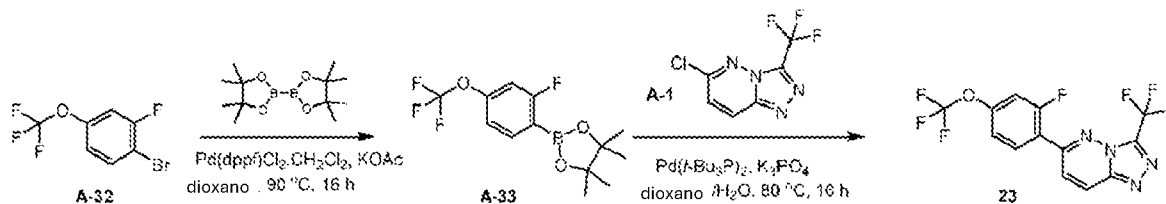
Síntesis de A-29: A una mezcla de A-28 (2,60 g, 11,04 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (30 ml) se le añadió TMSCN (2,08 ml, 16,56 mmol) y TBAF (1 M, 16,56 ml), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 36 horas. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con agua (30 mL x 2) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 5% a 10% a 15%) para obtener A-29 (2,15 g, 9,51 mmol) como aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 7,54 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (s, 2H).

Síntesis de A-30: A una mezcla de A-29 (2,00 g, 8,85 mmol), TBAB (114,08 mg, 353,87 μmol), KOH (4,96 g, 88,47 mmol) en tolueno (40 ml) y H<sub>2</sub>O (4 ml) se añadió 1,2- dibromoetano (1,33 ml, 17,69 mmol) a 100 °C y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con agua (30 mL x 2) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 5% a 10%) para obtener A-30 (1,72 g) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 7,49 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H).

Síntesis de A-31: Una mezcla de A-30 (500 mg, 1,98 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,51 g, 5,94 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (242,54 mg, 297,00 μmol) y KOAc (388,63 mg, 3,96 mmol) en dioxano (25mL) se agitó a 85 °C durante 12 horas bajo N<sub>2</sub>. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL x 2) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 1% a 5% a 10%) para obtener A-31 (510,00 mg) como un aceite. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 7,64 (dd, 1H), 6,87 (xd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,35 (s, 12H).

Síntesis del compuesto 22: Una mezcla de A-31 (403,27 mg, 1,35 mmol), A-1 (150,00 mg, 673,98 μmol), Pd(*t*-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (51,67 mg, 101,10 μmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (286,13 mg, 1,35 mmol) en dioxano (10 mL) y H<sub>2</sub>O (1,35 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas en un tubo sellado de 20 mL bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL x 2) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-TLC (gel de sílice, EtOAc:DCM = 1:2) para obtener el compuesto 22 (147,51 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,18 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,11 min usando el procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 360,1, encontrado 360,0.

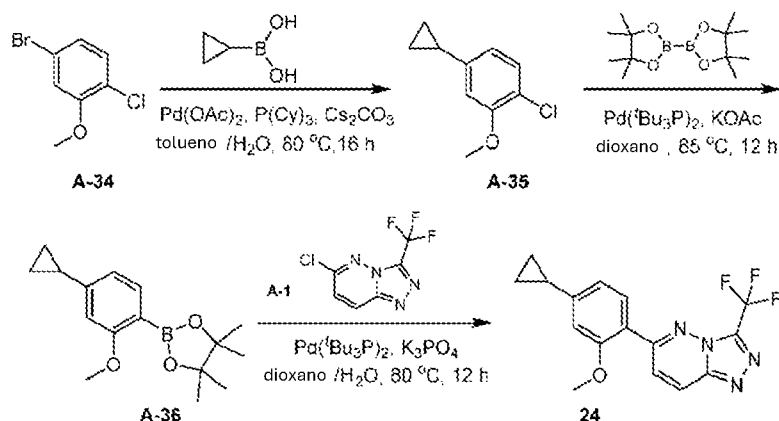
#### Ejemplo 23: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-33: Una mezcla de A-32 (1,25 g, 4,83 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,68 g, 14,48 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (394,13 mg, 482,63 μmol) y KOAc (947,30 mg, 9,65 mmol) en dioxano (30 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL), se filtró a través de gel de sílice y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 1%) para obtener A-32 (1,29 g) como un aceite. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 7,78 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 1,37 (s, 12H).

Síntesis del compuesto 23: Una mezcla de A-33 (275,04 mg, 898,64 μmol), A-1 (100,00 mg, 449,32 μmol), Pd(*t*-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (45,92 mg, 89,86 μmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (190,75 mg, 898,64 μmol) en dioxano (8 mL) y H<sub>2</sub>O (1 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate C<sub>18</sub> (150 mm x 25 mm, 5 μm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 45-75 %B durante 10 minutos) para obtener el compuesto 23 (107,00 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 8,73 (d, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 2H), 7,72 (br d, 1H), 7,53 (br d, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,197 min usando el procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 367,0, encontrado 366,9.

#### Ejemplo 24: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)

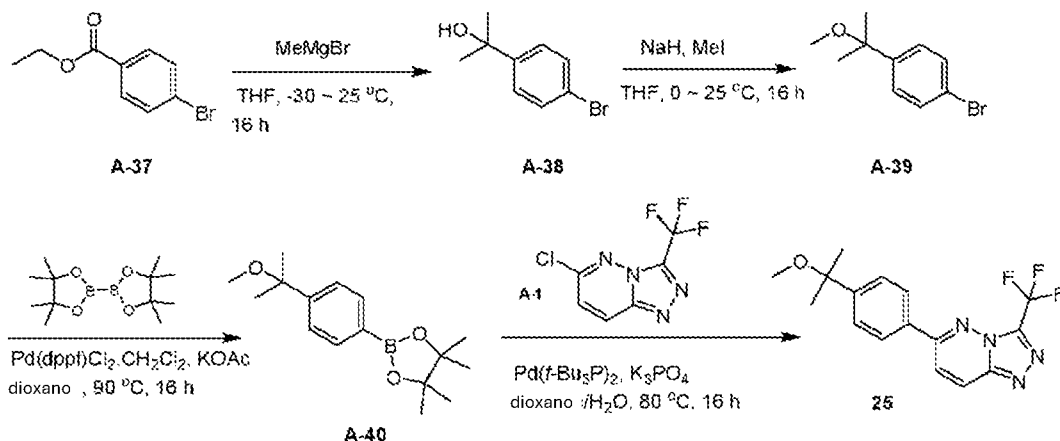


Síntesis de A-35: Una mezcla de ácido ciclopropilborónico (1,94 g, 22,58 mmol), A-34 (3,07 mL, 22,58 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (506,84 mg, 2,26 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14,71 g, 45,16 mmol) y P(Cy)<sub>3</sub> (1,82 mL, 5,65 mmol) en H<sub>2</sub>O (8 mL) y tolueno (80 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 1% a 2%) para obtener A-35 (2,70 g, 14,78 mmol) como un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 7,22 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,72-0,66 (m, 2H).

Síntesis de A-36: Una mezcla de A-35 (2,29 g, 9,03 mmol), A-1 (550,00 mg, 3,01 mmol), KOAc (679,42 mg, 6,92 mmol) y Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (153,89 mg, 301,00 μmol) en dioxano (25 mL) se agitó a 85 °C durante 12 horas bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL x 2) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 1% a 2%) para obtener A-36 (350,00 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 7,58 (d, 1H), 6,67-6,58 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,34 (s, 12H), 1,02-0,94 (m, 2H), 0,78-0,70 (m, 2H).

Síntesis del compuesto 24: Una mezcla de A-36 (310,42 mg, 1,13 mmol), A-1 (140,00 mg, 629,04 μmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (48,22 mg, 94,36 μmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (267,05 mg, 1,26 mmol) en dioxano (10 mL) y H<sub>2</sub>O (1,35 mL) se agitó a 80 °C durante 12 horas en un tubo sellado de 20 mL bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL x 2) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-TLC (gel de sílice, EtOAc:DCM = 1:3) para obtener el compuesto 24 (42,91 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,13 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 6,85-6,76 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,14-1,04 (m, 2H), 0,85-0,77 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,21 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O[M+H]<sup>+</sup> 335,1, encontrado 334,9.

#### Ejemplo 25: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-38: A una mezcla de A-37 (2,14 mL, 13,10 mmol) en THF (80 mL) se añadió MeMgBr (3 M, 26,20 mL, 6,00 eq) gota a gota a -30°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a 25°C durante 16 horas. La reacción se apagó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (200 mL), se extrajo con EtOAc (200 mL x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O (200 mL x 2), salmuera (100 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar A-38 (2,80 g, crudo) como aceite. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 1,40 (s, 6H).

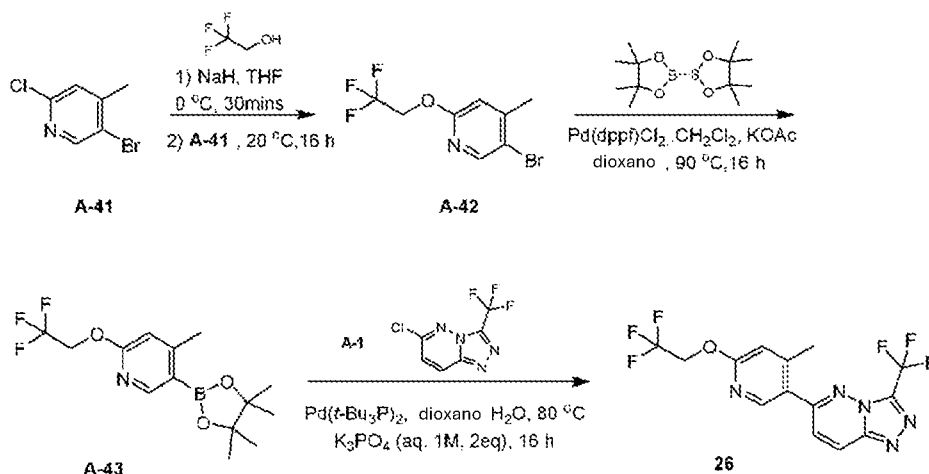


Síntesis de A-39: A una mezcla de A-38 (2,80 g, 13,02 mmol) en THF (30 ml) se le añadió NaH (1,04 g, 26,04 mmol, 60 % de pureza) y  $\text{CH}_3\text{I}$  (1,62 ml, 26,04 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se apagó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL), se extrajo con EtOAc (100 mL x 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró hasta A-39 (2,70 g, 11,78 mmol) como aceite. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 7,47 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,51 (s, 6H).

Síntesis de A-40: Una mezcla de A-39 (1,30 g, 5,67 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4,32 g, 17,01 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (695,06 mg, 850,50  $\mu\text{mol}$ ) y KOAc (1,11 g, 11,34 mmol) en dioxano (70 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (100 mL x 2). El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (PE) para obtener A-40 (950,00 mg, 3,44 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 7,81 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,35 (s, 12H).

Síntesis del compuesto 25: Una mezcla de A-40 (372,28 mg, 1,35 mmol), A-1 (150,00 mg, 673,98  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (34,44 mg, 67,40  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (286,13 mg, 1,35 mmol) en dioxano (10 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por medio de prep-TLC (gel de sílice, PE:EtOAc = 2: 1) y prep-HPLC (Xtimate  $\text{C}_{18}$  (150 mm x 25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 55-85 %B durante 10 minutos) para obtener el compuesto 25 (23,00 mg) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,30 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,59 (s, 6H). LCMS  $R_t$  = 1,14 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  337,1, encontrado 336,9.

#### **Ejemplo 26: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)**



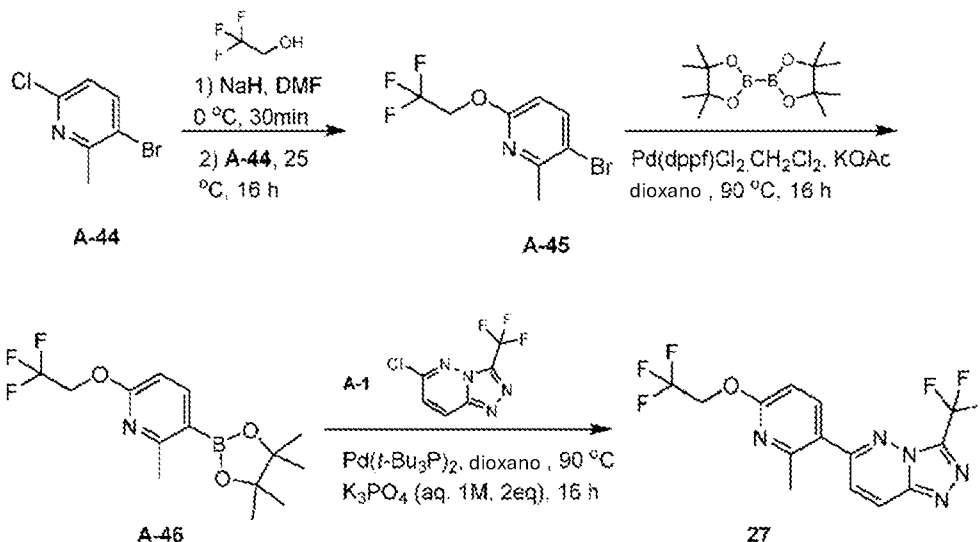
Síntesis de A-42: A una disolución de 2,2,2-trifluoroetanol (522,51  $\mu\text{L}$ , 7,26 mmol) se añadió NaH (290,40 mg, 7,26 mmol, pureza del 60%) en DMF (20 mL) a 0 °C lentamente, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego a la mezcla se añadió A-40 (1,00 g, 4,84 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La reacción se detuvo con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 1%) para obtener A-42 (900 mg, ) como un aceite. LCMS  $R_t$  = 0,89 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrF}_3\text{NO}[\text{M}+\text{H}]^+$  272,0, encontrado 271,9.

Síntesis de A-43: Una mezcla de A-42 (900 mg, 3,33 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,27 g, 5,00 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (544,33 mg, 666,54  $\mu\text{mol}$ ), KOAc (654,15 mg, 6,67 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (544,33 mg, 666,54  $\mu\text{mol}$ ) en dioxano (20 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml x 3) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 1%) para obtener A-43 (600 mg, 1,52 mmol) como un aceite. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,44 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,78 (q, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,34 (s, 12H). LCMS  $R_t$  = 0,98min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BF}_3\text{NO}_3[\text{M}+\text{H}]^+$  318,1, encontrado 318,4.

Síntesis del compuesto 26: Una mezcla de A-43 (320,59 mg, 1,01 mmol), A-1 (150,00 mg, 673,98  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (51,67 mg, 101,10  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (286,13 mg, 1,35 mmol) en dioxano (8 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por prep-TLC (gel de sílice, EtOAc:DCM = 1:3) y prep-HPLC (Kromasil (150 mm x 25 mm, 10  $\mu\text{m}$ ) A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 50-60 %B durante 8 minutos) para obtener el compuesto 26 (24,13 mg, 63,43  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,

$\text{CDCl}_3$   $\delta_{\text{H}}$  = 8,36-8,30 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,85 (q, 2H), 2,53 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 0,84 mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  378,1, encontrado 378,1.

**Ejemplo 27: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)**

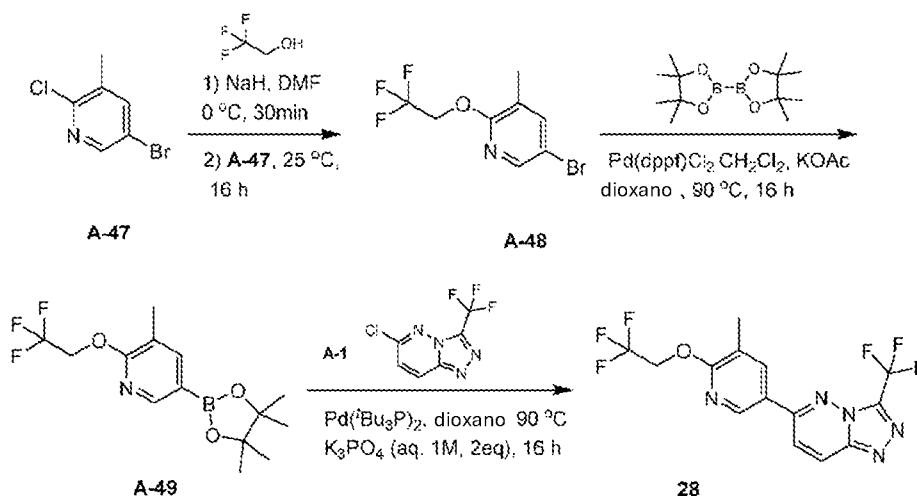


- 5 Síntesis de A-45: A una mezcla de NaH (387,20 mg, 9,68 mmol, pureza del 60%) en DMF (20 mL) se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (731,52  $\mu\text{L}$ , 10,16 mmol) bajo  $\text{N}_2$  a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. A continuación se añadió 3-bromo-6-cloro-2-metil-piridina (1,00 g, 4,84 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (80 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). El orgánico combinado se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (PE) para dar A-45 (500,00 mg, 1,85 mmol) como un aceite. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,70 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,74 (q, 2H), 2,55 (s, 3H).

15 Síntesis de A-46: A-45 (200,00 mg, 740,60  $\mu\text{mol}$ ), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (564,20 mg, 2,22 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60,48 mg, 74,06  $\mu\text{mol}$ ) y KOAc (145,36 mg, 1,48 mmol) en dioxígeno.22 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60,48 mg, 74,06  $\mu\text{mol}$ ) y KOAc (145,36 mg, 1,48 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó bajo  $\text{N}_2$  a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (10 mL) y el filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 50:1) para obtener A-46 (200,00 mg) en forma de aceite. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 7,97 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,80 (q, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

20 Síntesis del compuesto 27: Una mezcla de A-46 (170,98 mg, 539,18  $\mu\text{mol}$ ), A-1 (100,00 mg, 449,32  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (190,75 mg, 898,64  $\mu\text{mol}$ ) y Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (45,92 mg, 89,86  $\mu\text{mol}$ ) en dioxano (6 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate C<sub>18</sub> (150 mm x 25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 46-76 %B en 10 minutos) para obtener el compuesto 27 (53,15 mg, 138,45  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,31 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,87 (q, 2H), 2,64 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 3.42 min mediante el uso del procedimiento C, MS ESI calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  378,1, encontrado 377.9.

**Ejemplo 28: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)**

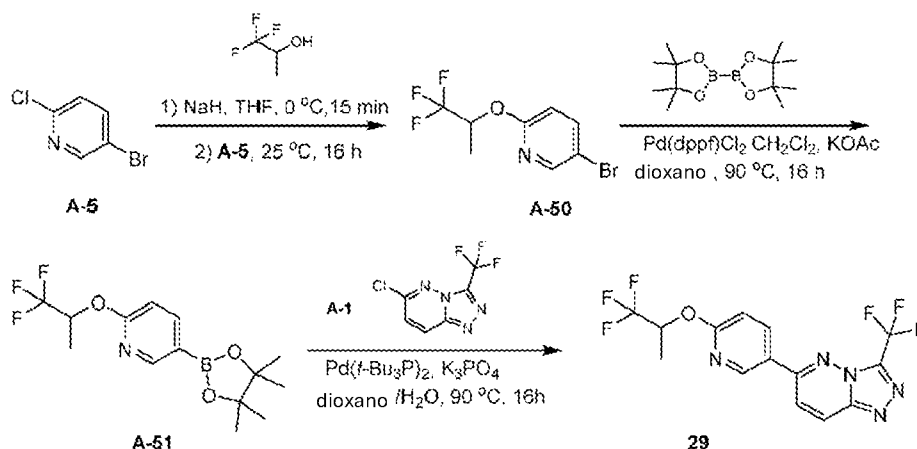


Síntesis de A-48: A una mezcla de NaH (387,47 mg, 9,69 mmol, pureza del 60%) en DMF (20 mL) se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (732,02  $\mu$ L, 10,17 mmol) bajo  $N_2$  a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego se añadió A-47 (1,00 g, 4,84 mmol) y la mezcla amarilla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con  $NH_4Cl$  (80 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (PE) para obtener A-48 (480,00 mg) como un aceite. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 7,70 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,74 (q, 2H), 2,55 (s, 3H).

Síntesis de A-49: Una mezcla de A-48 (200,00 mg, 740,60  $\mu$ mol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (564,20 mg, 2,22 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (60,48 mg, 74,06  $\mu$ mol) y KOAc (72,68 mg, 740,60  $\mu$ mol) en dioxano (5 mL) se agitó bajo  $N_2$  a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (10 mL) y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 50:1) para obtener A-49 (180,00 mg) como un aceite. LCMS  $R_t$  = 1,00 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para  $C_{14}H_{20}BF_3NO_3$   $[M+H]^+$  318,1, encontrado 318,1.

Síntesis del compuesto 28: Una mezcla de A-49 (170,98 mg, 539,18  $\mu$ mol), A-1 (100,00 mg, 449,32  $\mu$ mol),  $K_3PO_4$  (190,75 mg, 898,64  $\mu$ mol) y  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (45,92 mg, 89,86  $\mu$ mol) en dioxano (6 mL) y  $H_2O$  (1 mL) se agitó bajo  $N_2$  a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate  $C_{18}$  (150 mm x 25 mm, 5  $\mu$ m); A =  $H_2O$  (0,05%  $NH_4OH$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 46-76 %B en 10 minutos para obtener el compuesto 28 (31,40 mg) como sólido. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  a 400 MHz)  $\delta_H$  = 8,62 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 4,88 (q, 2H), 2,39 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 3,52 min mediante el uso del procedimiento C, MS ESI calc. para  $C_{14}H_{10}F_6N_5O$   $[M+H]^+$  378,1, encontrado 377,9.

#### Ejemplo 29: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)



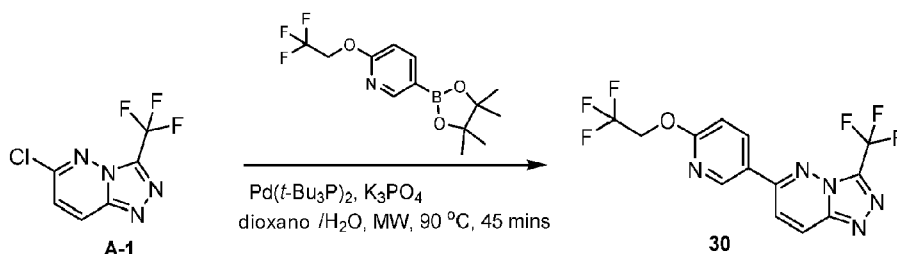
Síntesis de A-50: A una mezcla de 1,1,1-trifluoropropan-2-ol (1,19 g, 10,40 mmol, 941,53  $\mu$ L) en DMF (20 mL) se añadió NaH (415,71 mg, 10,40 mmol, pureza del 60%) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, y después se añadió A-5 (1,00 g, 5,20 mmol, 1,00 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se inactivó con  $NH_4Cl$  sat. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  $H_2O$  (100 mL), salmuera (100 mL), se

secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 1%) para obtener A-50 (1,00 g, 3,67 mmol) como un aceite. LCMS  $R_t$  = 0.94 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrF}_3\text{NO}[\text{M}+\text{H}]^+$  270.0, encontrado 269.9.

Síntesis de A-51: Una mezcla de A-50 (500,00 mg, 1,85 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,41 g, 5.55 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (151,08 mg, 185,00  $\mu\text{mol}$ ) y KOAc (363,12 mg, 3,70 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 1%) para obtener A-51 (400,00 mg) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,51 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,87 (td, 1H), 1,49 (d, 3H), 1,34 (s, 12H).

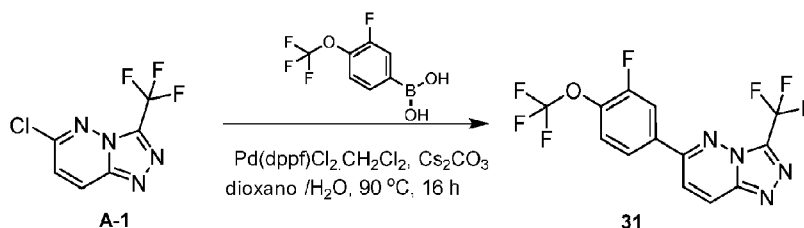
Síntesis del compuesto 29: Una mezcla de A-51 (320,59 mg, 1,01 mmol), A-1 (150,00 mg, 673,98  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (34,44 mg, 67,40  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (286,13 mg, 1,35 mmol) en dioxano (10 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate  $\text{C}_{18}$  (150 mm  $\times$  25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 45-75 %B durante 10 minutos) para obtener el compuesto 29 (72,61 mg, 192,48  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,79 (d, 1H), 8,34 (dt, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,90 (td, 1H), 1,56 (d, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,21 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  378,1, encontrado 377,9.

### Ejemplo 30: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)



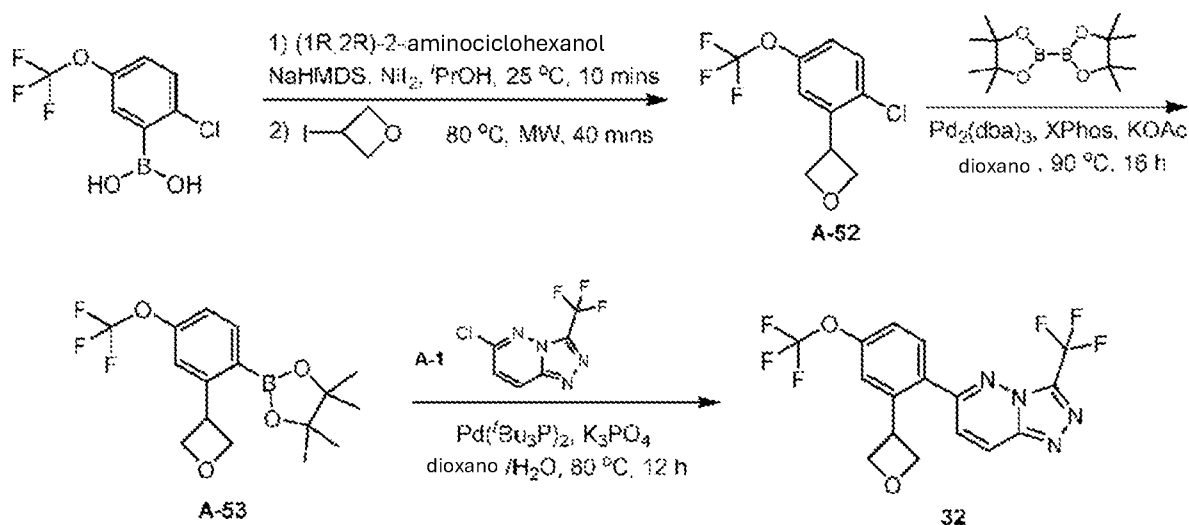
Una mezcla de A-1 (150,00 mg, 673,98  $\mu\text{mol}$ ), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (204,27 mg, 673,98  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (286,13 mg, 1,35 mmol) y  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (34,44 mg, 67,40  $\mu\text{mol}$ ) en dioxano (3 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) se agitó a 90 °C en un reactor de microondas durante 45 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de Celite y se eluyó con EtOAc (10 mL  $\times$  3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en DCM = 20% a 40% a 60%) y se trituró en forma de *i-PrzO* (3 mL) para obtener el Compuesto 30 (33,50 mg) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,80 (d, 1H), 8,40 - 8,31 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,88 (q, 2H). LCMS  $R_t$  = 0.84 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  364.1, encontrado 364.0.

### Ejemplo 31: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de A-1 (150,00 mg, 673,98  $\mu\text{mol}$ ), ácido [3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (181,10 mg, 808,78  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (82,56 mg, 101,10  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (439,19 mg, 1,35 mmol) en dioxano (3 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (300  $\mu\text{L}$ ) se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (10 mL). El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate  $\text{C}_{18}$  (150 mm  $\times$  25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 46-76 %B en 10 minutos) para obtener el compuesto 31 (35,50 mg) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,37 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,54 (t, 1H). LCMS  $R_t$  = 1,21 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_7\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  367,0, encontrado 366,9.

### Ejemplo 32: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)

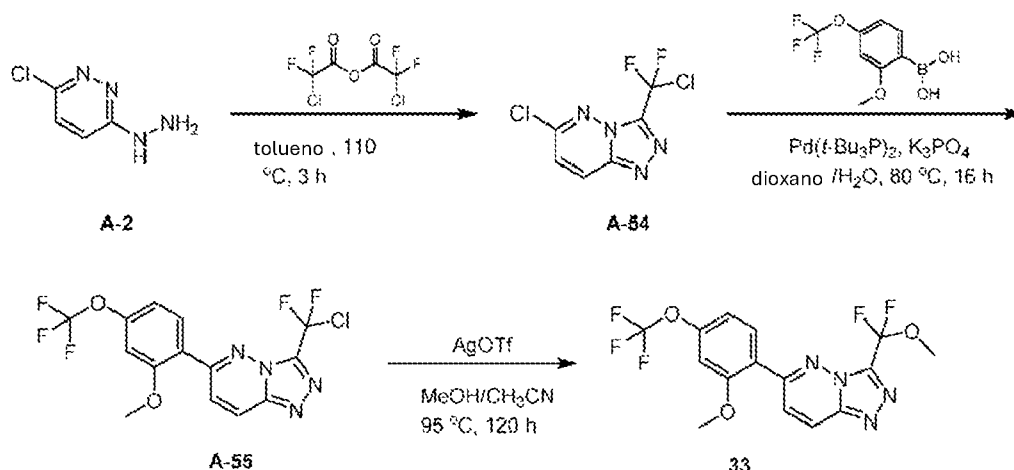


Síntesis de A-52: A una mezcla de ácido [2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]borónico (4,81 g, 20,00 mmol),  $\text{NiI}_2$  (312,53 mg, 1,00 mmol) y (1R,2R)-2-aminociclohexanol (115,18 mg, 1,00 mmol) en  $i\text{-PrOH}$  (20 mL) se añadió NaHMDS (1 M, 20,00 mL) bajo  $\text{N}_2$ , después la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Se añadió una solución de 3-yodooxetano (1,84 g, 10,00 mmol) en  $i\text{-PrOH}$  (1 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 40 minutos en condiciones de microondas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se apagó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 2,5% a 5%) para dar A-52 (820,00 mg) como un aceite. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,39 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,13-5,06 (m, 2H), 4,84-4,77 (m, 2H), 4,67-4,57 (m, 1H).

Síntesis de A-53: Una mezcla de A-52 (800,00 mg, 3,17 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,41 g, 9,51 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (290,28 mg, 317,00  $\mu\text{mol}$ ), XPhos (377,80 mg, 792,50  $\mu\text{mol}$ ) y KOAc (622,21 mg, 6,34 mmol) en dioxano (30 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo  $\text{N}_2$ . Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta un residuo que se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL  $\times$  2) y salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 2% a 3%) para dar A-53 (500 mg, crudo) como un aceite. El producto bruto se utilizó directamente para la siguiente etapa sin más purificación.

Síntesis del compuesto 32: Una mezcla de A-53 (500,00 mg, 1,45 mmol), A-1 (70,00 mg, 314,52  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (24,11 mg, 47,18  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (133,53 mg, 629,04  $\mu\text{mol}$ ) en dioxano (6 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (600  $\mu\text{L}$ ) se agitó a 80 °C durante 12 horas en un tubo sellado de 20 mL bajo  $\text{N}_2$ . Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y el residuo se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 mL  $\times$  2) y salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se purificó por prep-TLC (gel de sílice, EtOAc:PE = 1:1) para dar el Compuesto 32 (25,11 mg) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,36 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 5,00-4,94 (m, 2H), 4,72-4,66 (m, 2H), 4,65-4,56 (m, 1H). LCMS  $R_t$  = 1.14 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  405.1, encontrado 405.2

### Ejemplo 33: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)

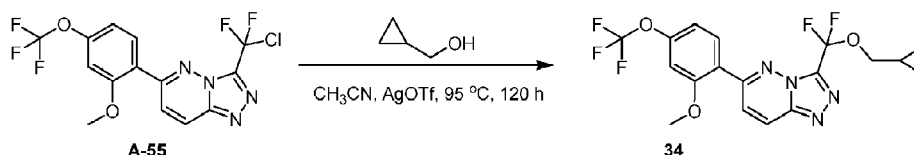


Síntesis de A-54: Una mezcla de A-2 (3,00 g, 20,75 mmol) y (2-cloro-2,2-difluoroacetil) 2-cloro-2,2-difluoro-acetato (5,55 g, 22,83 mmol) en tolueno (30 mL) se agitó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró, se disolvió en NaHCO<sub>3</sub> saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar A-54 (3,60 g, 15,06 mmol) como un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,22 (d, 1H), 7,35 (d, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 0,69 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 239,0, encontrado 238,9.

Síntesis de A-55: Una mezcla de A-54 (400,00 mg, 1,67 mmol), ácido [2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (394,04 mg, 1,67 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (128,02 mg, 250,50 μmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (708,98 mg, 3,34 mmol) en dioxano (14 mL) y H<sub>2</sub>O (2 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 mL x 2) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, y el producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 40% a 60%) para dar A-55 (400,00 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 8,19 (d, 1H), 7,87-7,78 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

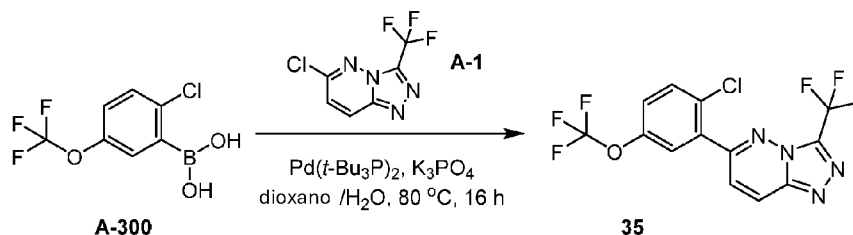
Síntesis del compuesto 33: A una mezcla de A-55 (120,00 mg, 304,04 μmol) en MeOH (3 mL) y CH<sub>3</sub>CN (4 mL) se añadió AgOTf (390,61 mg, 1,52 mmol), y la mezcla se agitó a 95 °C durante 120 horas. Luego, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por prep-TLC (gel de sílice, EtOAc:PE = 1:2), se trituró con i-Pr<sub>2</sub>O (1 mL) y se secó para dar el Compuesto 33 (18,04 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 8,14 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,16 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 391,1, encontrado 391,0.

#### Ejemplo 34: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)



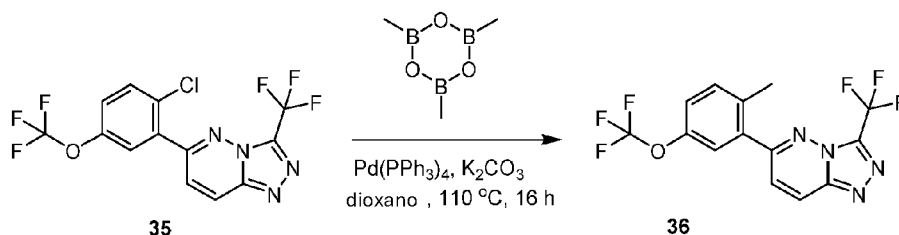
A una mezcla de A-55 (120,00 mg, 304,04 μmol) y ciclopropilmetanol (1,93 ml, 24,32 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (4 ml) se añadió AgOTf (390,61 mg, 1,52 mmol) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 120 horas. Luego, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-TLC (gel de sílice, EtOAc:PE = 1:2) y prep-HPLC (Kromasil (150 mm x 25 mm, 10 μm) A = H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 48-78 %B en 8 minutos) para obtener el compuesto 34 (3,52 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 8,51 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,21-1,12 (m, 1H), 0,59-0,52 (m, 2H), 0,36-0,29 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,24 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 431,1, encontrado 430,9.

#### Ejemplo 35: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)



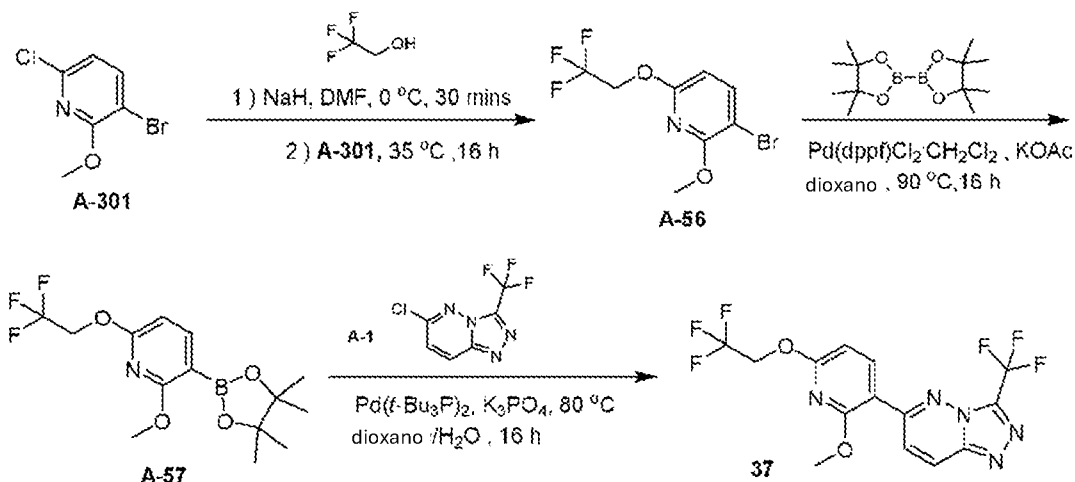
Una mezcla de A-1 (1,00 g, 4,49 mmol), ácido [2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-borónico (1,19 g, 4,94 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (344,44 mg, 673,50 μmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,91 g, 8,98 mmol) en dioxano (30 mL) y H<sub>2</sub>O (4 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 5% a 10% a 15%) para dar el producto impuro, que se trituró de PE (10 mL) y se secó para dar el Compuesto 35 (1,09 g) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 8,32 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,19 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 383,0, encontrado 382,8.

#### Ejemplo 36: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de compuesto 35 (50,00 mg, 130,67  $\mu$ mol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (49,21 mg, 392,01  $\mu$ mol),  $K_2CO_3$  (27,09 mg, 196,01  $\mu$ mol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (15,10 mg, 13,07  $\mu$ mol) en dioxano (3 mL) se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró con gel de sílice y se eluyó con EtOAc (5 mL), se concentró y se purificó por prep-HPLC (Xtimate  $C_{18}$  (150 mm  $\times$  25 mm, 5  $\mu$ m); A =  $H_2O$  (0,05%  $NH_4OH$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 45-75 %B en 10 minutos) para dar el compuesto 36 (33,50 mg) como sólido. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  a 400 MHz)  $\delta_H$  = 8,34 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 2,48 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1.19 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para  $C_{14}H_9F_6N_4O$   $[M+H]^+$  363.1, encontrado 362.8

### Ejemplo 37: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)

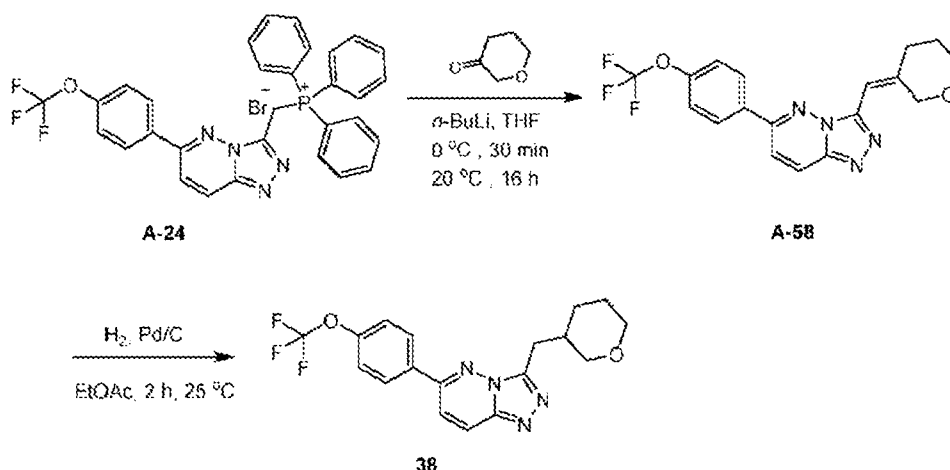


Síntesis de A-56: A una solución de 2,2,2-trifluoroetanol (971,22  $\mu$ l, 13,49 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (540,00 mg, 13,50 mmol, 60 % de pureza) en porciones a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación se añadió 3-bromo-6-cloro-2-metoxi-piridina (700,00 mg, 3,15 mmol), y la mezcla se agitó a 35 °C durante 16 horas. La mezcla se apagó con una solución saturada de  $NH_4Cl$  (60 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (PE) para dar A-56 (600,00 mg) como un aceite. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  a 400 MHz)  $\delta_H$  = 7,73 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,73 (q, 2H), 3,99 (s, 3H).

Síntesis de A-57: Una mezcla de A-56 (500,00 mg, 1,75 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,33 g, 5,25 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (285,82 mg, 350,00  $\mu$ mol) y KOAc (343,49 mg, 3,50 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 2%) para dar A-57 como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 7,97 (d, 1H), 6,41 (d, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Síntesis del compuesto 37: Una mezcla de A-57 (299,35 mg, 898,64  $\mu$ mol), A-1 (100,00 mg, 449,32  $\mu$ mol),  $K_3PO_4$  (190,75 mg, 898,64  $\mu$ mol) y  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (45,92 mg, 89,86  $\mu$ mol) en dioxano (10 ml) y  $H_2O$  (900  $\mu$ l) se agitaron a 80 °C durante 16 horas. Luego, la mezcla se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (Kromasil (150 mm  $\times$  25 mm, 10  $\mu$ m) A =  $H_2O$  (0,05 %  $NH_4OH$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 53-63 % B durante 8 minutos) para dar el Compuesto 37 (53,76 mg) como un sólido. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  a 400 MHz)  $\delta_H$  = 8,27 - 8,18 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,85 (q, 2H), 4,08 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 0,91 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para  $C_{14}H_{10}F_6N_5O_2$   $[M+H]^+$  394,1, encontrado 394,1.

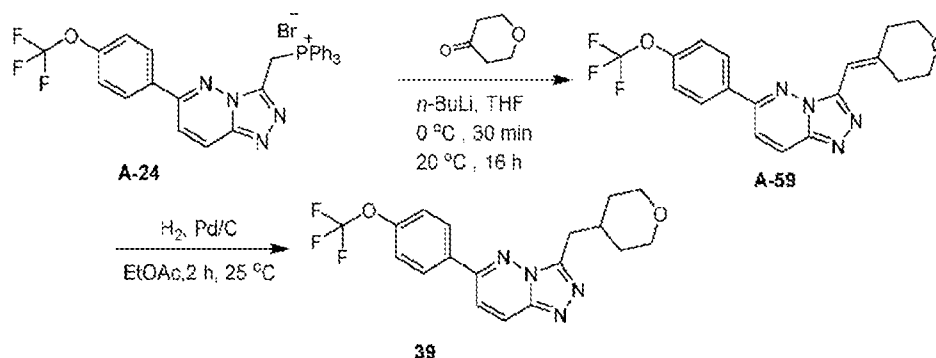
### Ejemplo 38: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-58: A una mezcla de A-24 (500,00 mg, 786,89  $\mu$ mol) en THF (10 mL) a 0 °C bajo  $N_2$  se añadió *n*-BuLi (2,5 M, 377,71  $\mu$ L). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió tetrahidropiran-3-ona (196,96 mg, 1,97 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con  $NH_4Cl$  (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc:PE = 2:1) para dar A-58 (100,00 mg) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 8,20 (dd, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,42 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 2H), 3,33 (t, 1H), 2,70 (t, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 2H).

Síntesis del compuesto 38: Se desgasificó una mezcla de A-58 (100,00 mg, 265,72  $\mu$ mol) y Pd/C (80,00 mg) en EtOAc (20 mL) bajo  $N_2$ , y se rellenó con  $H_2$ . La mezcla se agitó bajo un globo de  $H_2$  (15 psi) a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró con gel de sílice, se eluyó con EtOAc (5 mL) y se concentró, y el residuo se purificó por prep-HPLC (Xtimate  $C_{18}$  (150 mm x 25 mm, 5  $\mu$ m); A =  $H_2O$  (0,05%  $NH_4OH$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 40-70 %B durante 10 minutos para dar el compuesto 38 (42,50 mg, 110,71  $\mu$ mol) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 8,21 - 8,16 (m, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,42 (d, 2H), 3,97 (dd, 1H), 3,87 (td, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 3,40 - 3,27 (m, 1H), 3,20 (d, 2H), 2,41 (tdd, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 1H), 1,74 - 1,59 (m, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 1H). LCMS  $R_t$  = 1,12 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2$   $[M+H]^+$  379,1, encontrado 378,9.

#### **Ejemplo 39: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)**



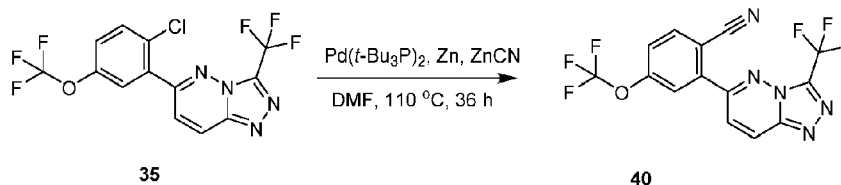
Síntesis de A-59: A una mezcla de A-24 (500,00 mg, 786,89  $\mu$ mol) en THF (10 mL) a 0 °C bajo  $N_2$  se añadió *n*-BuLi (2,5 M, 377,71  $\mu$ L). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y, a continuación, se añadió tetrahidropiran-4-ona (180,70  $\mu$ L, 1,97 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se apagó con  $NH_4Cl$  sat. (30 mL), se extrajo con EtOAc (30 mL x 2), y el orgánico combinado se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc) para dar A-59 (100,00 mg) como sólido. LCMS  $R_t$  = 0,82 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $C_{18}H_{16}F_3N_4O_2$   $[M+H]^+$  377,1, encontrado 377,0.

Síntesis del compuesto 39: Se desgasificó una mezcla de A-59 (100,00 mg, 265,72  $\mu$ mol, 1,00 eq) y Pd/C (50,00 mg) en EtOAc (20,00 mL) bajo  $N_2$  y se rellenó con  $H_2$ . La mezcla se agitó bajo un globo de  $H_2$  (15 psi) a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró con gel de sílice, se eluyó con EtOAc (5 mL) y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc) y prep-TLC (gel de sílice, EtOAc) para dar el Compuesto 39 (7,80 mg) como sólido. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 8,19 (d, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,42 (lecho, 2H), 3,99 (dd, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 2H), 3,25 (d, 2H), 2,43 - 2,29 (m, 1H), 1,73 (br d, 2H), 1,58 - 1,49



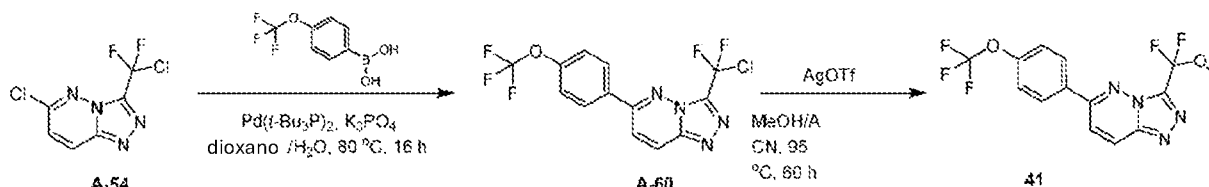
(m, 2H). LCMS  $R_t = 1,12$  min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $C_{18}H_{18}F_3N_4O_2$   $[M+H]^+$  379,1, encontrado 378,9.

#### Ejemplo 40: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)



- 5 Una mezcla de compuesto 35 (500,00 mg, 1,31 mmol),  $Zn(CN)_2$  (461,46 mg, 3,93 mmol), Zn (8,57 mg, 131,00  $\mu$ mol) y  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (133,90 mg, 262,00  $\mu$ mol) en DMF (20 mL) se agitó a 110 °C durante 36 horas en un tubo sellado de 20 mL bajo  $N_2$ . La mezcla se diluyó con  $H_2O$  (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (40 mL x 2) y salmuera (50 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate  $C_{18}$  (150 mm x 25 mm, 5  $\mu$ m); A =  $H_2$  (0,05%  $NH_4OH$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 40-70 %B durante 10 minutos para dar el compuesto 40 (24,90 mg) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H = 8,46$  (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H). LCMS  $R_t = 1,25$  min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para  $C_{14}H_6F_6N_5O$   $[M+H]^+$  373,0, encontrado 374,0.

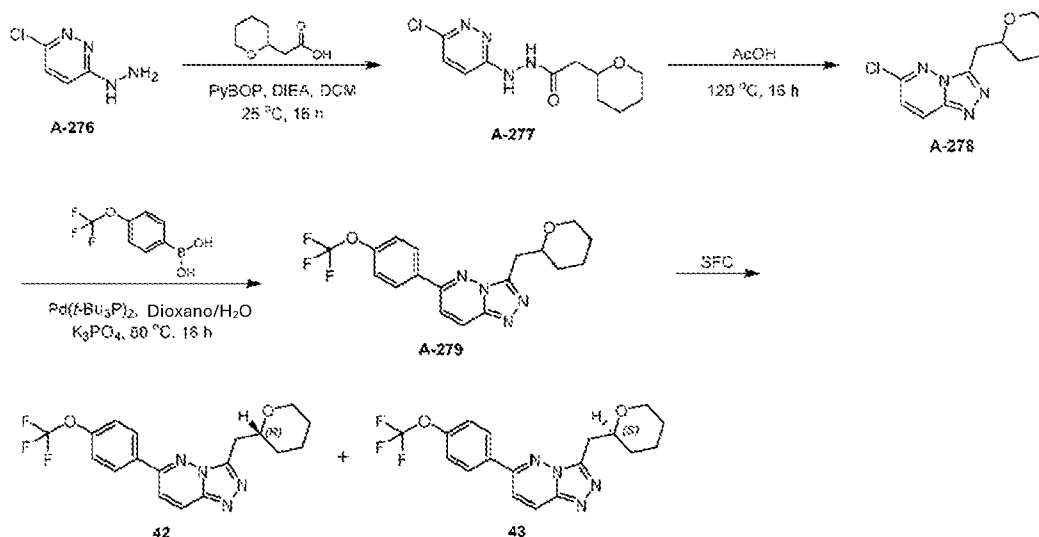
#### Ejemplo 41: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)



- 15 Síntesis de A-60: Una mezcla de A-54 (1,00 g, 4,18 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (1,03 g, 5,02 mmol),  $(t-Bu_3P)_2$  (213,62 mg, 418,00  $\mu$ mol) y  $K_3PO_4$  (1,77 g, 8,36 mmol) en dioxano (20 mL) y  $H_2O$  (2 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 10% a 50% a 100%) para dar A-59 (1,20 g, 2,52 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  a 400 MHz)  $\delta_H = 8,33$  (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,44 (d, 2H). LCMS  $R_t = 0,88$  min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $C_{13}H_7ClF_5N_4O$   $[M+H]^+$  365,0, encontrado 365,0.

- Síntesis del compuesto 41: A una mezcla de A-59 (50,00 mg, 137,11  $\mu$ mol) en MeOH (1 mL) y  $CH_3CN$  (1 mL) se añadió AgOTf (176,15 mg, 685,55  $\mu$ mol), y la mezcla se agitó a 95 °C durante 60 horas. Luego, la mezcla se diluyó con  $H_2O$  (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 mL x 2) y salmuera (20 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-TLC (gel de sílice, EtOAc:PE = 1:1) para dar el Compuesto 41 (6,42 mg) como sólido. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H = 8,28$  (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,42 (d2H), 3,93 (s, 3H). LCMS  $R_t = 1,14$  min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para  $C_{14}H_{10}F_5N_4O_2$   $[M+H]^+$  361,1, encontrado 360,9.

#### Ejemplo 42: Síntesis de compuestos 42 y 43 (proporcionados con fines de referencia):



A una mezcla de ácido 2-tetrahidropiran-2-ilacético (498,65 mg, 3,46 mmol) y (6-cloropiridazin-3-il)hidrazina (500 mg, 3,46 mmol) en DCM (20 mL) se añadió PyBOP (2,70 g, 5,19 mmol) y DIPEA (1,81 mL, 10,38 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La reacción se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (2800 mg, 7,83 mmol, crudo) como sólido. LCMS R<sub>t</sub> = 0,67 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 75,67%, MS ESI calculado para C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 271,1, encontrado 271,0.

Una mezcla de N'-(6-cloropiridazin-3-il)-2-tetrahidropiran-2-il-acetohidrazida (2,80 g, 10,34 mmol) en ácido acético (8 mL) se agitó a 120 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con EtOAc (20 mL), se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sat. hasta pH = 9 y se extrajo con EtOAc (20 mL × 2). Luego, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 50% a 70% a 100%) para dar el producto (420 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,05 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 2H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,64 - 1,42 (m, 4H).

Una mezcla de 6-cloro-3-(tetrahidropiran-2-il-metil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (420 mg, 1,66 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (410,72 mg, 1,99 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (169,88 mg, 0,33 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (705,71 mg, 3,32 mmol) en 1,4-d-hidroxipirano-2-ilmetil.99 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (169,88 mg, 0,33 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (705,71 mg, 3,32 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agitó a 80 °C bajo N<sub>2</sub> durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 2). Luego, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 70% a 100%) para dar el producto impuro. A continuación, el producto impuro se trituró de *i*-PrzO (10 mL) para dar el (440 mg, rendimiento del 70%) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,17 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 4,10 - 3,93 (m, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 3,40 - 3,31 (m, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,58 - 1,44 (m, 4H).

El producto se separó por SFC (C2 (250 mm x 30 mm, 10 μm); A = CO<sub>2</sub> y B = EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); 38°C; 60 mL/min; 20% B; 10 min de ejecución; 12 inyecciones, Rt del pico 1 = 7,2 min, Rt del pico 2 = 8.8 min) para dar el producto de 3-[(2R)-tetrahidropiran-2-il]metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (133,87 mg) (**Pico 1**, Rt = 6.26 min en SFC) como sólido y 3-[(2S)-tetrahidropiran-2-il]metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (135,71 mg, 0,37 mmol) (**Pico 2** : Rt = 6,93 min en SFC) como sólido.

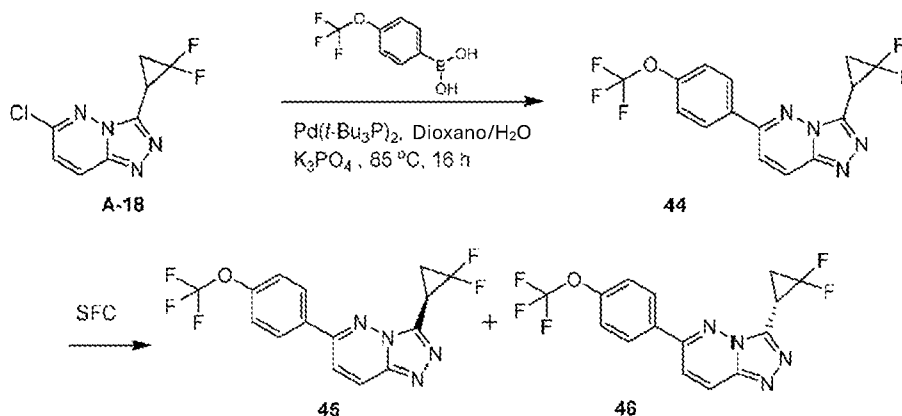
Nota: los enantiómeros se asignaron al azar.

Compuesto 42. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> = 8,37 (d, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,40 - 3,23 (m, 3H), 1,80 - 1,64 (m, 2H), 1,51 - 1,31 (m, 4H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,29 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379,1, encontrado 379,0.

Compuesto 43: RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> = 8,26 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 1H), 3,39 - 3,22 (m, 3H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 1,45 - 1,28 (m, 4H).

LCMS R<sub>t</sub> = 1,29 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379,1, encontrado 379,0.

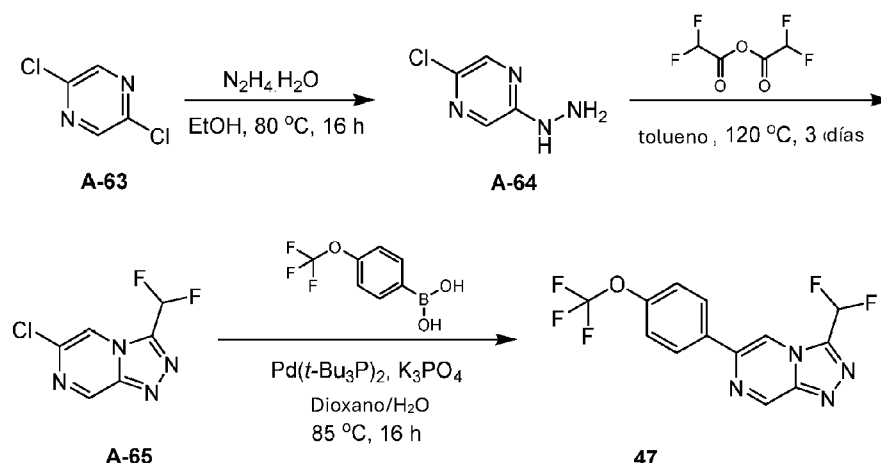
#### Ejemplo 43: Síntesis de Compuestos 44, 45 y 46 (proporcionados con fines de referencia):



Una mezcla de A-18 (100,00 mg, 433,65 μmol), ácido [4-(trifluorometoxi)-fenil]borónico (98,23 mg, 477,02 μmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (22,16 mg, 43,37 μmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (184,10 mg, 867,30 μmol) en dioxano (2 mL) y H<sub>2</sub>O (200 μL) se agitó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (10 mL) y se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xbridge (150 mm × 25 mm, 5 μm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 5-65 %B durante 10 minutos) para dar el compuesto 44 (25,89 mg, 72,67 μmol) como

sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,31 (d, 1H), 8,29 - 8,22 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 3,62 - 3,46 (m, 1H), 2,58 - 2,41 (m, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 1H). LCMS  $R_t$  = 1,13 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  357,1, encontrado 356,9. El compuesto 44 se purificó por SFC (Chiralcel AD (250 mm x 30 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{CO}_2$  y B = EtOH (0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ); 38°C; 50 mL/min; 15% B durante 10 minutos; inyecciones múltiples) para obtener el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como compuesto 45 ( $R_t$  = 7,0 min) y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como compuesto 46 ( $R_t$  = 8,2 min). Compuesto 45 (120,64 mg)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,21 (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 3,39 - 3,29 (m, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 1H). LCMS  $R_t$  = 1,22 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  357,1, encontrado 357,0. Compuesto 46 (130,7 mg)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,21 (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 3,39 - 3,29 (m, 1H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 1H). LCMS  $R_t$  = 1,22 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  357,1, encontrado 357,0.

#### Ejemplo 44: Síntesis del Compuesto 47 (proporcionado con fines de referencia)

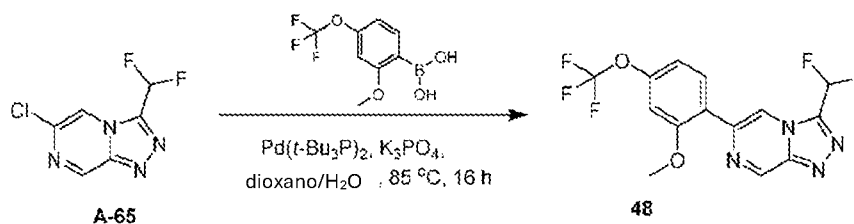


Síntesis de A-64: Una mezcla de A-63 (10,00 g, 67,12 mmol) en EtOH (80 mL) se agitó bajo  $\text{N}_2$  a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se trituroó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) para dar A-64 (1,60 g, 11,07 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,10 - 8,01 (m, 2H), 6,03 (br s, 1H), 3,85 (br s, 2H).

Síntesis de A-65: Una mezcla de A-64 (1,99 g, 11,42 mmol) en tolueno (20 mL) se agitó a 120 °C durante 72 horas. La mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1 a 1:1) para dar A-65 (600,00 mg) como sólido. LCMS  $R_t$  = 0,19 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClF}_2\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  205,0, encontrado 204,8.

Síntesis del compuesto 47: Una mezcla de A-65 (50,00 mg, 244,43  $\mu\text{mol}$ ), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (50,33 mg, 244,43  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (103,77 mg, 488,85  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (24,98 mg, 48,89  $\mu\text{mol}$ ) en dioxano (2 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (200  $\mu\text{L}$ ) bajo  $\text{N}_2$  se calentó a 85 °C y se agitó durante 16 horas. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de una almohadilla de Celite y se eluyó con EtOAc (10 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por prep-HPLC (Xtimate  $\text{C}_{18}$  (150 mm x 25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 42-72 %B en 10 minutos) para dar el compuesto 47 (3,04 mg, 9,21  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$  a 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 9,69 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,56 (d, 2H). LCMS  $R_t$  = 0,82 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_5\text{N}_4\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  331,1, encontrado 330,9.

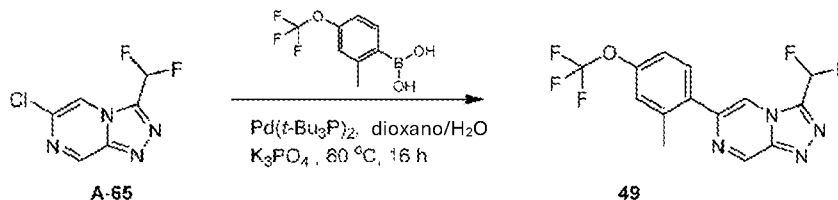
#### Ejemplo 45: Síntesis del Compuesto 1 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de A-65 (100,00 mg, 488,85  $\mu\text{mol}$ , 1,00 eq), ácido [2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (115,35 mg, 488,85  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (207,54 mg, 977,70  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (49,97 mg, 97,77  $\mu\text{mol}$ ) en dioxano (3 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (300  $\mu\text{L}$ ) bajo  $\text{N}_2$  se calentó a 85 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de una almohadilla de Celite y se eluyó con EtOAc (10 mL). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por prep-TLC (gel de sílice, PE:EtOAc = 1:1) para obtener el Compuesto 48 (13,14 mg, 36,48  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz MeOD- $d_4$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,54 (d, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 4,04 (s, 3H).

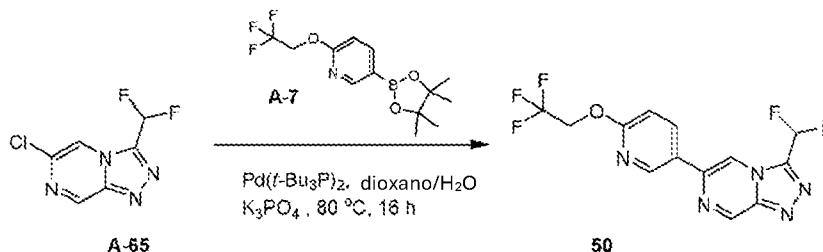
LCMS  $R_t = 1,16$  min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $C_{14}H_{10}F_5N_4O_2$   $[M+H]^+$  361,1, encontrado 360,9.

#### Ejemplo 46: Síntesis del Compuesto 49 (proporcionado con fines de referencia)



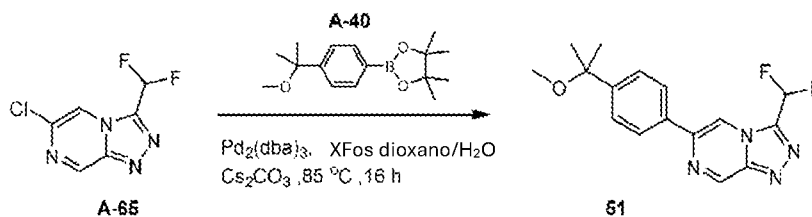
- 5 Una mezcla de A-65 (50,00 mg, 244,42  $\mu$ mol), ácido [2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (59,14 mg, 268,86  $\mu$ mol),  $K_3PO_4$  (103,77 mg, 488,84  $\mu$ mol) y  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (24,98 mg, 48,88  $\mu$ mol) en dioxano (2 mL) y  $H_2O$  (200  $\mu$ L) se agitó bajo  $N_2$  a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (5 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (10 mL). El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate  $C_{18}$  (150 mm x 25 mm, 5  $\mu$ m); A =  $H_2O$  (0,05%  $NH_4OH$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 40-70 %B durante 10 minutos) para dar el compuesto 49 (7,26 mg) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta_H = 9,52$  (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,70 - 7,43 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 2,44 (s, 3H). LCMS  $R_t = 1,27$  min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $C_{14}H_{10}F_5N_4O$   $[M+H]^+$  345,1, encontrado 344,9.

#### Ejemplo 47: Síntesis del compuesto 50



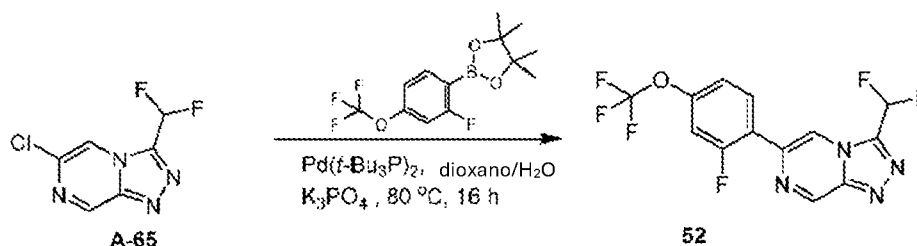
- 15 Una mezcla de A-65 (50,00 mg, 244,42  $\mu$ mol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (81,49 mg, 268,86  $\mu$ mol),  $K_3PO_4$  (103,77 mg, 488,84  $\mu$ mol) y  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (24,98 mg, 48,88  $\mu$ mol) en dioxano (2 mL) y  $H_2O$  (200  $\mu$ L) se agitó bajo  $N_2$  a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (5 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (5 mL). El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate  $C_{18}$  (150 mm x 25 mm, 5  $\mu$ m); A =  $H_2O$  (0,05%  $NH_4OH$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 35-65 %B en 10 minutos) para obtener el compuesto 50 (18,08 mg) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_H = 9,69$  (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,09 (q, 2H). LCMS  $R_t = 1,20$  min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $C_{13}H_9F_5N_5O$   $[M+H]^+$  346,1, encontrado 345,9.

#### Ejemplo 48: Síntesis del Compuesto 51 (proporcionado con fines de referencia)



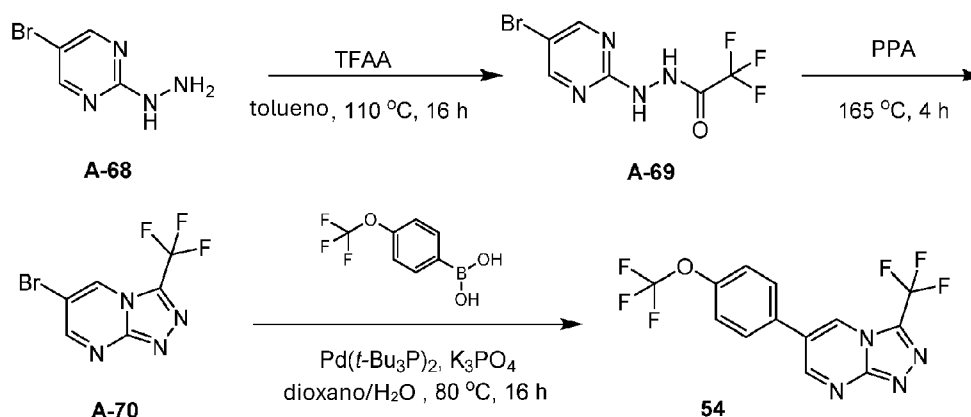
- 25 Una mezcla de A-65 (100,00 mg, 488,83  $\mu$ mol), 2-[4-(1-metoxi-1-metil-etil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (148,51 mg, 537,71  $\mu$ mol),  $Pd_2(dba)_3$  (67,14 mg, 73,32  $\mu$ mol), XPhos (81,56 mg, 171,09  $\mu$ mol) y  $Cs_2CO_3$  (318,54 mg, 977,66  $\mu$ mol) en dioxano (3 mL) y  $H_2O$  (300  $\mu$ L) se agitó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (20 mL) y se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xbridge (150 mm x 25 mm, 5  $\mu$ m); A =  $H_2O$  (0,05%  $NH_4HCO_3$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 27-57 %B en 10 minutos) para obtener el compuesto 51 (43,81 mg) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta_H = 9,53$  (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,73 - 7,46 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 1,57 (s, 6H). LCMS  $R_t = 1,16$  min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $C_{16}H_{17}F_2N_4O$   $[M+H]^+$  319,1, encontrado 318,9.

#### Ejemplo 49: Síntesis del Compuesto 52 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla A-65 (50,00 mg, 244,42  $\mu$ mol), 2-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (74,81 mg, 244,42  $\mu$ mol),  $K_3PO_4$  (103,77 mg, 488,84  $\mu$ mol) y  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (24,98 mg, 48,88  $\mu$ mol) en  $H_2O$  (200  $\mu$ L) y dioxano (2 mL) se agitó bajo  $N_2$  a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (10 mL). El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó por prep-HPLC (Xtimate  $C_{18}$  (150 mm  $\times$  25 mm, 5  $\mu$ m); A =  $H_2O$  (0,05%  $NH_4OH$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 40-70 %B en 10 minutos) para obtener el compuesto 52 (6,68 mg) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta_H$  = 9,72 (d, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H). LCMS  $R_t$  = 1,28 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $C_{13}H_7F_6N_4O[M+H]^+$  349,0, encontrado 348,9.

#### Ejemplo 50: Síntesis del Compuesto 54 (proporcionado con fines de referencia)

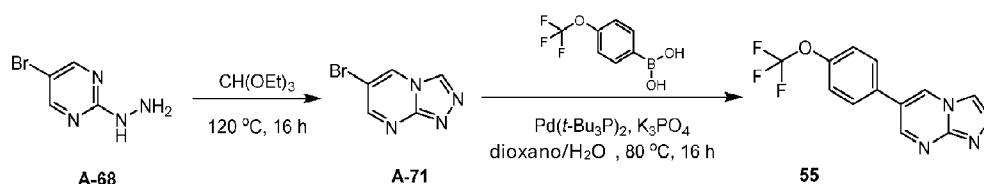


Síntesis de A-69: Una mezcla de A-68 (1,00 g, 5,29 mmol) y TFAA (1,11 g, 5,29 mmol, 735,80  $\mu$ L) en tolueno (20 mL) se agitó a 110 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $H_2O$  (10 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar A-69 (1,30 g, 4,56 mmol) como un sólido. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 8,87 - 8,56 (m, 1H), 8,41 (s, 2H).

Síntesis de A-70: Una mezcla de A-69 (300,00 mg, 1,05 mmol) y PPA (6,00 g) se agitó a 165 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con  $H_2O$  (20 mL) y se basificó con  $Na_2CO_3$  (sólido) hasta pH ~ 9, y después se extrajo con EtOAc (50 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL  $\times$  2) y salmuera (20 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 10% a 15%) para obtener A-70 (190,00 mg, 630,75  $\mu$ mol) como sólido. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 9,07 (d, 1H), 8,99 (d, 1H). LCMS  $R_t$  = 0,681 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $C_6H_3BrF_3N_4[M+H]^+$  266,9, encontrado 266,8.

Síntesis del compuesto 54: Una mezcla de A-70 (100,00 mg, 374,52  $\mu$ mol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (115,69 mg, 561,78  $\mu$ mol)  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (28,71 mg, 56,18  $\mu$ mol) y  $K_3PO_4$  (159,00 mg, 749,04  $\mu$ mol) en dioxano (5 mL) y  $H_2O$  (1 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo  $N_2$ . A continuación, la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por medio de pre-TLC (gel de sílice, PE:EtOAc = 2:1) para obtener el Compuesto 54 (7,92 mg) como sólido. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 9,20 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,46 (d, 2H). LCMS  $R_t$  = 1.29 mins mediante el uso de procedimiento A, MS ESI calculado para  $C_{13}H_7F_6N_4O[M+H]^+$  349.0, encontrado 348.9.

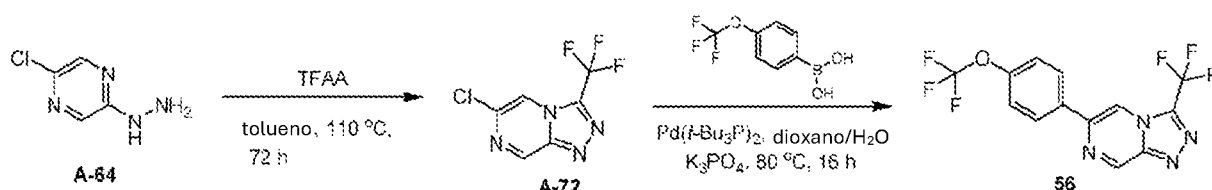
#### Ejemplo 51: Síntesis del Compuesto 55 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-71: Una mezcla de A-68 (500,00 mg, 2,65 mmol) en  $\text{CH}(\text{OEt})_3$  (882,54  $\mu\text{L}$ , 5,30 mmol) se agitó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOH (5 mL) y el sólido formado se recogió por filtración, se lavó con EtOH (5 mL  $\times$  3) y se secó en estufa para obtener A-71 (400,00 mg, 1,99 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,81 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,62 (d, 1H). LCMS  $R_t$  = 0,15 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $\text{C}_5\text{H}_4\text{BrN}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  201,0, encontrado 200,9

Síntesis del compuesto 55: Una mezcla de A-71 (150,00 mg, 753,73  $\mu\text{mol}$ ), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (232,82 mg, 1,13 mmol),  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (57,78 mg, 113,06  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (319,99 mg, 1,51 mmol) en dioxano (7 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 60% a 100%) y prep-HPLC (Kromasil (150 mm  $\times$  25 mm, 10  $\mu\text{m}$ ) A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 25-55 %B durante 8 minutos) para dar el Compuesto 55 (17,21 mg, 60,66  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 9,08 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,43 (d, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,10 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  281,1, encontrado 280,9.

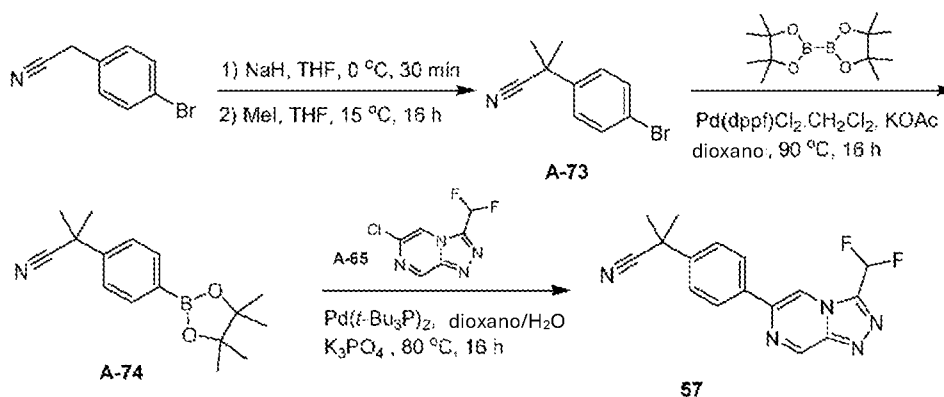
#### Ejemplo 52. Síntesis del Compuesto 56 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-72: Una mezcla de A-64 (1 g, 6,92 mmol) y TFAA (1,06 ml, 7,61 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó a 110 °C durante 72 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se basificó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. hasta pH = 7-8. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL  $\times$  2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 0% a 5% a 10%) para obtener A-72 (150 mg) como sólido. LCMS  $R_t$  = 0,41 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para  $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClF}_3\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  223,0, encontrado 222,8.

Síntesis del compuesto 56: Una mezcla de A-72 (100 mg, 449,33  $\mu\text{mol}$ ), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (111,03 mg, 539,19  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (34,44 mg, 67,40  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (190,76 mg, 898,65  $\mu\text{mol}$ ) en dioxano (3 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (0,3 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 mL), se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (10 mL) y el filtrado se concentró para dar el producto bruto que se purificó por prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm  $\times$  25mm, 5  $\mu\text{m}$ ) A =  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 50-80 % B durante 10 minutos) para obtener el compuesto 54 (16,13 mg) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,41 (d, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,16 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  349,0, encontrado 348,7.

#### Ejemplo 53. Síntesis del Compuesto 57 (proporcionado con fines de referencia)

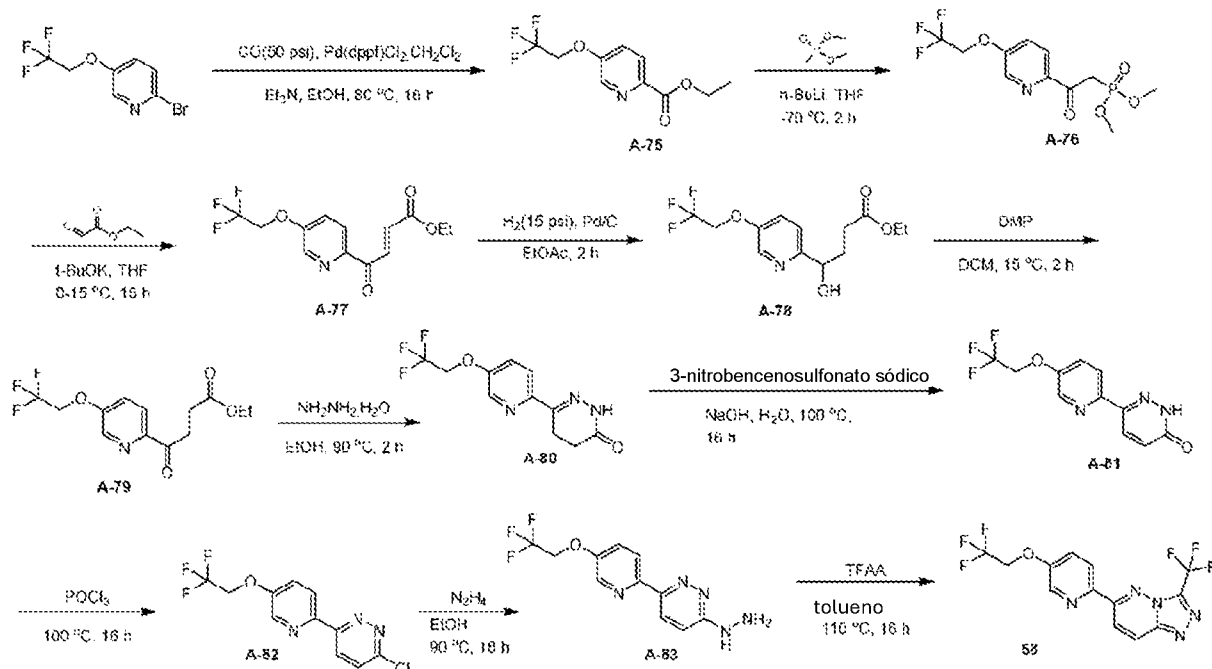


Síntesis de A-73: A una disolución de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (2,00 g, 10,20 mmo) en THF (20 mL) se añadió NaH (1,22 g, 30,60 mmol, 60% de pureza) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió MeI (4,34 g, 30,60 mmol, 1,90 mL, 3,00 eq) a la mezcla. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 20:1 a 10:1) para obtener A-73 (400,00 mg) en forma de aceite. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,53 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 1,72 (s, 6H).

Síntesis de A-74: Una mezcla de A-73 (400 mg, 1,78 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)- Se agitó 1,3,2-dioxaborolano (543,92 mg, 2,14 mmol), KOAc (525,54 mg, 5,35 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (218,65 mg, 267,74 μmol) en dioxano (10 ml) a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (10 mL) y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (PE : EtOAc = 50:1 a 20 :1 a 15:1) para obtener A-74 (360 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 7,84 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 1,74 (s, 6H), 1,36 (s, 12H).

Síntesis del compuesto 57: Una mezcla de A-74 (0,1 g, 488,84 μmol), A-70 (159,07 mg, 586,61 μmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (49,96 mg, 97,77 μmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (207,53 mg, 977,68 μmol) en dioxano (3 mL) y H<sub>2</sub>O (0,3 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 mL), se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (10 mL) y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 μm) A = H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 23-53 %B en 10 minutos) para obtener el compuesto 57 (15,48 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,53 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,73 - 7,45 (m, 3H), 1,78 (s, 6H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,02 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 314,1, encontrado 313,9.

#### Ejemplo 54. Síntesis del Compuesto 58 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-75: Se desgasificó y rellenó con CO una mezcla de 2-bromo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (2 g, 7,81 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (637,95 mg, 781,19 μmol) y Et<sub>3</sub>N (2,37 g, 23,44 mmol, 3,26 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo CO (50 psi) durante 16 horas a 80 °C, momento en el que se observó el producto deseado por LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de una almohadilla de Celite, se eluyó con EtOAc (20 mL) y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1 a 2/1 a 1/1) para obtener A-75 (1,5 g) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,48 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 4,55 - 4,38 (m, 4H), 1,45 (t, 3H).

Síntesis de A-76: A una disolución de [metoxi(metil)fosforil]oximetano (548,66 mg, 4,42 mmol, 472,99 μL) en THF (15 mL) bajo N<sub>2</sub> se añadió n-BuLi (2,5 M, 1,61 mL) gota a gota a -70 °C, y la reacción se agitó a -70 °C durante 30 min. Se añadió A-75 (500 mg, 2,01 mmol) y la reacción se agitó a -70 °C durante 1,5 min. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1 a 2/1 a 1/1) para obtener A-76 (500 mg, 1,53 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,42 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 4,50 (q, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

Síntesis de A-77: A una solución de A-76 (460,52 mg, 1,41 mmol) y 2-oxoacetato de etilo (574,75 mg, 2,81 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C se añadió t-BuOK (205,32 mg, 1,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 16 horas. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (20 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x 3) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1 a 2/1) para obtener A-77 (350 mg) como sólido. LCMS R<sub>t</sub> = 0.84 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 304.1, encontrado 304.0.

Síntesis de A-78: Se desgasificó una mezcla de A-77 (350 mg, 1,15 mmol, 1 eq) y Pd/C (100 mg) en N<sub>2</sub> y se llenó con H<sub>2</sub> (15 psi). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (15 psi) a 15 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se filtró a través de un lecho de Celite y eluyó con EtOAc (10 ml). El filtrado se concentró para obtener A-78 (300 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,29 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 4,42 (q, 2H), 4,13 (q, 2H), 2,58 - 2,36 (m, 2H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,26 (t, 3H).

Síntesis de A-79: A una solución de A-78 (300 mg, 976,36 μmol, 1 eq) en DCM (10 mL) se añadió Dess-Martin (621,17 mg, 1,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 20/1 a 10/1 a 5/1) para obtener A-79 (230 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,40 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 4,49 (q, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 1,27 (t, 3H).

Síntesis de A-80: Una mezcla A-79 (230 mg, 753,48 μmol) y NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (188,60 mg, 3,77 mmol) en EtOH (5 mL) se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con H<sub>2</sub>O (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar A-80 (200 mg) como un sólido. LCMS R<sub>t</sub> = 0,68 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 274,1, encontrado 273,9.

Síntesis de A-81: A una mezcla de A-80 (150 mg, 549,03 μmol) y 3-nitrobenzenosulfonato sódico (247,23 mg, 1,10 mmol) en H<sub>2</sub>O (10 mL) se añadió NaOH (87,84 mg, 2,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se ajustó a pH = 8 con solución de HCl 1M y, a continuación, la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar A-81 (80 mg) como un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 11,29 (s, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,48 (q, 2H).

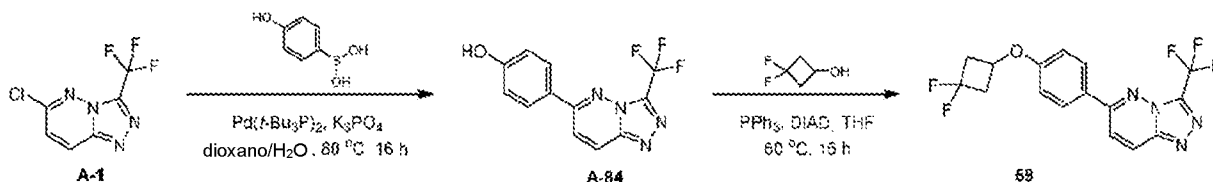
Síntesis de A-82: Una mezcla A-81 (80 mg, 294,99 μmol) en POCl<sub>3</sub> (1 mL) se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM (10 mL) y se trató con NaHCO<sub>3</sub> sat. hasta pH = 8. La mezcla se extrajo con DCM (10 mL x 3), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener A-82 (70 mg, 241,68 μmol) como sólido. LCMS R<sub>t</sub> = 0,79 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 290,0, encontrado 289,9.

Síntesis de A-83: A una solución de A-82 (70 mg, 241,68 μmol) en EtOH (5 ml) se le añadió hidrazina (87,41 μl, 2,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró para obtener A-83 crudo (70 mg) como sólido. LCMS R<sub>t</sub> = 0,64 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 286,1, encontrado 285,9.

Síntesis del compuesto 58:

A una mezcla de A-83 (65 mg, 227,89 μmol) en tolueno (5 ml) se le añadió TFAA (34,87 μl, 250,68 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (150 mm x 25mm, 10 μm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN); 45-70% B durante 9 minutos) para obtener el compuesto 58 (36,03 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,54 - 8,48 (m, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 4,53 (q, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 0,82 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 364,1, encontrado 364,0.

#### Ejemplo 55. Síntesis del Compuesto 55 (proporcionado con fines de referencia)



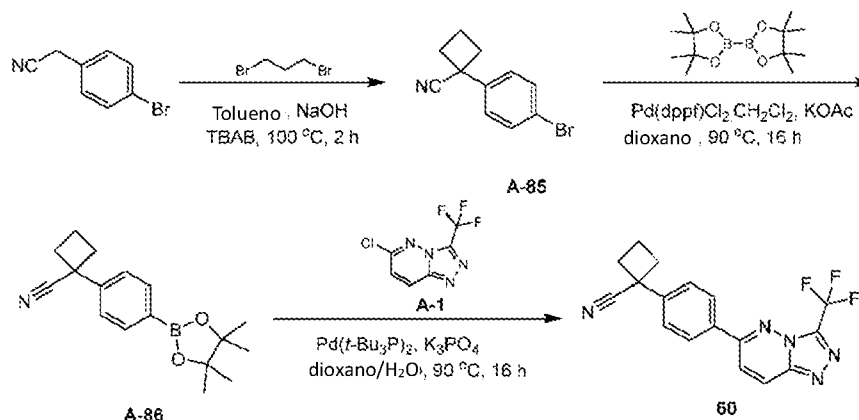
Síntesis de A-84: Una mezcla de A-1 (200 mg, 0,90 mmol), ácido (4-hidroxifenil)borónico (185,92 mg, 1,35 mmol), Pd(PBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (68,88 mg, 0,13 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (381,02 mg, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta un residuo que se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 5). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 60% a 100%) para dar A-84 (200 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 10,26 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 6,98 (d, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 0,72 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 281,1, encontrado 280,9.

Síntesis del compuesto 59: A una mezcla de A-84 (40 mg, 0,14 mmol), 3,3-difluorociclobutanol (18,52 mg, 0,17 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (74,89 mg, 0,29 mmol) en THF (2 ml) se añadió DIAD (57,73 mg, 0,29 mmol) bajo N<sub>2</sub> a 60 °C. La



mezcla se agitó a 60°C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta obtener el producto bruto que se purificó por prep-TLC (gel de sílice, DCM) y prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm x 50 mm, 10 µm) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 58-68 %B en 8 minutos) para obtener el compuesto 59 (7,80 mg, 20,8 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,26 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 4,81-4,70 (m, 1H), 3,23-3,10 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1.29 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 371.1, encontrado 371.0.

#### Ejemplo 56. Síntesis del Compuesto 60 (proporcionado con fines de referencia)

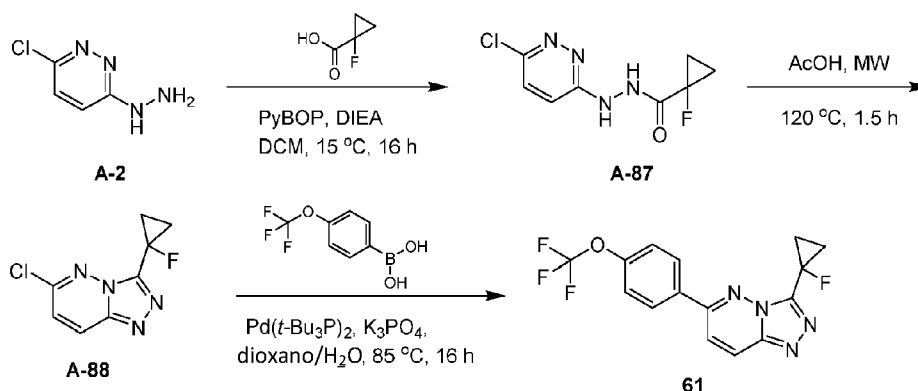


Síntesis de A-85: A una disolución de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (5000 mg, 25,5 mmol) y TBAB (328,88 mg, 1,02 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió KOH (7155,43 mg, 127,52 mmol) (75% en H<sub>2</sub>O), seguido de 1,3-dibromopropano (10298,41 mg, 51,01 mmol), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Luego se vertió la mezcla en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM en PE = 20% a 40% a 60%) para obtener A-85 (1600 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 7,64 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 2,78 - 2,70 (m, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H).

Síntesis de A-86: Una mezcla de A-85 (1600 mg, 6,78 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5162,48 mg, 20,33 mmol) y KOAc (1330,09 mg, 13,55 mmol) en Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (829,44 mg, 1,02 mmol).33 mmol), KOAc (1330,09 mg, 13,55 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (829,44 mg, 1,02 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite, se eluyó con EtOAc (50 mL x 2) y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 5% a 15% a 60%). El producto impuro se trituró con i-Pr<sub>2</sub>O (20 mL) y se secó en estufa para obtener A-86 (1250 mg, 4,41 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 7,85 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,36 (s, 12H).

Síntesis del compuesto 60: Una mezcla de A-86 (152,68 mg, 0,54 mmol), A-1 (100 mg, 0,45 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (181,52 mg, 0,90 mmol) y Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (45,92 mg, 0,09 mmol) en 1,4-dioxano (7 mL) y agua (1 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por medio de prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 1:1) para dar el producto bruto, que se trituró con i-Pr<sub>2</sub>O (10 mL) y se secó en estufa para dar el Compuesto 60 (58,8 mg, 0,17 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,33 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 2H), 2,58 - 2,45 (m, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,29 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 344,1, encontrado 343,9.

#### Ejemplo 57. Síntesis del Compuesto 61 (proporcionado con fines de referencia)

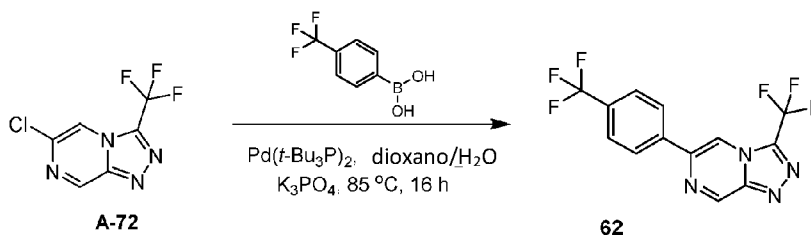


Síntesis de A-87: A una mezcla de A-2 (300 mg, 2,08 mmol), ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico (237,59 mg, 2,28 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió PyBOP (1618,71 mg, 3,11 mmol) y DIPEA (803,13 mg, 6,23 mmol) y la mezcla se agitó a 15°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 20 mL de salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 40 mg de aldehído A-1 crudo como aceite amarillo que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Síntesis de A-88: Se selló una solución de A-87 (2 g, 8,67 mmol) en ácido acético (10 mL) y se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1,5 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 5:1 a 1:1) para obtener A-88 (250 mg, 1,18 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,12 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 2H), 1,53 - 1,46 (m, 2H).

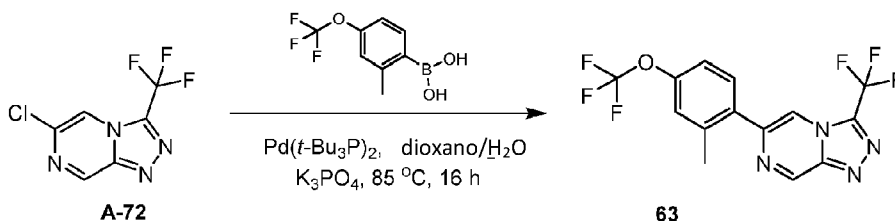
Síntesis del compuesto 61: Una mezcla de A-88 (100 mg, 0,47 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (106,54 mg, 0,5200 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (36,05 mg, 0,07 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (129,82 mg, 0,9400 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se agitó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 mL), se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (10 mL) y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm x 50 mm, 10 µm) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 50-80 %B durante 8 minutos) para obtener el compuesto 61 (36,2 mg, 0,11 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,57 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,51 - 1,45 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1.23 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 339.1, encontrado 338.9

#### Ejemplo 58. Síntesis del Compuesto 62 (proporcionado con fines de referencia)



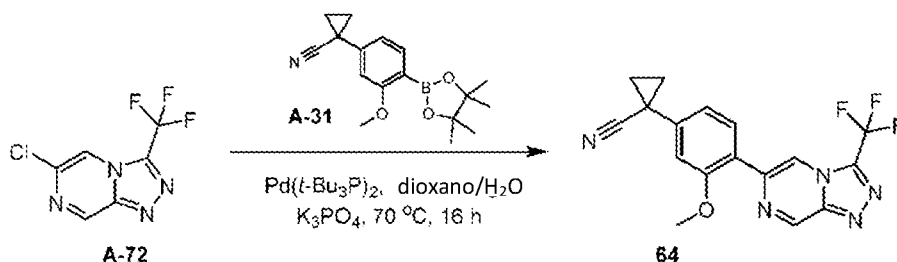
A una solución de A-72 (200 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,20 mL) se añadió ácido [4-(trifluorometil)fenil]borónico (204,81 mg, 1,08 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (68,89 mg, 0,13 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (381,56 mg, 1,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85°C bajo N<sub>2</sub> durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró para dar el producto bruto que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm x 50 mm, 10 µm) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 50-80 %B durante 8 minutos) para dar el Compuesto 62 (38,43 mg, 0,12 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,64 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,83 (d, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1.22 mins mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 333.0, encontrado 332.9.

#### Ejemplo 59. Síntesis del Compuesto 63 (proporcionado con fines de referencia)



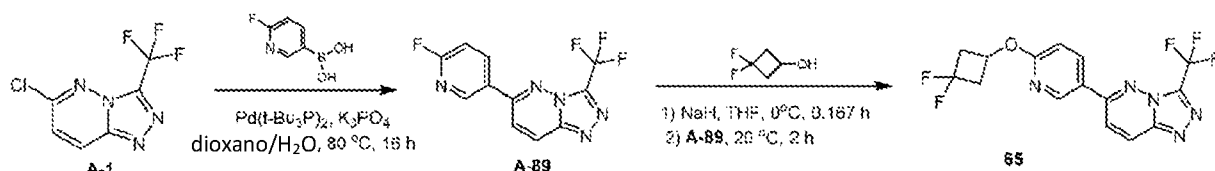
A una solución de A-72 (150 mg, 0,6700 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,30 mL) se añadió ácido [2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (177,89 mg, 0,81 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (51,67 mg, 0,10 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (286,17 mg, 1,35 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85°C bajo N<sub>2</sub> durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm x 50 mm, 10 µm) A = H<sub>2</sub>O (0,05%NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 50-80 %B durante 8 minutos) para obtener el Compuesto 63 (21,69 mg, 0,06 mmol) como un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,60 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 2,44 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1.26 mins mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 363.1, encontrado 363.0.

#### Ejemplo 60. Síntesis del Compuesto 64 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de A-72 (200 mg, 0,90 mmol), A-31 (349,5 mg, 1,17 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (68,88 mg, 0,13 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (340 mg, 1,6 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 mL), y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL x 2) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por prep-TLC (gel de sílice, DCM:MeOH = 100:1), se trituró con CH<sub>3</sub>CN (0,5 mL) y se secó en estufa para obtener el Compuesto 64 (9,24 mg, 0,03 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,56 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,92 (dd, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,16 min usando el procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 360,1, encontrado 360,0.

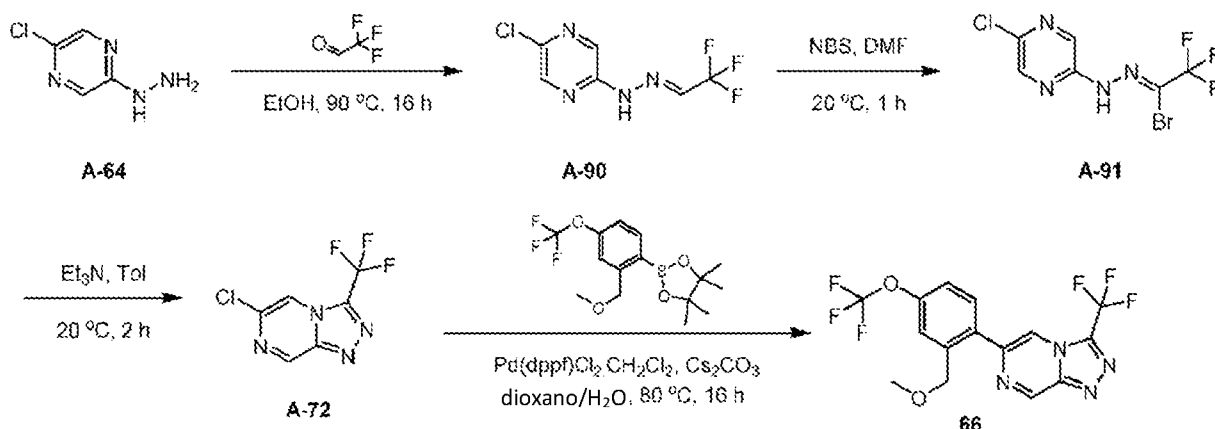
#### Ejemplo 61. Síntesis del Compuesto 65 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-89: Una mezcla de Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (68,88 mg, 0,13 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (381,02 mg, 1,8 mmol), A-1 (200 mg, 0,90 mmol) y ácido (6-fluoro-3-piridil)borónico (189,94 mg, 1,35 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 60% a 100%) para dar A-89 (140 mg, 0,49 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,87 (d, 1H), 8,53 (ddd, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H).

Síntesis del compuesto 65: A una mezcla de 3,3-difluorociclobutanol (28 mg, 0,26 mmol) en THF (5 mL) se le añadió NaH (14 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió A-89 (50 mg, 0,18 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con sat. NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por pre-TLC (gel de sílice, PE:EtOAc = 1:3) para dar el Compuesto 65 (54,57 mg, 0,15 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,79 (d, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,30 - 5,19 (m, 1H), 3,25 - 3,12 (m, 2H), 2,86 - 2,70 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,21 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 372,1, encontrado 372,0.

#### Ejemplo 62. Síntesis del Compuesto 66 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-90: Una mezcla de A-64 (5 g, 34,59 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetaldehído (5,65 g, 43,23 mmol) en etanol (25 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, se trituró con

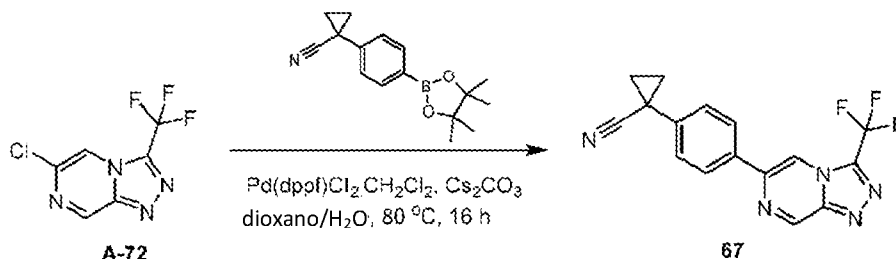
n-hexanos (20 mL) y se secó para obtener A-90 (7500 mg, 33,34 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,50 (sa, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,16 - 7,11 (m, 1H).

Síntesis de A-91: A una mezcla de A-90 (7500 mg, 33,4 mmol) en DMF (30 ml) se añadió una solución de NBS (6241,93 mg, 35,07 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (200 ml) y se extrajo con n-hexanos (200 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar A-91 (9500 mg, 31,31 mmol) como un sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,60 (sa, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,21 (d, 1H).

Síntesis de A-72: A una mezcla de A-91 (9,5 g, 31,3 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (6,32 g, 62,61 mmol). La mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL x 2) y salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 5% a 10%) para obtener A-72 (4100 mg, 17,03 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,38 (d, 1H), 8,25 (s, 1H). LCMS  $R_t$  = 0,35 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para  $\text{C}_6\text{H}_3\text{ClF}_3\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  223,0, encontrado 222,8.

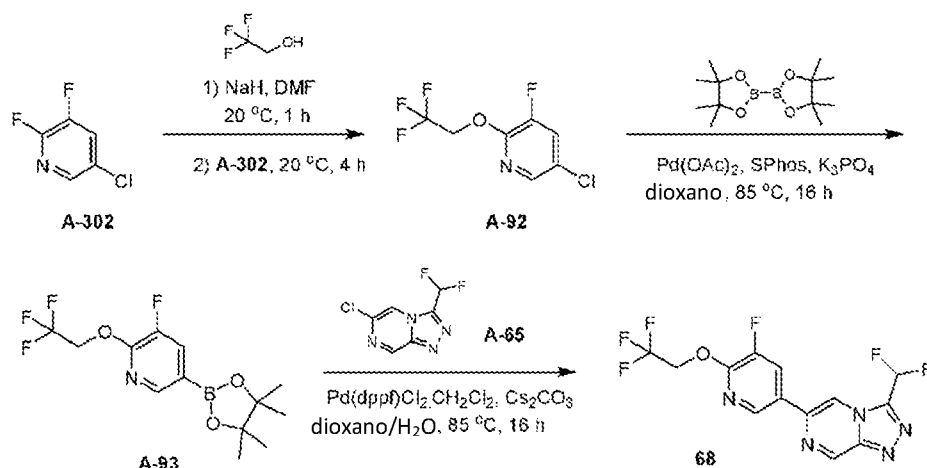
Síntesis del compuesto 66: Una mezcla de A-72 (100 mg, 0,45 mmol), 2-[2-(metoximetil)-4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (179,07 mg, 0,54 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (55,04 mg, 0,07 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (292,95 mg, 0,90 mmol), 54 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (55,04 mg, 0,07 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (292,95 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 mL), se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (5 mL) y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Xbridge (150 mm x 25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 42-72% B en 10 minutos) para obtener el compuesto 66 (85,78 mg, 0,22 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,59 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,46 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,24 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  393,1, encontrado 393,0.

#### Ejemplo 63. Síntesis del Compuesto 67 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclopropanocarbonitrilo (199,54 mg, 0,74 mmol), A-72 (150 mg, 0,67 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (82,56 mg, 0,10 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (439,43 mg, 1,35 mmol), 67 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (82,56 mg, 0,10 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (439,43 mg, 1,35 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,20 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (5 mL), se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (5 mL) y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 5:1 a 1:1) para producir el Compuesto 67 (77,03 mg, 0,24 mmol) como un sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,76 (d, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,20 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 1,86 - 1,82 (m, 2H), 1,63 - 1,59 (m, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,11 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  330,1, encontrado 329,9.

#### Ejemplo 64. Síntesis del compuesto 68

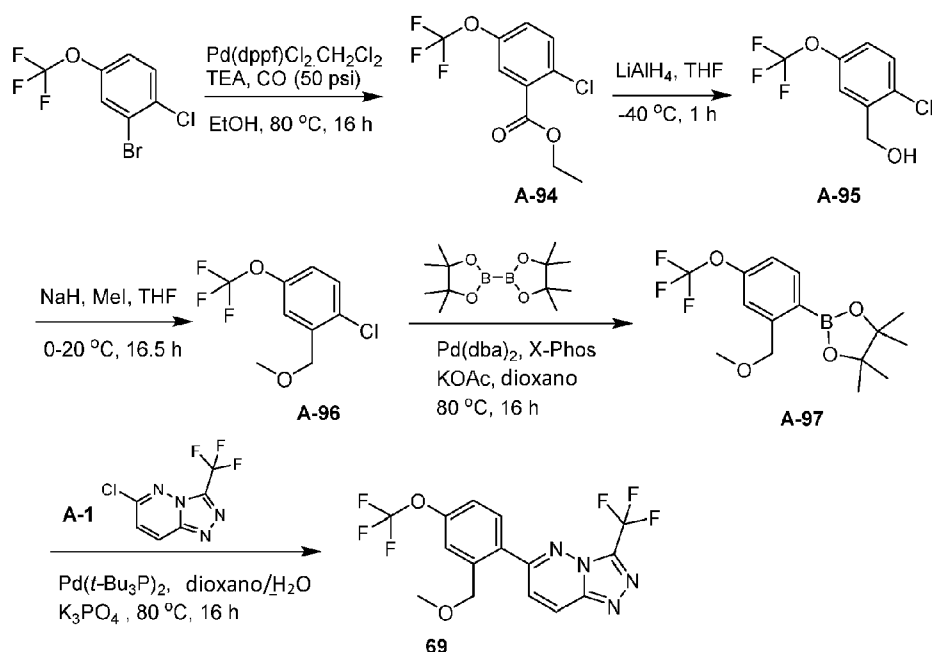


Síntesis de A-92: A una suspensión de NaH (2,94 g, 73,56 mmol) en THF (50 mL) se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (7,36 g, 73,56 mmol) lentamente a 20 °C, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación se añadió 5-cloro-2,3-difluoropiridina (10 g, 66,88 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante otras 4 horas. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar A-92 (15000 mg, 65,34 mmol) como un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 7,83 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 4,73 (q, 2H).

Síntesis de A-93: Una mezcla de A-92 (8 g, 34,85 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (26,55 g, 104,55 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (14,79 g, 69,7 mmol), SPhos (4,29 g, 10,45 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (782,4 mg, 3,48 mmol) en 1,4-dioxano (250 mL) se agitó a 85 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y eluyó con EtOAc (50 ml x 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua (100 mL x 2) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 10% a 40%) para obtener A-93 (3 g, 4,6021 mmol) como aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,26 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 4,87 (q, 2H), 1,35 (s, 12H). LCMS R<sub>t</sub> = 0,94 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BF<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 322,1, encontrado 322,3.

Síntesis del compuesto 68: Una mezcla de 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (163,24 mg, 0,51 mmol), A-65 (80 mg, 0,39 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (39,97 mg, 0,08 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (254,83 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) a 85 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL x 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL x 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-TLC (PE : EtOAc = 1:1) para producir el Compuesto 68 (29,36 mg, 0,0798 mmol) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,69 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,53 (dd, 1H), 7,81 (t, 1H), 5,19 (q, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,12 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O[M+H]<sup>+</sup> 364,1, encontrado 363,9.

#### Ejemplo 65. Síntesis del Compuesto 69 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-94: Se desgasificó una mezcla de 2-bromo-1-cloro-4-(trifluorometoxi)benceno (5,00 g, 18,15 mmol),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,48 g, 1,82 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (7,55 mL, 54,45 mmol) en EtOH (30,00 mL) y se rellenó con CO. La reacción se agitó bajo CO (50 psi) durante 16 horas a  $80^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se diluyó con EtOH (20 mL), se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% ~ 5%) para obtener A-94 (2,40 g, 8,93 mmol) como un aceite. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,66 - 7,59 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 4,36 (q, 2H), 1,35 (t, 3H).

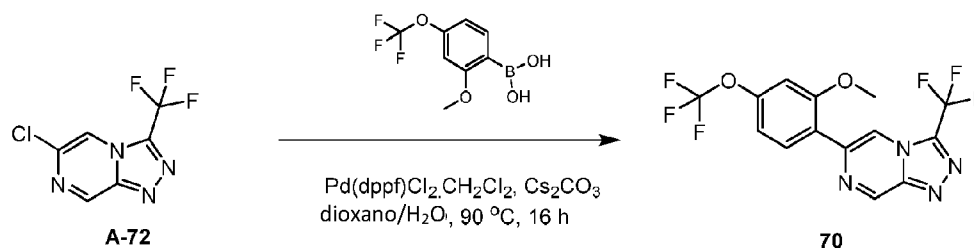
Síntesis de A-95: A una solución de A-94 (2,40 g, 8,93 mmol) en THF (30 mL) a  $-40^\circ\text{C}$  se añadió lentamente  $\text{LiAlH}_4$  (406,67 mg, 10,72 mmol). La reacción se sometió a agitación a  $-40^\circ\text{C}$  durante 1 horas. La reacción se apagó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (0,4 mL), se diluyó con EtOAc (30 mL) y el sólido formado se filtró a través de Celite y se eluyó con EtOAc (30 mL). El filtrado se concentró y se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 10% a 20%) para obtener A-95 (1,50 g, 6,62 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,45 - 7,42 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 4,80 (d, 2H), 2,04 (t, 1H).

Síntesis de A-96: A una disolución de A-96 (1,50 g, 6,62 mmol, 1,00 eq) en THF (20 mL) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió lentamente NaH (317,76 mg, 7,94 mmol, pureza del 60%). La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 30 min, después se añadió MeI (1,24 mL, 19,86 mmol) y la reacción se agitó a  $20^\circ\text{C}$  durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 5% a 10%) para obtener A-96 (1,40 g, 5,82 mmol) como un aceite. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 7,43 - 7,32 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

Síntesis de A-97: Una mezcla de A-96 (400,00 mg, 1,66 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolano (505,85 mg, 1,99 mmol), KOAc (325,82 mg, 3,32 mmol), X-Phos (197,84 mg, 415,00  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (152,01 mg, 166,00  $\mu\text{mol}$ ) en dioxano (6 mL) se agitó bajo  $\text{N}_2$  a  $80^\circ\text{C}$  durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 1:0 a 50:1) para obtener A-97 (300,00 mg, 903,29  $\mu\text{mol}$ ) en forma de aceite. LCMS  $R_t$  = 0,99 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BF}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  333,1, encontrado 332,7.

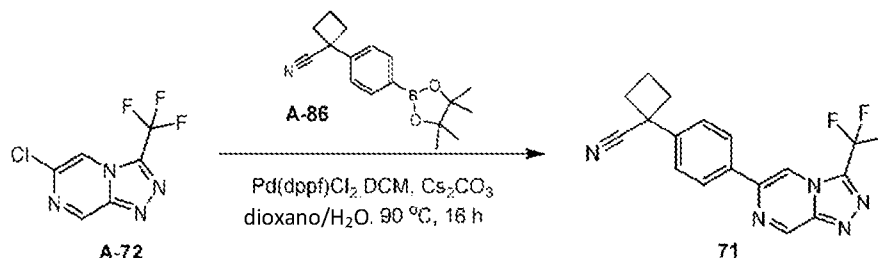
Síntesis del compuesto 69: Una mezcla de A-97 (298,46 mg, 898,64  $\mu\text{mol}$ ), A-1 (100,00 mg, 449,32  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd(t-Bu}_3\text{P)}_2$  (45,92 mg, 89,86  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (190,75 mg, 898,64  $\mu\text{mol}$ ) se agitó bajo  $\text{N}_2$  a  $80^\circ\text{C}$  durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de Celite, se eluyó con EtOAc (5 mL) y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Kromasil (150 mm x 25 mm, 10  $\mu\text{m}$ ) A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 53-63 %B en 8 minutos) para obtener el compuesto 69 (32,30 mg, 81,58  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,32 (d, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,37 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 0,87 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  393,1, encontrado 392,9.

#### Ejemplo 66. Síntesis del Compuesto 70 (proporcionado con fines de referencia)



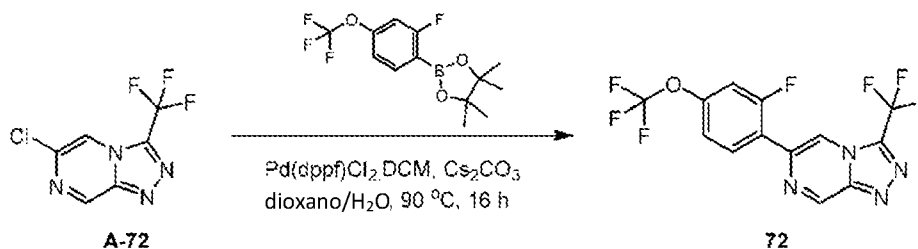
Una mezcla de ácido [2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (127,22 mg, 0,54 mmol), A-72 (100 mg, 0,45 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (73,39 mg, 0,09 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (292,77 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL × 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm, 10 μm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 63-73% B durante 8 minutos) para obtener el compuesto 70 (5,62 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,57 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,01 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,24 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379,1, encontrado 378,9

#### Ejemplo 67. Síntesis del Compuesto 71 (proporcionado con fines de referencia)



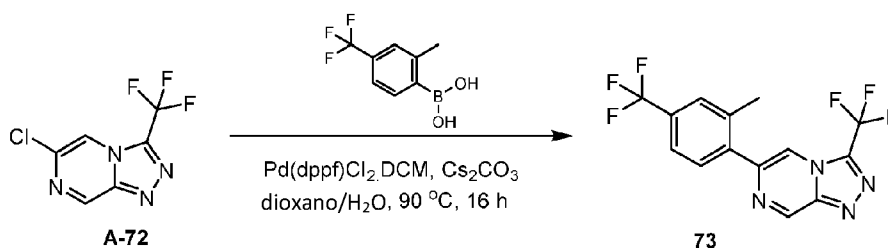
Una mezcla de A-86 (152,68 mg, 0,54 mmol), A-72 (100 mg, 0,45 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>·DCM (73,39 mg, 0,09 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (292,77 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL × 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm, 10 μm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 55-65% B durante 8 minutos) para obtener el compuesto 71 (29,77 mg, 0,09 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,61 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 2,96 - 2,86 (m, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 2H), 2,57 - 2,43 (m, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,12 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 344,1, encontrado 344,0.

#### Ejemplo 68. Síntesis del Compuesto 72 (proporcionado con fines de referencia)



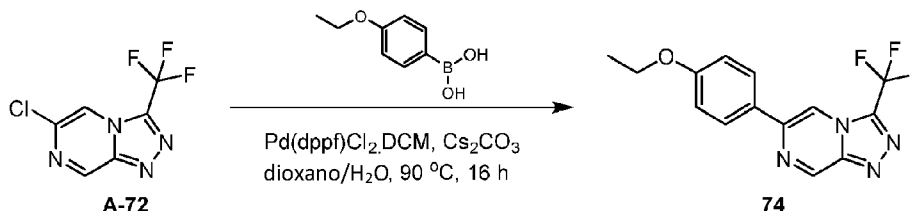
Una mezcla de 2-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (165,02 mg, 0,5400 mmol), A-72 (100 mg, 0,45 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>·DCM (73,39 mg, 0,09 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (292,77 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL × 2). La fase orgánica se concentró y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm, 10 μm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 61-71% B en 8 minutos) para obtener el compuesto 72 (36,18 mg, 0,10 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,81 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,47 (d, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,23 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 367,0, encontrado 366,9.

#### Ejemplo 69. Síntesis del Compuesto 73 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de A-72 (100 mg, 0,45 mmol), ácido [2-metil-4-(trifluorometil)fenil]borónico (109,97 mg, 0,54 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>.DCM (73,39 mg, 0,09 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (292,77 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL × 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm, 10 µm); A = H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 63-73% B en 8 minutos) para obtener el compuesto 73 (69,69 mg, 0,20 mmol) en forma de aceite. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,61 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 3H), 2,49 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1.19 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 347.1, encontrado 346.9

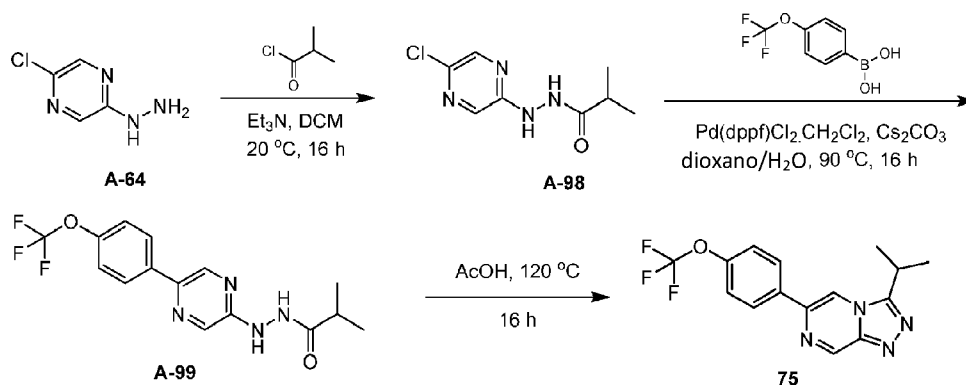
#### Ejemplo 70. Síntesis del Compuesto 74 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de A-72 (100 mg, 0,45 mmol), ácido (4etoxifenil)borónico (89,49 mg, 0,54 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>.DCM (73,39 mg, 0,09 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (146,39 mg, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y eluyó con EtOAc (20 ml × 2). El filtrado se concentró y diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm, 10 µm); A = H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 58-68% B en 8 minutos) para obtener el compuesto 74 (31,15 mg, 0,10 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,56 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 4,13 (q, 2H), 1,48 (t, 3H).

LCMS R<sub>t</sub> = 1.13 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 309.1, encontrado 308.9.

#### Ejemplo 71. Síntesis del Compuesto 75 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-98: A una mezcla de A-64 (1 g, 6,92 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,91 mL, 13,84 mmol) en DCM (20 mL) se añadió cloruro de 2-metilpropanoilo (810,77 mg, 7,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (50 ml) y se extrajo con DCM (30 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar A-98 (1500 mg, 7,0 mmol) como un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,12 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 2,56 - 2,47 (m, 1H), 1,25 (d, 6H).

Síntesis de A-99: Una mezcla de A-98 (500 mg, 2,33 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)-fenil]borónico (527,66 mg, 2,56 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (190,23 mg, 0,23 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,52 g, 4,66 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1

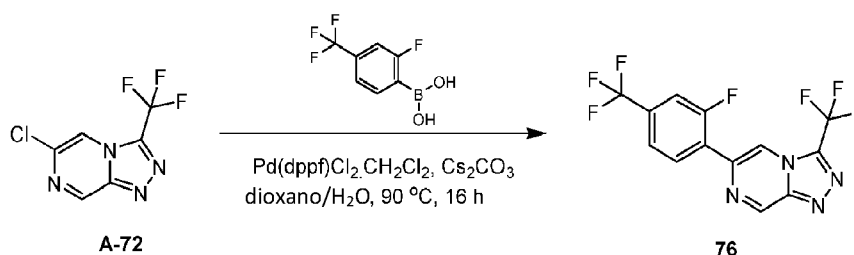


mL) bajo N<sub>2</sub> se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de una almohadilla de Celite, se eluyó con EtOAc (10 mL) y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 20% a 40%) para obtener A-99 (250 mg, 0,73 mmol) como sólido.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,53 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 1,28 (d, 6H).

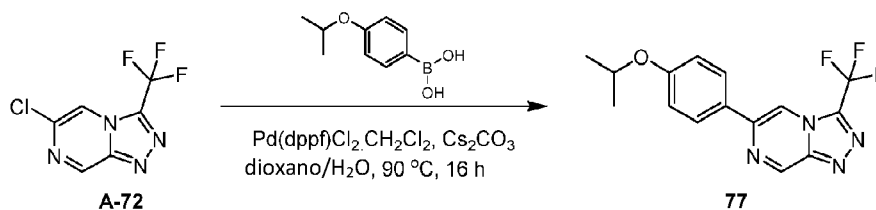
Síntesis del compuesto 75: Una mezcla de A-99 (150 mg, 0,44 mmol) en ácido acético (3 mL) se agitó a 120 °C durante 16 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró y la mezcla se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un producto bruto que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 20% a 40%) para dar el Compuesto 75 (90,4 mg, 0,27 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,42 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 3,49 (spt, 1H), 1,61 (d, 6H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,15 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O[M+H]<sup>+</sup> 323,1, encontrado 322,9.

#### Ejemplo 72. Síntesis del Compuesto 76 (proporcionado con fines de referencia)



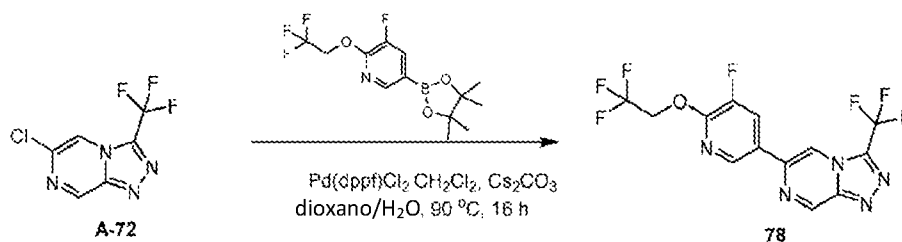
Una mezcla de A-72 (100 mg, 0,45 mmol), ácido [2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]borónico (112,11 mg, 0,54 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (73,39 mg, 0,09 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (292,77 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL × 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm, 10 μm); A = H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 58-68% B en 8 minutos) para obtener el compuesto 76 (22,67 mg, 0,06 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,63 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,45 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (d, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1. 18min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 351.0, encontrado 350.9.

#### 25 Ejemplo 73. Síntesis del Compuesto 77 (proporcionado con fines de referencia)



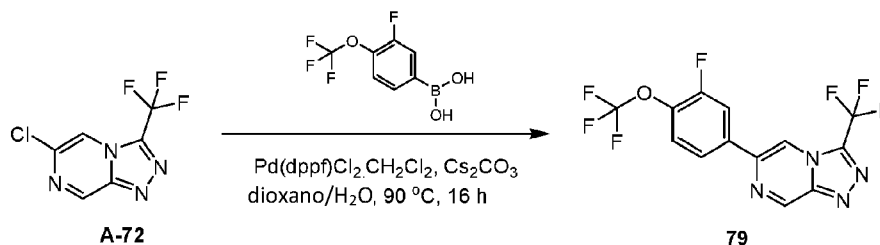
Una mezcla de A-72 (100 mg, 0,45 mmol), ácido (4-isopropoxifenil)borónico (105,15 mg, 0,58 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (73,39 mg, 0,09 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (292,77 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y eluyó con EtOAc (20 mL × 2). El filtrado se concentró y diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm, 10 μm); A = H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 63-73% B en 8 minutos) para obtener el compuesto 77 (23,16 mg, 0,07 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,56 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 4,66 (quin, 1H), 1,40 (d, 6H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,17 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O[M+H]<sup>+</sup> 323,1, encontrado 322,9.

#### Ejemplo 74. Síntesis del compuesto 78



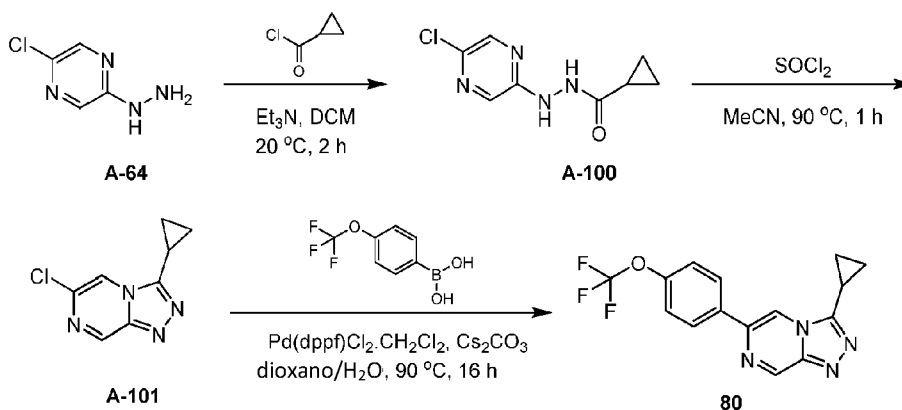
Una mezcla de 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (173,12 mg, 0,54 mmol), A-72 (100 mg, 0,45 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (73,39 mg, 0,09 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (292,77 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL × 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm, 10 µm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 58-68% B en 8 minutos) para obtener el compuesto 78 (45,53 mg, 0,12 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,60 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,09 (dd, 1H), 4,94 (q, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,16 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O[M+H]<sup>+</sup> 382,0, encontrado 381.

#### Ejemplo 75. Síntesis del Compuesto 79 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de A-72 (100 mg, 0,45 mmol), ácido [3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (120,73 mg, 0,54 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM (73,39 mg, 0,09 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (292,77 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL × 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm, 10 µm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 60-70% B en 8 minutos) para obtener el compuesto 79 (27,15 mg, 0,07 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,60 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,79 (td, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,20 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O[M+H]<sup>+</sup> 367,0, encontrado 366,9.

#### Ejemplo 76. Síntesis del Compuesto 80 (proporcionado con fines de referencia)



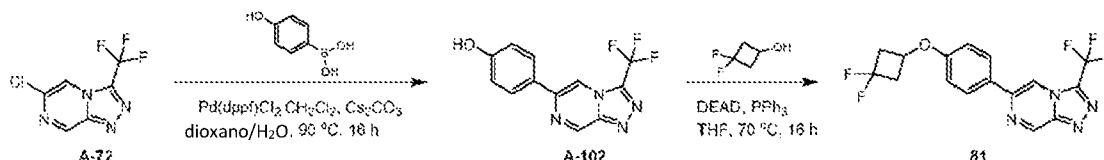
Síntesis de A-100: A una mezcla de A-64 (500 mg, 3,46 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,96 mL, 6,92 mmol) en DCM (10 mL) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (433,85 mg, 4,15 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se apagó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (50 mL), se extrajo con DCM (30 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 20% a 50%) para obtener A-100 (500 mg, 2,35 mmol) como sólido.

RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,12 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 1H), 1,10 - 1,05 (m, 2H), 0,95 - 0,88 (m, 2H).

Síntesis de A-101: A una mezcla de N'-(5-cloropirazin-2-il)ciclopropanocarbhidrazida (350 mg, 1,65 mmol) en MeCN (10 mL) se añadió SOCh (0,36 mL, 4,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró y la mezcla resultante se trató con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 20% a 50%) para proporcionar A-101 (130 mg, 0,67 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,14 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,35 - 1,26 (m, 4H).

Síntesis del compuesto 80: Una mezcla de A-101 (130 mg, 0,67 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (165,07 mg, 0,8 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (435,25 mg, 1,34 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (81,82 mg, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL). El filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Xbridge (150 mm x 25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 40-70 %B durante 10 minutos) para obtener el compuesto 80 (74,19 mg, 0,23 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,38 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 1,38 - 1,27 (m, 4H). LCMS  $R_t$  = 1,12 min mediante el uso del procedimiento A, ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  321,1, encontrado 320,9.

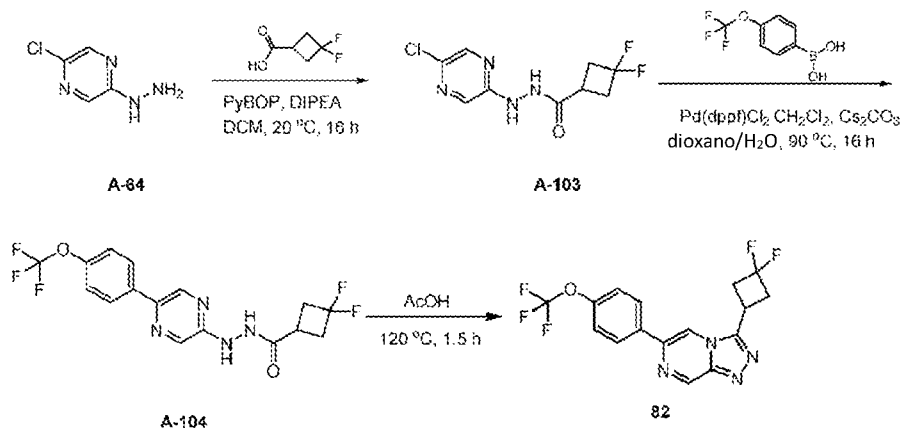
#### Ejemplo 77. Síntesis del Compuesto 81 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-102: Una mezcla de A-72 (300 mg, 1,35 mmol), ácido (4-hidroxifenil)borónico (241,7 mg, 1,75 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (220,16 mg, 0,27 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (878,32 mg, 2,7 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (3 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL x 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL x 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 30% a 100%) para obtener A-102 (180 mg, 0,59 mmol) como sólido. LCMS  $R_t$  = 0,69 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  281,1, encontrado 280,9.

Síntesis del compuesto 81: A una mezcla de A-102 (180 mg, 0,61 mmol), 3,3-difluorociclobutanol (98,5 mg, 0,91 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (286,81 mg, 1,09 mmol) en THF (3 mL) se añadió DEAD (190,43 mg, 1,09 mmol) a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla y se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla se dejó calentar y después se agitó a 70 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 3:1) y prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm x 50 mm, 10  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 48-78% B en 8 minutos) para obtener el compuesto 81 (5,08 mg, 0,01 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,57 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 4,83 - 4,65 (m, 1H), 3,23 - 3,06 (m, 2H), 2,91 - 2,75 (m, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,19 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  371,1, encontrado 371,0.

#### Ejemplo 78. Síntesis del Compuesto 82 (proporcionado con fines de referencia)



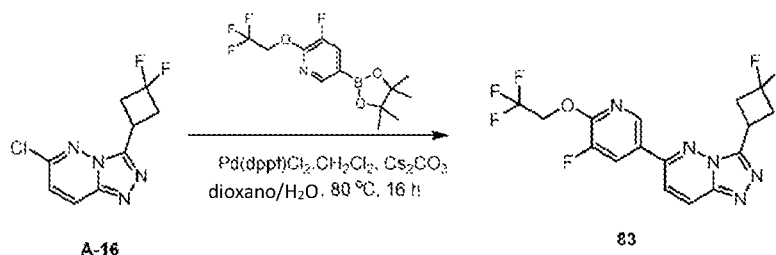
Síntesis de A-103: A una mezcla de A-64 (500 mg, 3,46 mmol), ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (517,81 mg, 3,8 mmol) y PyBOP (2,7 g, 5,19 mmol) en DCM (30 mL) se añadió DIPEA (1,21 mL, 6,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La reacción se detuvo con NH<sub>4</sub>Cl sat. (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 50%) para obtener A-103 (600 mg, 1,64 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 10,10 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,84 - 2,66 (m, 4H).

Síntesis de A-104: Una mezcla de A-103 (250 mg, 0,95 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)-fenil]borónico (294,03 mg, 1,43 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (194,33 mg, 0,24 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (620,24 mg, 1,9 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (30 mL). El filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 50%) para obtener A-104 (150 mg, 0,39 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 10,12 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,84 - 2,73 (m, 4H).

Síntesis del compuesto 82: Una mezcla de A-104 (150 mg, 0,39 mmol) en ácido acético (2 mL) se agitó en un reactor de microondas a 120 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, y el residuo se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> 1N hasta pH = 7-8 y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, y el filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 µm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 38-78 %B en 10 minutos) para obtener el compuesto 82 (44,06 mg, 0,12 mmol) como sólido.

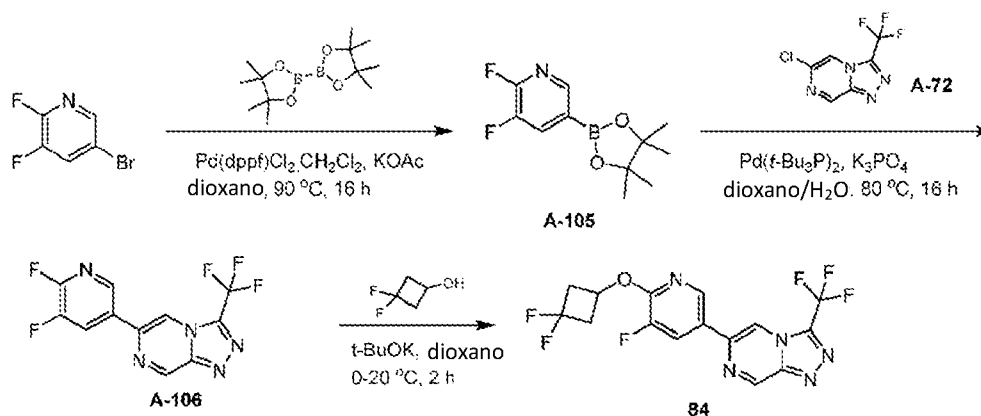
RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,46 (d, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 4,16 - 4,03 (m, 1H), 3,33 - 3,07 (m, 4H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,17 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 371,1, encontrado 371,0.

#### Ejemplo 79. Síntesis del Compuesto 83 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de A-16 (100 mg, 0,41 mmol), 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (196,88 mg, 0,61 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (83,46 mg, 0,1 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (266,36 mg, 0,82 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (30 mL). El filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Xtimate C<sub>18</sub> (150 mm x 25 mm, 5 µm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 40-65 %B en 9,5 minutos) para obtener el compuesto 83 (61,78 mg, 0,15 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,53 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,95 (q, 2H), 4,14 - 3,98 (m, 1H), 3,42 - 3,15 (m, 4H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,16 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 404,1, encontrado 404,0.

#### Ejemplo 80. Síntesis del compuesto 84



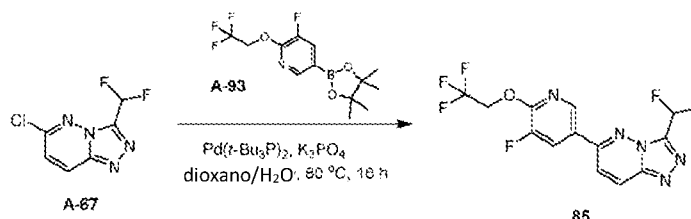
Síntesis de A-105: Una mezcla de 5-bromo-2,3-difluoro-piridina (2 g, 10,31 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3.4 g, 13,4 mmol), Pd(dppf)<sub>Cl2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,26 g, 1,55 mmol) y KOAc (2,02 g, 20,62 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice y eluyó con EtOAc (50 mL x 2). La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con agua (100 mL x 2) y salmuera (80 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 10%) para obtener A-105 (2200 mg, 2,32 mmol) como sólido. LCMS R<sub>t</sub> = 0.88 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>BF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 242.1, encontrado 242.0

Síntesis de -106: Una mezcla de A-105 (324,91 mg, 1,35 mmol), A-72 (200 mg, 0,90 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (91,85 mg, 0,18 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (381,56 mg, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 30%) para obtener A-106 (100 mg, 0,32 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 9,62 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 - 8,24 (m, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 0,74 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 302,0, encontrado 301,8.

Síntesis del compuesto 84: A una solución del compuesto A-106 (50 mg, 0,16 mmol, 1 eq) y 3,3-fluorobenzaldehído (34,06 mg, 0,32 mmol, 1,5 eq) en 1 mL de MeOH se añadió HOAc (774 ug, 12,9 μmol, 0,1 eq) a 20°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm x 50 mm, 10 μm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 50-80% B durante 8 minutos) para obtener el compuesto 84 (13,63 mg, 0,04 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,59 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,03 (dd, 1H), 5,33 - 5,23 (m, 1H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 2,93 - 2,79 (m, 2H).

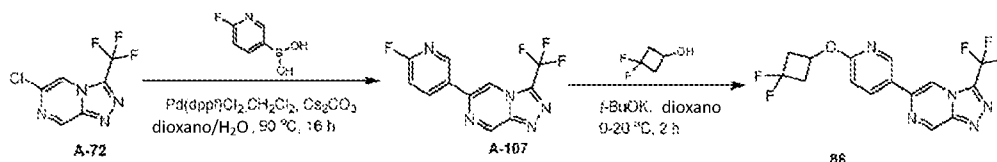
LCMS R<sub>t</sub> = 1.18 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 390.1, encontrado 390.0.

#### Ejemplo 81. Síntesis del Compuesto 85 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de A-67 (99,02 mg, 0,48 mmol), A-93 (202,05 mg, 0,63 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (205,54 mg, 0,97 mmol) y Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (37,11 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm x 50 mm, 10 μm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 40-70% B durante 8 minutos) para obtener el compuesto 85 (108,7 mg, 0,30 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 8,86 (d, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 5,22 (q, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,14 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 364,1, encontrado 364,0.

#### Ejemplo 82. Síntesis del compuesto 86



Síntesis de A-107: Una mezcla de A-72 (200 mg, 0,90 mmol), ácido (6-fluoro-3-piridil)borónico (151,95 mg, 1,08 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (146,77 mg, 0,18 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (585,55 mg, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (3 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de gel de sílice y eluyó con EtOAc (20 mL x 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL x 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 30% a 50%) para obtener A-107 (140 mg, 0,40 mmol) como sólido.

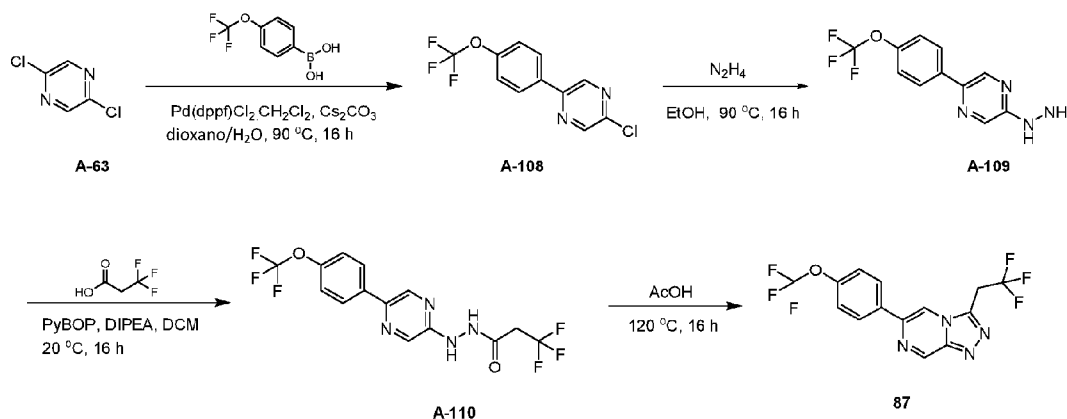
RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,62 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,47-8,40 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H).

LCMS R<sub>t</sub> = 0.69 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 284.0, encontrado 283.9.

Síntesis del compuesto 86: A una mezcla de 3,3-difluorociclobutanol (25,19 mg, 0,23 mmol) y A-107 (33 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se añadió t-BuOK (26,15 mg, 0,23 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con sat. NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) y se extrajo con

EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-TLC (gel de sílice, PE:EtOAc = 1:1) y prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm x 50 mm, 10 µm); A = H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 55-65% B durante 8 minutos) para obtener el Compuesto 86 (1,72 mg, 0,05 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,59 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,30-5,18 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 2H), 2,85-2,71 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1.14 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 372.1, encontrado 372.0.

### Ejemplo 83. Síntesis del Compuesto 87 (proporcionado con fines de referencia)



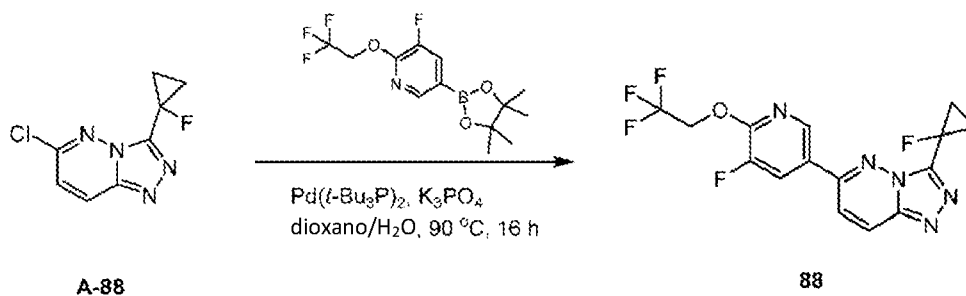
Síntesis de A-108: Una mezcla de A-63 (1 g, 6,71 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]-borónico (1,52 g, 7,38 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (822,23 mg, 1,01 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4373,74 mg, 13,42 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4 mL) bajo N<sub>2</sub> se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de una almohadilla de Celite, se eluyó con EtOAc (20 mL) y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 3% a 8%) para obtener A-108 (250 mg, 0,91 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,79 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,37 (d, 2H)

Síntesis de A-109: Una mezcla de A-108 (250 mg, 0,91 mmol) e hidrazina (175,05 mg, 5,46 mmol) en etanol (5 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar A-109 (170 mg, 0,63 mmol) como un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,60 (d, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 2H), 8,05 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 4,36 (s, 2H).

Síntesis de A-110: A una mezcla de A-109 (80 mg, 0,3 mmol), ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (41,7 mg, 0,33 mmol) y PyBOP (231,1 mg, 0,44 mmol) en DCM (30 mL) se añadió DIPEA (0,1 mL, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La reacción se detuvo con NH<sub>4</sub>Cl sat. (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar A-110 (200 mg, 0,28 mmol) como un aceite. LCMS R<sub>t</sub> = 0.81 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 381.1, encontrado 381.0.

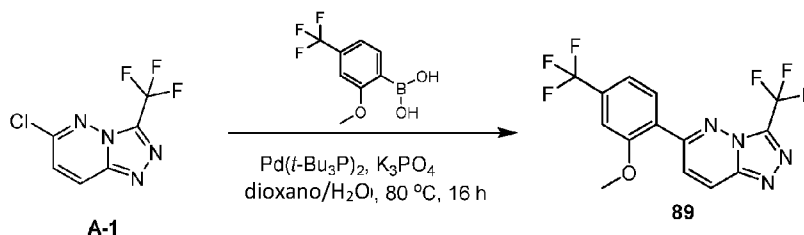
Síntesis del compuesto 87: Una mezcla de A-110 (200 mg, 0,53 mmol) en ácido acético (2 mL) se agitó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, y el residuo se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> 1N hasta pH = 7-8 y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 µm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 46-76 %B en 6 minutos) para obtener el compuesto 87 (25,13 mg, 0,07 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,57 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,61 (q, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1.16 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 363.1, encontrado 363.0.

### Ejemplos 84 Síntesis de Compuesto (proporcionados con fines de referencia):



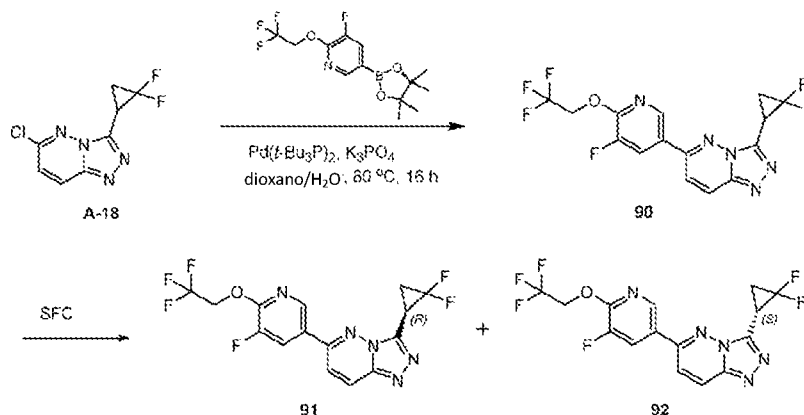
Una mezcla de A-88 (100 mg, 0,47 mmol),  $K_3PO_4$  (199,71 mg, 0,94 mmol), 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (226,53 mg, 0,71 mmol), y  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (36,06 mg, 0,07 mmol) y en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo  $N_2$ . La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL). El filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Xbridge (150 mm × 25 mm, 5  $\mu$ m); A =  $H_2O$  (0,05%  $NH_4HCO_3$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 40-80 %B durante 10 minutos) para obtener el compuesto 88 (61,29 mg, 0,16 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$  de 400 MHz)  $\delta_H$  = 8,82 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 5,22 (q, 2H), 1,76 - 1,66 (m, 2H), 1,52 - 1,44 (m, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,14 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $C_{15}H_{11}F_5N_5O$   $[M+H]^+$  372,1, encontrado 372,0.

#### 10 Ejemplo 85. Síntesis del Compuesto 89 (proporcionado con fines de referencia)



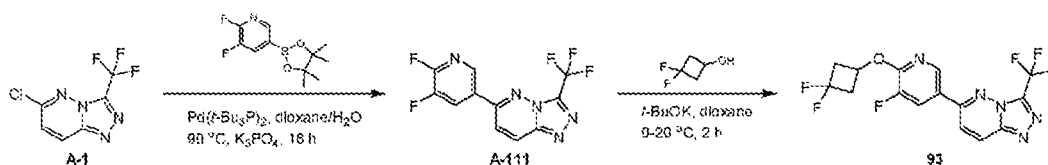
Una mezcla de ácido [2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]borónico (118,59 mg, 0,54 mmol), A-1 (100 mg, 0,45 mmol),  $K_3PO_4$  (190,78 mg, 0,9 mmol) y  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (34,44 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo  $N_2$ . La mezcla se filtró a través de gel de sílice y se concentró hasta obtener el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Xbridge (150 mm × 25 mm, 5  $\mu$ m); A =  $H_2O$  (0,05%  $NH_4HCO_3$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 52-72 %B en 6,5 minutos) para obtener el compuesto 89 (32,47 mg, 0,09 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_H$  = 8,62 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 3,97 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,22 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $C_{14}H_9F_6N_4O$   $[M+H]^+$  363,1, encontrado 363,0.

#### Ejemplo 86. Síntesis de Compuestos 90, 91 y 92 (proporcionados con fines de referencia):



Una mezcla de A-18 (69,39 mg, 0,30 mmol), 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (125,61 mg, 0,39 mmol),  $K_3PO_4$  (127,77 mg, 0,60 mmol) y  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (23,07 mg, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $H_2O$  (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 10% a 80%) para dar el Compuesto 90 (90 mg). El compuesto 90 se purificó por SFC (Chiralcel OJ (250 mm × 30 mm, 5  $\mu$ m); A =  $CO_2$  y B = EtOH (0,1%  $NH_3H_2O$ ); 38°C; 60 mL/min; 15% B durante 6 minutos; inyecciones múltiples) para producir el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como compuesto 91 ( $R_t$  = 4,5 min) y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como compuesto 92 ( $R_t$  = 4,9 min). Compuesto 91 (25,85 mg, 0,07 mmol)  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 00MHz)  $\delta_H$  = 8,55 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,95 (q, 2H), 3,37 - 3,29 (m, 1H), 2,70 - 2,60 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H). LCMS  $R_t$  = 1,14 min mediante el uso de procedimiento A, MS ESI calculado para  $C_{15}H_{10}F_6N_5O$   $[M+H]^+$  390,1, encontrado 390,0. Compuesto 92 (8,36 mg, 0,02 mmol) RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 8,55 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,95 (q, 2H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,70 - 2,61 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H). LCMS  $R_t$  = 1,16 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para  $C_{15}H_{10}F_6N_5O$   $[M+H]^+$  390,1, encontrado 390,0.

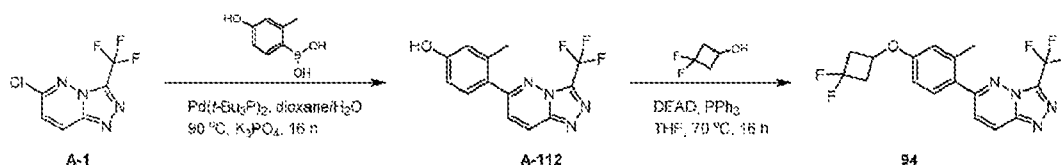
#### Ejemplo 87. Síntesis del Compuesto 93 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-111: Una mezcla de A-1 (200 mg, 0,90 mmol), 2,3-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (281,59 mg, 1,17 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (91,85 mg, 0,18 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (381,56 mg, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1,5 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 50% a 100%) para obtener A-111 (250 mg, 0,83 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,62 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,32 (dt, 1H), 7,77 (d, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 0,76 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 302,0, encontrado 301,9.

Síntesis del compuesto 93: A una mezcla de A-1 11 (50 mg, 0,17 mmol) y 3,3-difluorociclobutanol (26,92 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió t-BuOK (37,26 mg, 0,33 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 20°C durante 2 horas. La mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm x 50 mm, 10 µm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 48-78% B en 8 minutos) para dar el producto del Compuesto 93 (8,04 mg, 0,02 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,55 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 5,36 - 5,23 (m, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,22 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 390,1, encontrado 390,0.

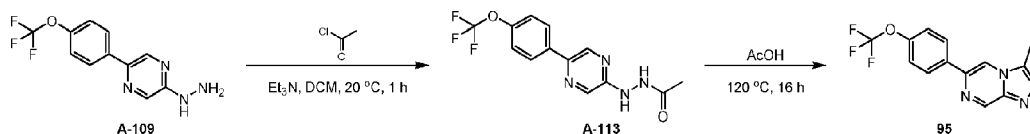
#### Ejemplo 88. Síntesis del Compuesto 94 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-112: Una mezcla de A-1 (300 mg, 1,35 mmol), ácido (4-hidroxi-2-metilfenil)borónico (266,29 mg, 1,75 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (137,77 mg, 0,27 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (572,34 mg, 2,7 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1,5 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 100%) para obtener A-112 (300 mg, 0,97 mmol) como sólido. LCMS R<sub>t</sub> = 0,73 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 295,1, encontrado 294,9.

Síntesis del compuesto 94: A una mezcla de A-112 (100 mg, 0,34 mmol), 3,3-difluorociclobutanol (55,1 mg, 0,51 mmol) y PPh<sub>3</sub> (160,46 mg, 0,61 mmol) en THF (3mL) se añadió DEAD (106,54 mg, 0,61 mmol) a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se dejó calentar y agitar a 70°C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm x 50 mm, 10 µm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 55-85% B durante 8 minutos) para obtener el compuesto 94 (7,45 mg, 0,02 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,25 (d, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 6,84 - 6,78 (m, 2H), 4,80 - 4,65 (m, 1H), 3,22 - 3,09 (m, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 2H), 2,49 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,21 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 385,1, encontrado 385,0.

#### Ejemplo 89. Síntesis del Compuesto 95 (proporcionado con fines de referencia)



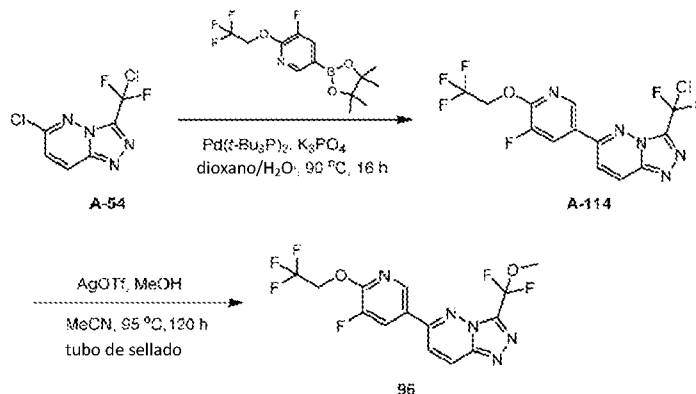
Síntesis de A-113: A una mezcla de A-109 (100 mg, 0,37 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,15 mL, 1,11 mmol) en DCM (3 mL) se añadió cloruro de acetilo (58,1 mg, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (15 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar A-113 (150 mg, 0,48 mmol) como un aceite. LCMS R<sub>t</sub> = 0,745 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 313,1, encontrado 312,9.

Síntesis del compuesto 95: Una mezcla de A-113 (150 mg, 0,48 mmol) en ácido acético (3 mL) se calentó a 120 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE, 0% a 40% a 100%) para obtener el Compuesto 95 (59,99 mg, 0,21 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,45 (d, 1H), 9,03



(d, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 2,81 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1.09 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para  $C_{13}H_{10}F_3N_4O[M+H]^+$  295.1, encontrado 294.9

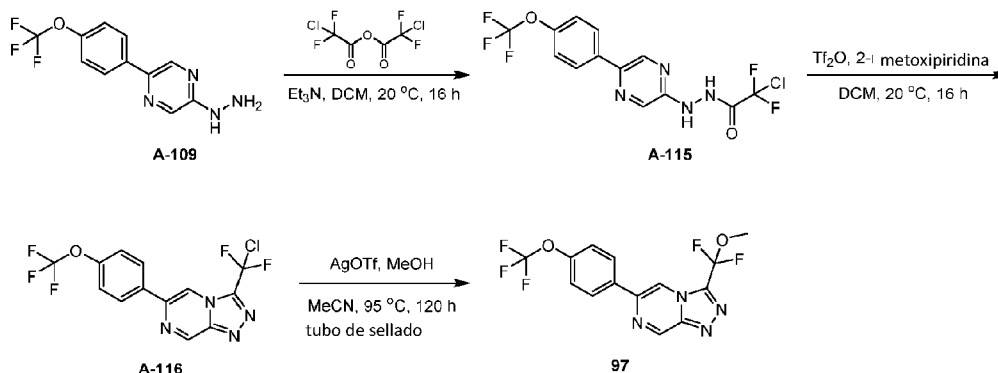
#### Ejemplo 90. Síntesis del Compuesto 96 (proporcionado con fines de referencia)



- 5 Síntesis de A-114: Una mezcla de A-54 (150 mg, 0,63 mmol), 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (302,26 mg, 0,94 mmol),  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (48,11 mg, 0,09 mmol) y  $K_3PO_4$  (266,47 mg, 1,26 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) bajo  $N_2$  se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de una almohadilla de Celite, se eluyó con EtOAc (10 mL), se concentró y se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE, 0% a 20% a 40%) para obtener A-114 (160 mg, 0,4024 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$  a 400 MHz)  $\delta_H$  = 8,84 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), 5,22 (q, 2H).

- 15 Síntesis del compuesto 96: A una mezcla de A-114 (160 mg, 0,4 mmol) en metanol (2 mL) y MeCN (2 mL) se añadió AgOTf (516,9 mg, 2,01 mmol), después se selló la mezcla y se agitó a 95 °C durante 120 horas MS. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con  $H_2O$  (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE, 0% a 20% a 40%) para obtener el Compuesto 96 (26,07 mg, 0,07 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 8,56 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 4,95 (q, 2H), 3,94 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,15 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $C_{14}H_{10}F_6N_5O_2 [M+H]^+$  394,1, encontrado 394,0.

#### Ejemplo 91. Síntesis del Compuesto 97 (proporcionado con fines de referencia)

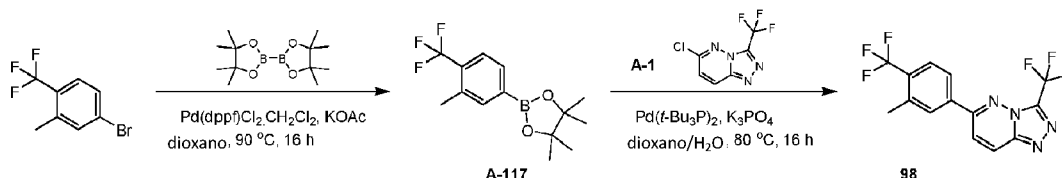


- 20 Síntesis de A-115: A una mezcla de A-109 (200 mg, 0,74 mmol) y  $Et_3N$  (0,2 mL, 1,48 mmol) en DCM (5 mL) se añadió (2-cloro-2,2-difluoro-acetil) 2-cloro-2,2-difluoro-acetato (197,8 mg, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con  $NaHCO_3$  sat. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para obtener A-115 (300 mg, 0,78 mmol) en forma de aceite, que se utilizó directamente en la etapa siguiente. LCMS  $R_t$  = 0,83 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $C_{13}H_9ClF_5N_4O_2 [M+H]^+$  383.0, encontrado 382.9.

- 30 Síntesis de A-116: A una mezcla de A-115 (300 mg, 0,78 mmol) y 2-metoxipiridina (102,66 mg, 0,94 mmol) en DCM (5 mL) se añadió  $Tf_2O$  (243,31 mg, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con  $NaHCO_3$  sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró, se concentró y se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE, 0% a 10% a 20%) para obtener A-116 (30 mg, 0,08 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  a 400 MHz)  $\delta_H$  = 9,59 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (d, 2H), 7,41 (d, 2H).

Síntesis del compuesto 97: Se selló una mezcla de A-116 (30 mg, 0,08 mmol) y AgOTf (211,38 mg, 0,82 mmol) en MeCN (1 mL) y metanol (1 mL) y se agitó a 95 °C durante 120 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (15 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc en PE, 0% a 20% a 40%) para obtener el Compuesto 97 (11,95 mg, 0,03 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 9,53 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 3,98 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,17 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 361,1, encontrado 361,0.

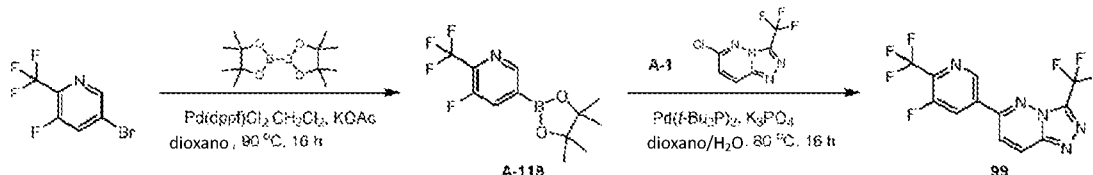
#### Ejemplo 92. Síntesis del Compuesto 98 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-117: Una mezcla de 4-bromo-2-metil-1-(trifluorometil)benceno (500 mg, 2,09 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (690,55 mg, 2,72 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160,35 mg, 0,31 mmol) y KOAc (410,58 mg, 4,18 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (10 mL x 2) y el filtrado se concentró hasta obtener el producto bruto, que se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 10:1) para proporcionar A-117 (300 mg, 1,05 mmol) como un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 7,71 - 7,59 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 2,41 (d, 3H), 1,28 (s, 12H).

Síntesis del compuesto 98: Una mezcla de A-1 (150 mg, 0,67 mmol), A-117 (250,67 mg, 0,88 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (286,17 mg, 1,35 mmol) y Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (51,67 mg, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (20 mL) y se concentró para dar el producto bruto que se purificó por prep-HPLC (Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 µm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 58-65 %B en 6 minutos) para dar el compuesto 98 (19,86 mg, 0,06 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,35 (d, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 2H), 7,85 - 7,81 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 2,64 (s, 3H) LCMS R<sub>t</sub> = 1,25 min usando el Procedimiento A, MS ESI calculado. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 347,1, se encontró 346,9.

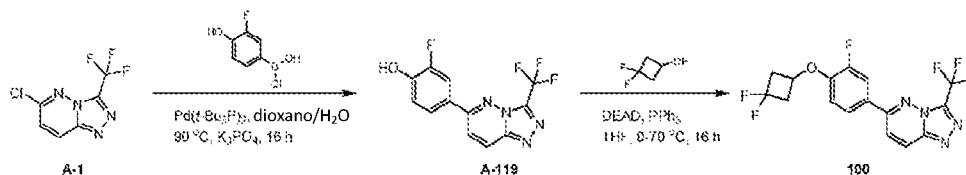
#### Ejemplo 93. Síntesis del Compuesto 99 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-118: Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridina (163,95 mg, 0,82 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (270,61 mg, 1,07 mmol), KOAc (160,9 mg, 1,64 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (62,84 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) se agitó a 90 °C bajo N<sub>2</sub> durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL). Los filtrados combinados se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 10:1) para proporcionar A-118 (300 mg, 0,34 mmol) como un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,82 - 8,75 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 1,37 (s, 12H).

Síntesis del compuesto 99: Una mezcla de A-1 (100 mg, 0,45 mmol), A-118 (143,85 mg, 0,49 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (190,78 mg, 0,9 mmol) y Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (34,44 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agitó a 80 °C bajo N<sub>2</sub> durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (20 mL) y se concentró para dar un producto bruto que se purificó por prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 1:1) para producir el Compuesto 99 (32,76 mg, 0,09 mmol) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,28 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,34 (d, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,15 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>12</sub>H<sub>5</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> 352,0, encontrado 351,9.

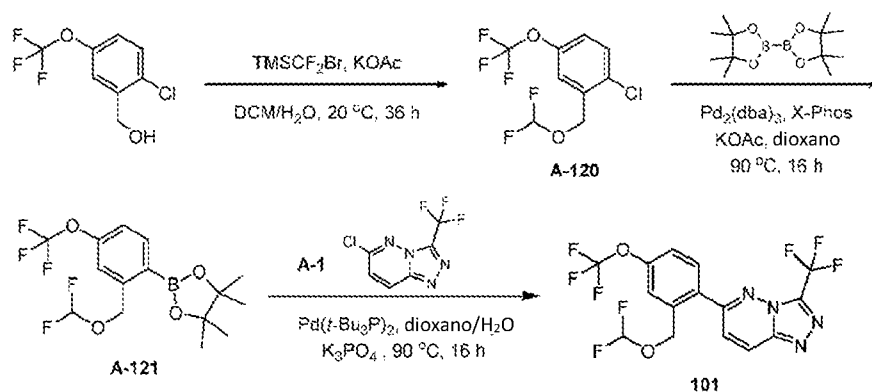
#### Ejemplo 94. Síntesis del Compuesto 100 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-119: Una mezcla de A-119 (300 mg, 1,35 mmol), ácido (3-fluoro-4-hidroxifenil)borónico (273,22 mg, 1,75 mmol),  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (137,77 mg, 0,27 mmol) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (572,34 mg, 2,7 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (3 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 100%) para obtener A-119 (250 mg, 0,83 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$  a 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 10,78 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,18 (t, 1H)).

Síntesis del compuesto 100: A una mezcla de A-119 (100 mg, 0,34 mmol), 3,3-difluorociclobutanol (54,37 mg, 0,50 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (158,32 mg, 0,60 mmol) en THF (3 mL) se añadió DEAD (105,12 mg, 0,60 mmol) a 0 °C bajo  $\text{N}_2$ . La mezcla se calentó y se agitó a 70 °C durante 16 horas, momento en el que se observó el producto deseado por LCMS. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 100%) y prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm  $\times$  50 mm, 10  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 50-80% B durante 8 minutos) para obtener el compuesto 100 (51,33 mg, 0,13 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 8,29 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 4,87 - 4,24 (m, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 2H), 2,98 - 2,82 (m, 2H). LCMS  $R_t$  = 1.20 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  389.1, encontrado 389.0.

#### Ejemplo 95. Síntesis del Compuesto 101 (proporcionado con fines de referencia)

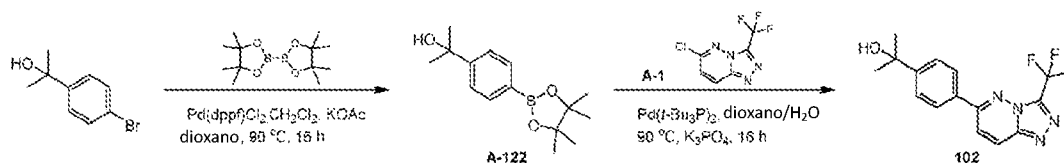


Síntesis de A-120: A una mezcla de [2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]metanol (200 mg, 0,88 mmol) y KOAc (519,76 mg, 5,3 mmol) en DCM (0,50 mL) y agua (0,50 mL) se añadió [bromo(difluoro)metil]-trimetil-silano (537,82 mg, 2,65 mmol), después la mezcla se agitó a 20 °C durante 36 horas. La mezcla se diluyó con DCM (30 mL), y la fase orgánica se lavó con agua (15 mL) y salmuera (15 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 2%) para obtener A-120 (160 mg, 0,58 mmol) como un aceite. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$  a 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 7,67 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,88 (t, 1H), 5,03 (s, 2H).

Síntesis de A-121: Una mezcla de A-120 (110 mg, 0,40 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (302,98 mg, 1,19 mmol), X-Phos (47,4 mg, 0,10 mmol), KOAc (78,06 mg, 0,80 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (36,42 mg, 0,80 mmol), 19 mmol, X-Phos (47,4 mg, 0,10 mmol), KOAc (78,06 mg, 0,80 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (36,42 mg, 0,04 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 10%) para obtener A-121 (50 mg, 0,14 mmol) como un aceite. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,89 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,57 - 6,15 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 1,35 (s, 12H).

Síntesis del compuesto 101: Una mezcla de A-121 (50 mg, 0,14 mmol), A-1 (30,23 mg, 0,14 mmol),  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (13,88 mg, 0,03 mmol) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (28,84 mg, 0,14 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo  $\text{N}_2$ . Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (20 mL  $\times$  2), se concentró, se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL  $\times$  2) y salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por Prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm  $\times$  50 mm, 10  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 50-80% B durante 8 minutos) para obtener el compuesto 101 (9,08 mg, 0,02 mmol) como sólido. 0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$  y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 50-80% B durante 8 minutos) para obtener el compuesto 101 (9,08 mg, 0,02 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,36 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,48 - 6,08 (m, 1H), 5,20 (s, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,23 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_8\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  429,1, encontrado 429,0.

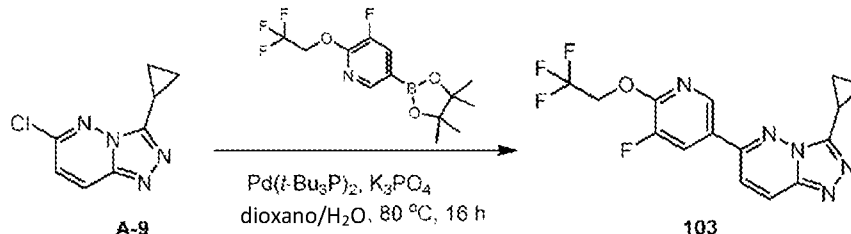
#### Ejemplo 96. Síntesis del Compuesto 102 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis de A-122: Una mezcla de 2-(4-bromofenil)propan-2-ol (250 mg, 1,16 mmol), A-122 (885,47 mg, 3,49 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (189,84 mg, 0,23 mmol) y KOAc (228,14 mg, 2,32 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 50%) para obtener A-122 (250 mg, 0,95 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 7,61 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 5,05 (s, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,28 (s, 12H).

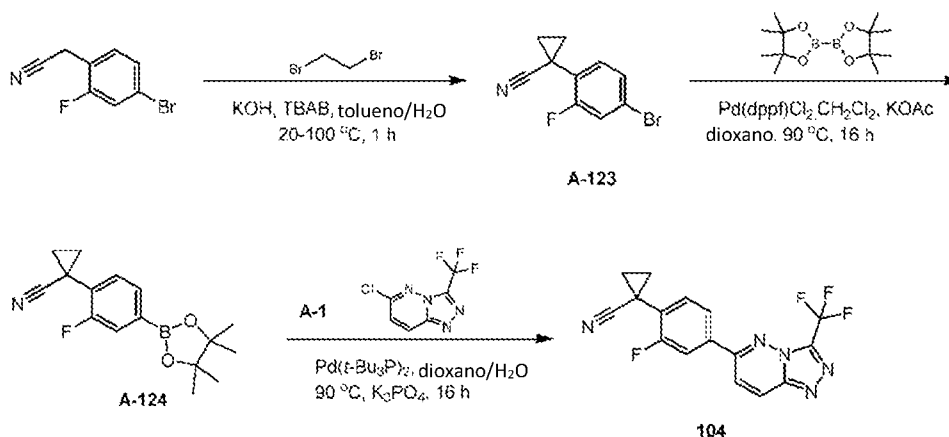
Síntesis del compuesto 102: A una mezcla de A-122 (250 mg, 0,95 mmol), A-1 (200 mg, 0,90 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (91,85 mg, 0,18 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (381,56 mg, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (2 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 70%) para obtener el Compuesto 102 (19,98 mg, 0,06 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,67 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 5,21 (s, 1H), 1,47 (s, 6H). LCMS R<sub>t</sub> = 1.04 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 323.1, encontrado 323.0.

#### Ejemplo 97. Síntesis del Compuesto 103 (proporcionado con fines de referencia)



Síntesis del compuesto 103: Una mezcla de A-9 (150 mg, 0,77 mmol), 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (296,96 mg, 0,92 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (327,25 mg, 1,54 mmol) y Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (59,08 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm × 50 mm, 10 μm); A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 48-58% B en 8 minutos) para obtener el compuesto 103 (40,99 mg, 0,11 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,54 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 4,94 (q, 2H), 2,63 - 2,55 (m, 1H), 1,46 - 1,42 (m, 2H), 1,29 - 1,24 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1.13 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 354.1, encontrado 354.0

#### Ejemplo 98. Síntesis del Compuesto 104 (proporcionado con fines de referencia)



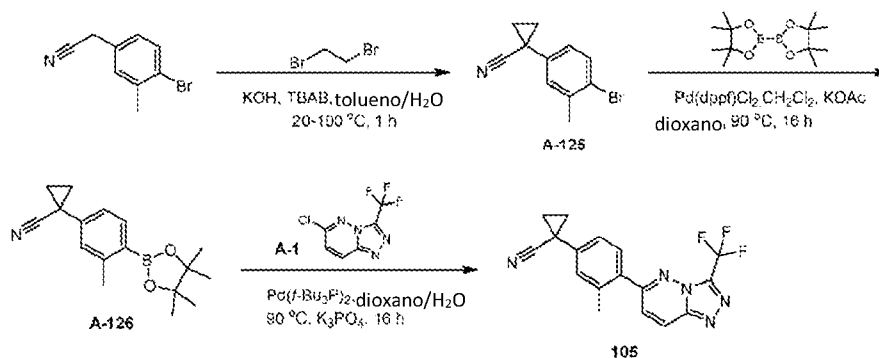
Síntesis de A-123: A una mezcla de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)acetonitrilo (1 g, 4,67 mmol), TBAB (60,25 mg, 0,19 mmol) y KOH (2,62 g, 46,72 mmol) en tolueno (40 mL) y agua (4 mL) se añadió 1,2-dibromoetano (1,76 g, 9,34 mmol) a 20 °C, después la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (40 ml) y se extrajo con EtOAc (80 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM en PE = 0 a 10%) para obtener A-123 (587 mg, 2,34 mmol) como un sólido. RMN <sup>1</sup>H

(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 1,73 - 1,69 (m, 2H), 1,40 - 1,36 (m, 2H). LCMS  $R_t$  = 0,81 min mediante el uso del procedimiento B, MS ESI calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrFN}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  240,0, no encontrado.

Síntesis de A-124: Una mezcla de A-123 (587 mg, 2,45 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,86 g, 7,34 mmol), KOAc (479,93 mg, 4,89 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (34 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo  $\text{N}_2$ . Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 10%) para obtener A-124 (1420,7 mg, 2,66 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,55 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 1,73 - 1,67 (m, 2H), 1,44 - 1,41 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

Síntesis del compuesto 104: Una mezcla de A-124 (322,54 mg, 1,12 mmol), A-1 (100 mg, 0,45 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (190,78 mg, 0,90 mmol) y  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (34,44 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,90 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo  $\text{N}_2$ . Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por Prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm x 50 mm, 10  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 48-58% B en 8 minutos) para obtener el compuesto 104 (10,01 mg, 0,03 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,37 (d, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 1,84 - 1,79 (m, 2H), 1,56 - 1,52 (m, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,12 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  348,1, encontrado 348,0.

#### Ejemplo 99. Síntesis del Compuesto 105 (proporcionado con fines de referencia)

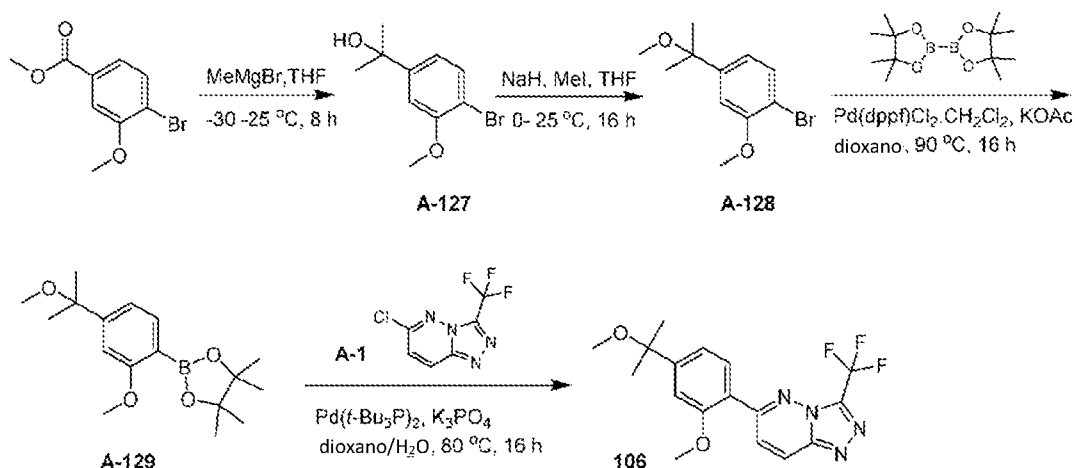


Síntesis de A-125: A una mezcla de 2-(4-bromo-3-metil-fenil)acetonitrilo (1 g, 4,76 mmol), TBAB (61,38 mg, 0,19 mmol) y KOH (2,67 g, 47,6 mmol) en tolueno (40 mL) y agua (4 mL) se añadió 1,2-dibromoetano (1,79 g, 9,52 mmol) a 20 °C, después la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL) y se extrajo con EtOAc (70 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM en PE = 0 a 10%) para obtener A-125 (643 mg, 1,0 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $+\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,50 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,75 - 1,71 (m, 2H), 1,40 - 1,36 (m, 2H).

Síntesis de A-126: Una mezcla de A-125 (643 mg, 2,72 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,07 g, 8,17 mmol), KOAc (534,53 mg, 5,45 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (34 mmol), KOAc (479,93 mg, 4,89 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (208,76 mg, 0,41 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo  $\text{N}_2$ . Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 10%) para obtener A-126 (1309,8 mg, 4,43 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,73 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,74 - 1,70 (m, 2H), 1,44 - 1,41 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

Síntesis del compuesto 105: Una mezcla de A-126 (381,7 mg, 1,35 mmol), A-1 (100 mg, 0,45 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (190,78 mg, 0,90 mmol) y  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (34,44 mg, 0,07 mmol) en 1,4-Dioxano (4 mL) y Agua (0,90 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo  $\text{N}_2$ . Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Phenomenex Gemini (250 mm x 50 mm, 10  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 50-60% B durante 8 minutos) para obtener el compuesto 105 (11,38 mg, 0,03 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,65 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,85 - 1,80 (m, 2H), 1,63 - 1,58 (m, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,12 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  344,1, encontrado 344,0.

#### Ejemplo 100: Síntesis del Compuesto 106 (proporcionado con fines de referencia)



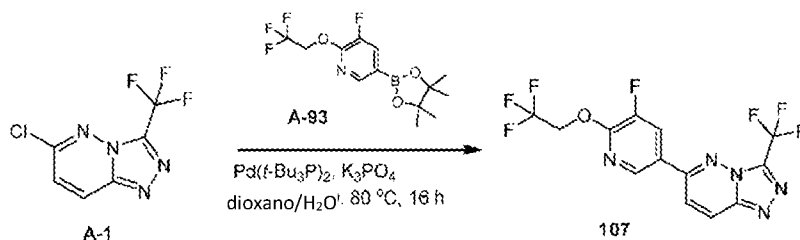
Síntesis de A-127: A una disolución de 4-bromo-3-metoxi-benzoato de metilo (1,00 g, 4,08 mmol) en THF (30 mL) se añadió MeMgBr (3 M, 10,88 mL) gota a gota a -30 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 8 horas. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (200 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas se concentraron para obtener A-127 (960,00 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz) = 7,45 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 5,12 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,42 (s, 6H).

Síntesis de A-128: A una mezcla de A-127 (960,00 mg, 3,92 mmol) en THF (20 ml) se le añadió NaH (313,60 mg, 7,84 mmol, 60 % de pureza) y CH<sub>3</sub>I (1,11 g, 7,84 mmol) a 0 °C, luego se la mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se apagó con una solución sat. NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar A-128 (950,00 mg, 3,67 mmol) como un aceite. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 7,51 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).

Síntesis de A-129: Una mezcla de A-128 (500,00 mg, 1,93 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,47 g, 5,79 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (157,61 mg, 193,00 μmol) y KOAc (378,82 mg, 3,86 mmol) en dioxano (10 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc:PE = 0 a 1:50 a 1:30 a 1:20 a 1:10) para obtener A-129 (460,00 mg) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 7,65 (d, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,36 (s, 12H).

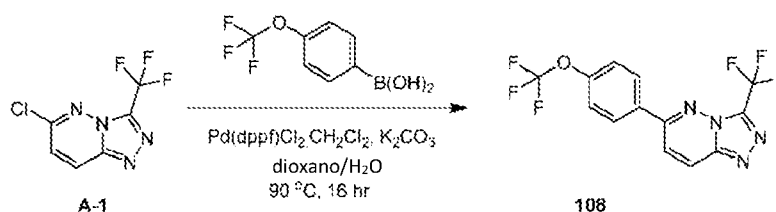
Síntesis del compuesto 106: Una mezcla de A-129 (309,56 mg, 1,01 mmol), A-1 (150,00 mg, 673,98 μmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (68,89 mg, 134,80 μmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (286,13 mg, 1,35 mmol) en dioxano (8 mL) y H<sub>2</sub>O (1 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se purificó por prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 μm) A = H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 45-75 %B durante 10 minutos) para obtener el compuesto 106 (110,05 mg, 297,94 μmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,55 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,50 (s, 6H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,16 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calc. para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 367,1, encontrado 367,0.

#### Ejemplo 101: Síntesis del Compuesto 107 (proporcionado con fines de referencia)



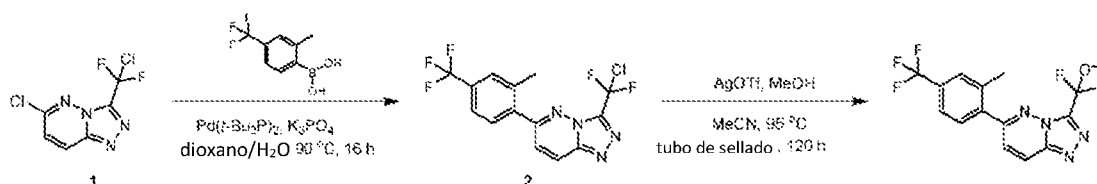
Síntesis del compuesto 107: Una mezcla de A-93 (250,00 mg, 778,62 μmol), A-1 (115,53 mg, 519,08 μmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (26,53 mg, 51,91 μmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (220,37 mg, 1,04 mmol) se agitó a 80 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 μm) A = H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 40-70 %B durante 10 minutos) para obtener el compuesto 107 (35,63 mg, 92,96 μmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,58 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,16 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 4,95 (q, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,30 min en cromatografía de 2,0 min, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 382,0, encontrado 381,9.

#### Ejemplo 102: Síntesis del Compuesto 108 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de A-1 (100,00 mg, 449,32  $\mu$ mol), ácido 4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (111,03 mg, 539,18  $\mu$ mol),  $K_2CO_3$  (124,20 mg, 898,64  $\mu$ mol y  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (55,04 mg, 67,40  $\mu$ mol) en dioxano (6 mL) y agua (600  $\mu$ L) bajo  $N_2$  se calentó a 90 °C y se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (10 mL), y la mezcla se filtró y concentró. El residuo se purificó por prep-HPLC (Kromasil (150 mm  $\times$  25 mm, 10  $\mu$ m) A =  $H_2O$  (0,05%  $NH_4OH$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 42-72% B en 8 minutos) para obtener el compuesto 108 (18,00 mg) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 8,33 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,43 (d, 2H). LCMS  $R_t$  = 1.16 min mediante el uso del procedimiento A, MS ESI calculado para  $C_{13}H_7F_6N_4O$   $[M+H]^+$  349,0, encontrado 349,1

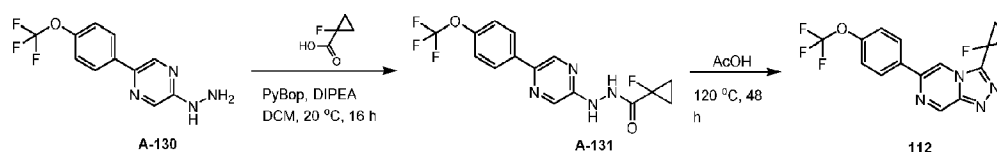
### Ejemplo 103: Síntesis del Compuesto 111 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de 6-cloro-3-[cloro(difluoro)metil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (200 mg, 0,84 mmol), ácido [2-metil-4-(trifluorometil)fenil]borónico (204,79 mg, 1 mmol),  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (51,32 mg, 0,1 mmol) y  $K_3PO_4$  (355,3 mg, 1,67 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) bajo  $N_2$  se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de una almohadilla de Celite y se eluyó con EtOAc (10 mL). La filtración se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 15% a 30%) para dar el producto (200 mg, 0,5514 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 8,34 (d, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 2,53 (s, 3H).

Se selló una mezcla de 3-[cloro(difluoro)metil]-6-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (200 mg, 0,55 mmol) y  $AgOTf$  (1,42 g, 5,51 mmol) en MeCN (2 mL) y metanol (2 mL) y se agitó a 95 °C durante 120. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con  $H_2O$  (15 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 20% a 40%) para dar el producto (77,92 mg, 0,2133 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 8,32 (d, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,37 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,185 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $C_{15}H_{12}F_5N_4O$   $[M+H]^+$  359,1, encontrado 359,0.

### Ejemplo 104: Síntesis del Compuesto 112 (proporcionado con fines de referencia)

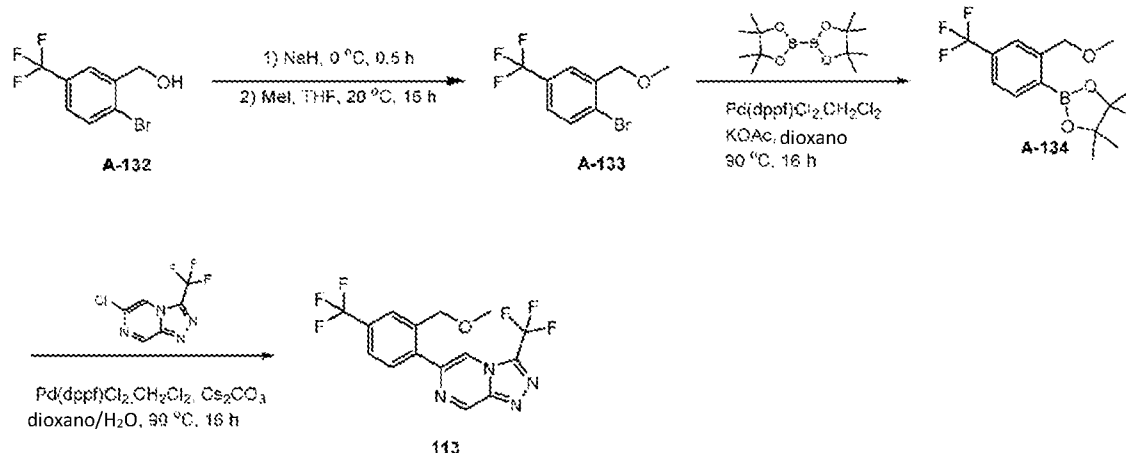


A una mezcla de [5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]hidracina (150 mg, 0,56 mmol), ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico (57,78 mg, 0,5600 mmol) y PyBop (433,32 mg, 0,83 mmol) en DCM (5 mL) se añadió DIPEA (0,29 mL, 1,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con  $NH_4Cl$  sat. (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml  $\times$  3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto (300 mg, 0,2878 mmol) en forma de aceite. LCMS  $R_t$  = 0,790 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 34,18%, MS ESI calc. para  $C_{15}H_{13}F_4N_4O_2$   $[M+H]^+$  357,1, encontrado 356,9.

Una mezcla de 1-fluoro-N'-[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]ciclopropanocarbohidrazida (300 mg, 0,84 mmol) en ácido acético (3 ml) se agitó a 120 °C durante 48 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del AcOH y se diluyó con  $NaHCO_3$  sat. (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Gemini C18 250\*50mm\*10 $\mu$ m; fase móvil: [agua (0,05% hidróxido de amoníaco v/v)-ACN]; B%: 48%-78%, 8min) para dar el producto (37,43 mg, 0,1107 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 9,46 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,66 -

1,60 (m, 2H). LCMS  $R_t$  1,172 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $C_{15}H_{11}F_4N_4O[M+H]^+$  339,1, encontrado 338,9.

### Ejemplos 105 Síntesis de Compuesto 113 (proporcionados con fines de referencia):



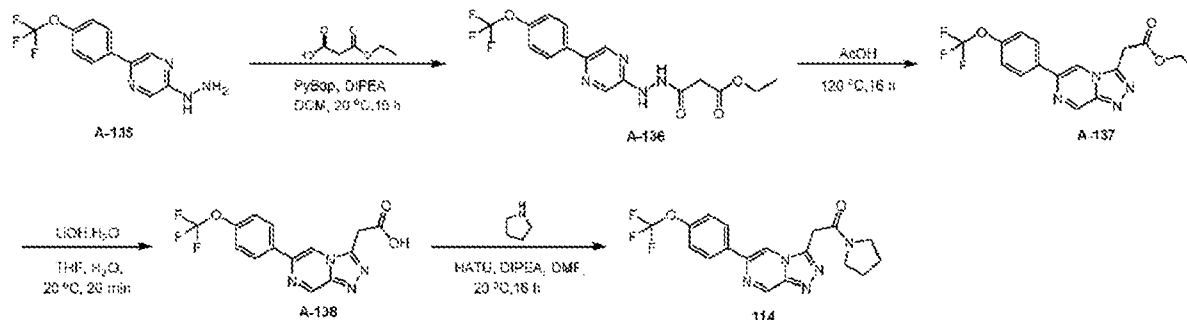
113

- 5 A una solución de [2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]metanol (2 g, 7,84 mmol) en THF (40 mL) se añadió NaH (470,53 mg, 11,76 mmol) a  $0^\circ C$  y se agitó a  $0^\circ C$  durante 0,5 horas. A la mezcla resultante se añadió MeI (1,46 mL, 23,53 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $20^\circ C$  durante 16 horas. Se añadieron  $NH_4Cl$  acuoso saturado (100 mL) y EtOAc (150 mL) a la mezcla de reacción. Tras la separación, la capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL  $\times$  2), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 10%) para dar el producto (1500 mg) en forma de aceite. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  a 400 MHz)  $\delta_H$  = 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,52 (s, 3H).

- 10 Una mezcla de 1-bromo-2-(metoximetil)-4-(trifluorometil)benceno (1,5 g, 5,57 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,84 g, 7,25 mmol) y  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (427,36 mg, 0,84 mmol) y KOAc (1094,25 mg, 11,15 mmol) en 1,4-Dioxano (8 mL) se agitó a  $90^\circ C$  bajo  $N_2$  durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (20 mL  $\times$  2) y el filtrado se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (PE : EtOAc = 100:1 a 10:1) para dar el producto (1100 mg, 3,4797 mmol) en forma de aceite. RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 7,88 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,37 (s, 12H).

- 15 Una mezcla de 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (100 mg, 0,45 mmol),  $Cs_2CO_3$  (292,77 mg, 0,9 mmol), 2-[2-(metoximetil)-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (213,06 mg, 0,67 mmol), y  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (55,04 mg, 0,07 mmol) y en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se agitó a  $90^\circ C$  durante 16 horas bajo  $N_2$ . La mezcla se enfrió a t.r., se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL). El filtrado se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (PE : EtOAc = 5 : 1 a 3 : 1) para dar el producto (88,03 mg, 0,2304 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 9,61 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 2H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,47 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,181 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 98,98%, MS ESI calc. para  $C_{15}H_{11}F_6N_4O[M+H]^+$  377,1, encontrado 377,0.

### Ejemplo 106: Síntesis del Compuesto 114 (proporcionado con fines de referencia)



- 30 A una mezcla de [5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]hidracina (1 g, 3,7 mmol), ácido 3-etoxi-3-oxo-propanoico (488,92 mg, 3,7 mmol) en DCM (5 mL) se añadió PyBOP (2,89 g, 5,55 mmol) y DIPEA (1,94 mL, 11,1 mmol) a  $20^\circ C$  durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del DCM, se diluyó con  $NH_4Cl$  sat. (30 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre



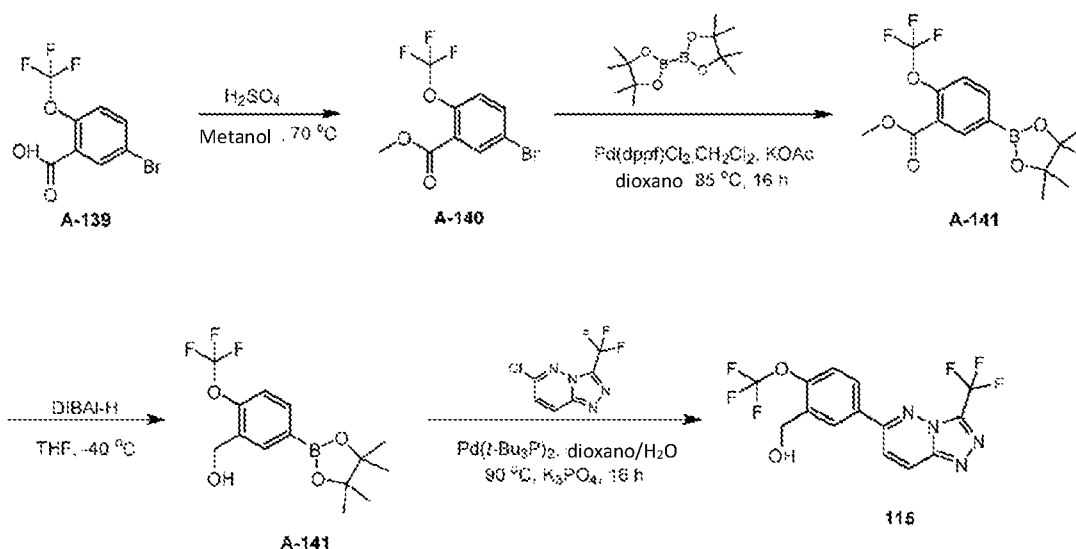
$\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar el producto bruto (1200 mg, 3,12 mmol). El producto se usó directamente sin ninguna purificación adicional. LCMS  $R_t = 0,78$  min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 68,12%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  385,1, encontrado 385,0.

Se agitó una solución de 3-oxo-3-[2-[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]hidrazino]propanoato de etilo (1,2 g, 3,12 mmol) en ácido acético (10 ml) a 120 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró y el residuo se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. hasta pH = 8-10 y se extrajo con EtOAc (20 mL  $\times$  2). Luego, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 70%) para dar el producto (340 mg, 0,93 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 9,44$  (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

A una solución de 2-[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il]acetato de etilo (340 mg, 0,93 mmol) en THF (1 mL) y agua (1 mL) se añadió LiOH.  $\text{H}_2\text{O}$  (46,74 mg, 1,11 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se acidificó con HCl hasta pH = 3 y se extrajo con EtOAc (10 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto (150 mg, 0,44 mmol) como un aceite que se utilizó directamente sin purificación. LCMS  $R_t = 0,74$  min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 80,54%, MS ESI calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  339,1, encontrado 338,9.

A la mezcla de ácido 2-[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il]acético (150 mg, 0,44 mmol), pirrolidina (37,85 mg, 0,53 mmol) y HATU (252,93 mg, 0,67 mmol) en DMF (5 mL) se añadió DIPEA (0,15 mL, 0,89 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparatoria (Columna: Waters Xbridge 150\*25 5u, fase móvil: agua (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) - ACN, B%: 30%-50%, 8min) para dar el producto (30,28 mg, 0,25 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 9,40$  (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,77 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,93 - 1,87 (m, 2H). LCMS  $R_t = 1,10$  min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  392,1, encontrado 392,1.

#### Ejemplo 107: Síntesis del Compuesto 115 (proporcionado con fines de referencia)



A una mezcla de ácido 5-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoico (1,22 g, 4,28 mmol) en metanol (5 mL) se añadió  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,68 mL, 12,84 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 20%) para dar el producto (1250 mg, 4,18 mmol) en forma de aceite. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 8,10$  (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H).

Una mezcla de 5-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoato de metilo (1,1 g, 3,68 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,8 g, 11,04 mmol), KOAc (722 mg, 7,36 mmol) y  $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300,4 mg, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano (25 mL) se agitó a 85 °C durante 16 horas bajo  $\text{N}_2$ . Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 5%) para dar el producto (2000 mg, 3,69 mmol) como un aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}} = 8,37$  (d, 1H), 7,98 (dd,

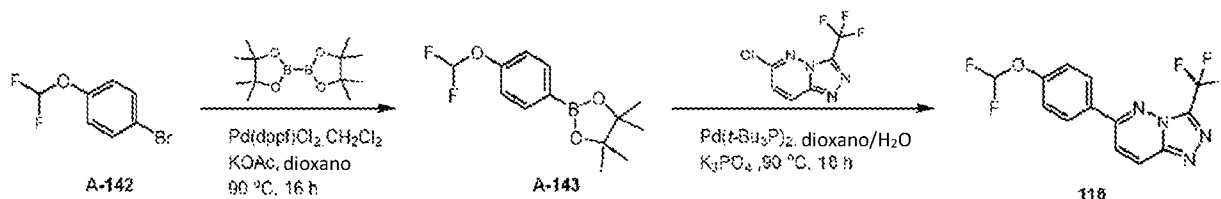
1H), 7,32 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,36 (s, 12H) LCMS  $R_t$  = 0,93 min en 1,5 cromatografía min, 5-95AB, pureza 63,86%, MS ESI calculado para  $C_{15}H_{19}BF_3O_5$   $[M+H]^+$  347,1, encontrado 346,9.

A una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometoxi)benzoato de metilo (1 g, 2,89 mmol) en THF (30 mL) se añadió DiBAL-H (2,05 g, 14,45 mmol) a -40 °C bajo  $N_2$ , y la mezcla se agitó hasta que se completó la reacción. Tras calentar a t.r., la reacción se apagó con  $Na_2SO_4 \cdot H_2O$ , se filtró a través de Celite y se eluyó con THF (10 mL). El filtrado se diluyó con  $H_2O$  (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto (810 mg, 2,04 mmol) en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1H$  (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta_H$  = 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 5,39 (t, 1H), 4,56 (d, 2H), 1,30 (s, 12H).

Una mezcla de [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metanol (400 mg, 1,26 mmol), 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (215,28 mg, 0,97 mmol),  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (74,15 mg, 0,15 mmol) y  $K_3PO_4$  (410,71 mg, 1,93 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo  $N_2$ . Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $H_2O$  (20 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 50% a 80%) para dar el producto (160 mg, 0,3718 mmol) un sólido.

El producto impuro (50 mg) se purificó por medio de HPLC preparatoria (columna: Waters Xbridge 150\*25 5um; fase móvil: [agua (0,05% hidróxido de amoníaco v/v)-ACN]; B%: 35%-60%, 9min) para dar el producto (17,18 mg) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta_H$  = 8,72 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,16 - 8,11 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,67 (d, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,08 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para  $C_{14}H_9F_6N_4O_2$   $[M+H]^+$  379,1, encontrado 379,0.

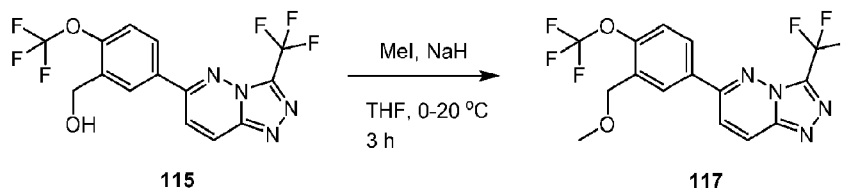
#### Ejemplo 108: Síntesis del Compuesto 116 (proporcionado con fines de referencia)



A una mezcla de 1-bromo-4-(difluorometoxi)benceno (200 mg, 0,90 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (683 mg, 2,69 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (146,48 mg, 0,18 mmol) y KOAc (176,03 mg, 1,79 mmol) en 1,4-Dioxano (5 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo  $N_2$ . Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (PE) para dar el producto (300 mg, 1,11 mmol) como aceite incoloro. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 7,82 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,55 (t, 1H), 1,35 (s, 12H).

Una mezcla de 2-[4-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (300 mg, 1,11 mmol), 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (100 mg, 0,45 mmol),  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (45,92 mg, 0,09 mmol) y  $K_3PO_4$  (190,78 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1,5 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo  $N_2$ . Tras enfriar a t.r., la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL x 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL x 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparatoria (columna: Phenomenex Gemini C18 250\*50 10um; fase móvil: [agua (0,05% hidróxido de amoníaco v/v)-ACN]; B%: 53%-63%, 8min) para dar el producto (62,52 mg, 0,19 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 8,32 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 6,64 (t, 1H). LCMS  $R_t$  = 1,14 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para  $C_{13}H_8F_5N_4O$   $[M+H]^+$  331,1, encontrado 330,9.

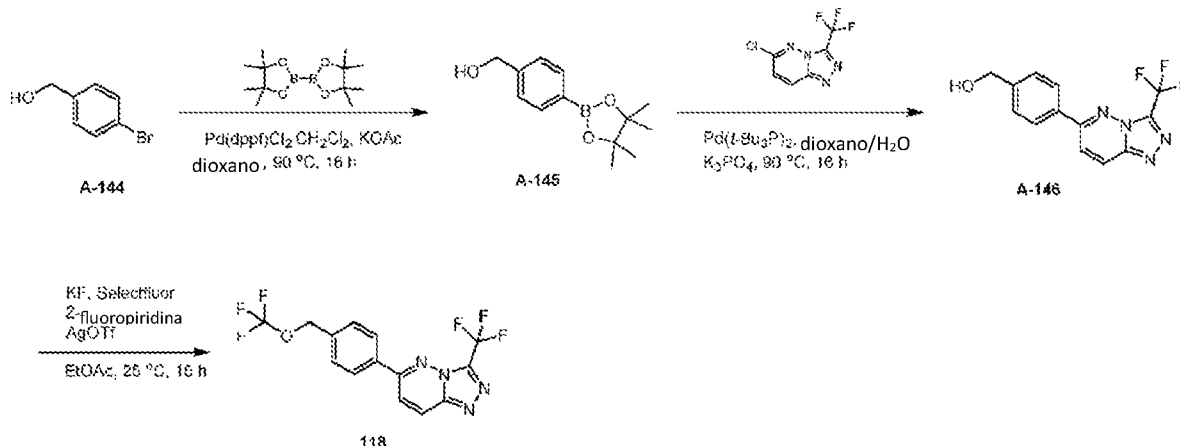
#### Ejemplo 109: Síntesis del Compuesto 117 (proporcionado con fines de referencia)



A una mezcla de [2-(trifluorometoxi)-5-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]fenil]metanol (110 mg, 0,29 mmol) en THF (3 mL) se añadió NaH (10,47 mg, 0,44 mmol) y después MeI (123,84 mg, 0,87 mmol) a 0 °C, después la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con  $H_2O$  (20 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el

producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 3: 1) para dar el producto (28,15 mg, 0,07 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 8,32 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,53 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,18 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  393,1, encontrado 393,0.

##### 5 **Ejemplo 110: Síntesis del Compuesto 118 (proporcionado con fines de referencia)**

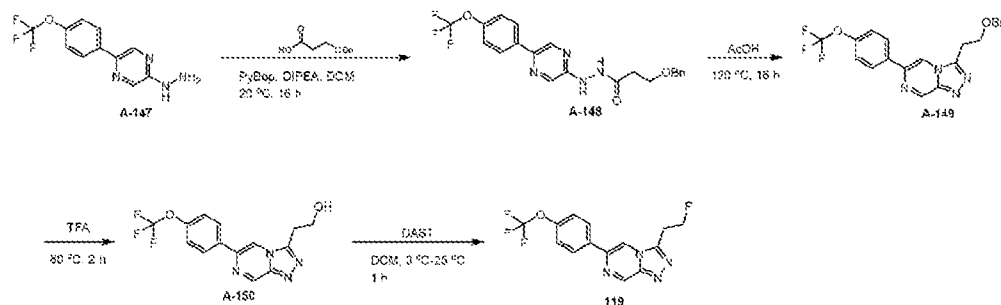


Una mezcla de (4-bromofenil)metanol (1 g, 5,35 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4,07 g, 16,04 mmol), KOAc (1,05 g, 10,69 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (873,27 mg, 1,07 mmol) en 1,4-Dioxano (20 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 50%) para dar el producto (1500 mg) en forma de aceite. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$  a 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 7,63 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 5,23 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 1,29 (s, 12H).

Una mezcla de [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanol (1,5 g, 6,41 mmol), 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (1 g, 4,49 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (459,25 mg, 0,90 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,91 g, 8,99 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) y agua (10 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 100%) para dar el producto (670 mg, 2,28 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,67 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 5,39 (t, 1H), 4,61 (d, 2H).

A una mezcla de AgOTf (1309,89 mg, 5,1 mmol), KF (394,93 mg, 6,8 mmol), Selectfluor (903,02 mg, 2,55 mmol) y [4-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]fenil]metanol (100 mg, 0,34 mmol) en acetato de etilo (6 mL) se añadió 2-fluoropiridina (494,97 mg, 5,1 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (483,26 mg, 3,4 mmol) bajo N<sub>2</sub>, después la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm × 25 mm, 5μm), A = H<sub>2</sub>O (10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN, 47-67 %B en 8 minutos) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 3:1) para dar el producto (20,13 mg, 0,06 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,28 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,42 (d, 2H), 3,93 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,38 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  363,1, encontrado 363,0.

##### **Ejemplo 111: Síntesis del Compuesto 119 (proporcionado con fines de referencia)**



A una mezcla de [5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]hidracina (1 g, 3,7 mmol), ácido 3-benciloxipropanoico (733,58 mg, 4,07 mmol) en DCM (20 mL) se añadió PyBOP (2,89 g, 5,55 mmol) y DIPEA (1,94 mL, 11,1 mmol), la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl (40 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto

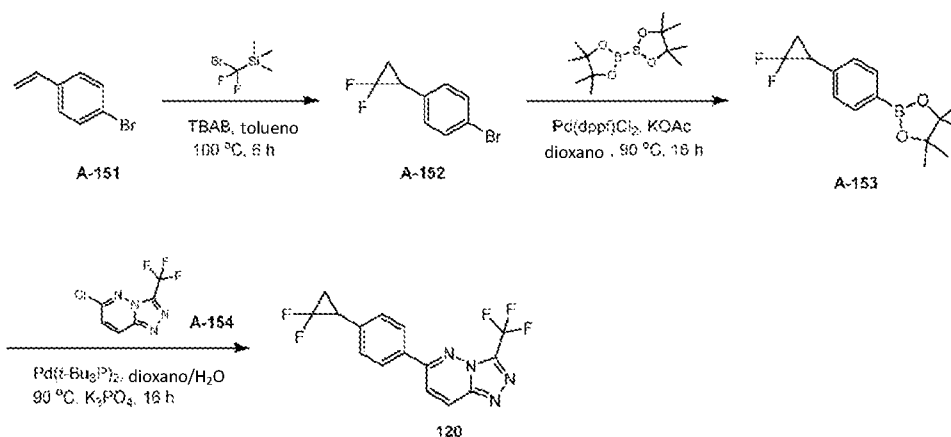
bruto (4000 mg, 9,25 mmol, crudo) como sólido. El producto bruto se utilizó directamente purificado sin más purificación. LCMS  $R_t = 0,84$  min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 13,49 %, MS ESI calc. para  $C_{21}H_{20}F_3N_4O_3$   $[M+H]^+$  433,1, encontrado 433,1.

Una mezcla de 3-benciloxi-N'-[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]propanohidrazida (4000 mg, 9,25 mmol) en ácido acético (15 ml) se agitó a 120 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con EtOAc (20 mL), se neutralizó con  $NaHCO_3$  sat. hasta pH = 9 y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Luego, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 100%) para dar el producto (600 mg, 1,45 mmol) como sólido. LCMS  $R_t = 0,86$  min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 26,18 %, MS ESI calc. para  $C_{21}H_{18}F_3N_4O_2$   $[M+H]^+$  414,1, encontrado 415,1.

Una mezcla de 3-(2-benciloxietil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (520 mg, 1,25 mmol) y TFA (10 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con EtOAc (30 mL), se neutralizó con  $NaHCO_3$  sat. hasta pH = 9 y se extrajo con EtOAc (25 mL x 2). Luego, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (MeOH en DCM = 10% a 20%) para dar el producto (217 mg, 0,67 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H = 9,40$  (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 4,38 - 4,20 (m, 2H), 3,50 - 3,30 (m, 2H).

A una solución de 2-[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il]etanol (100 mg, 0,31 mmol) en DCM (2 mL) se añadió DAST (497,10 mg, 3,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 horas. La mezcla se diluyó con  $H_2O$  (10 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 50% a 100%) para dar el producto (13,80 mg, 0,04 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  ( $DMSO-d_6$  a 400 MHz)  $\delta_H = 9,50$  (d, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 5,14 - 4,74 (m, 2H), 3,80 - 3,61 (m, 2H). LCMS  $R_t = 1,12$  min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 98,74%, MS ESI calc. para  $C_{14}H_{11}F_4N_4O$   $[M+H]^+$  327,1, encontrado 326,9.

#### Ejemplo 112: Síntesis del Compuesto 120 (proporcionado con fines de referencia)



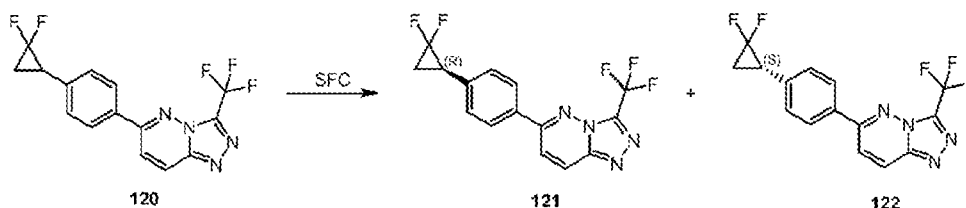
Una mezcla de 1-bromo-4-vinil-benceno (500 mg, 2,73 mmol), [bromo(difluoro)metil]-trimetil-silano (832,15 mg, 4,1 mmol) y TBAB (26,42 mg, 0,08 mmol) en tolueno (5 mL) se agitó a 110 °C durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $H_2O$  (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 50%) para dar el producto (400 mg, 1,72 mmol) en forma de aceite. RMN  $^1H$  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H = 7,31$  - 7,27 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 2,53 (dt, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 1H).

Una mezcla de 1-bromo-4-(2,2-difluorociclopropil)benceno (400 mg, 1,72 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (131 g, 5,15 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (251,17 mg, 0,34 mmol) y KOAc (336,89 mg, 3,43 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo  $N_2$ . Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con  $H_2O$  (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (PE) para dar el producto (450 mg, 1,61 mmol) en forma de aceite. RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  a 400 MHz)  $\delta_H = 7,78$  (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 2,77 (dt, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,35 (s, 12H).

Una mezcla de 2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (450 mg, 1,61 mmol), 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (300 mg, 1,35 mmol),  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (137,77 mg, 0,27 mmol) y  $K_3PO_4$  (572,34 mg, 2,7 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (3 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a

t.r., la mezcla se concentró hasta obtener el residuo. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 50% a 100%) para dar el producto impuro (180 mg). Una parte del producto impuro (40 mg) se purificó por Prep-TLC (gel de sílice, PE : EtOAc = 1 : 1) para dar el producto (9,2 mg, 0,03 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 8,30 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 2,85 (dt, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,21 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1, encontrado 340,8.

### Ejemplo 113: Síntesis de Compuesto 121 y 122 (proporcionados con fines de referencia):



El producto impuro de 6-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (140 mg, 0,41 mmol) se purificó por Prep-TLC (gel de sílice, PE : EtOAc = 1 : 1) para dar el producto (40 mg). El producto se analizó por SFC para mostrar dos picos (Pico 1: R<sub>t</sub> = 3,16 min, Pico 2: R<sub>t</sub> = 3,32 min). Procedimiento: Chiralpak AD-3 150 × 4,6 mm D.I., 3 μm Fase móvil: A: CO<sub>2</sub> B: metanol (0,05% DEA) Gradiente: de 5% a 40% de B en 5 min y mantener 40% durante 2,5 min, luego 5% de B durante 2,5 min Velocidad de flujo: 2.5 mL/min Temp. columna 35 °C.

El producto se purificó por SFC (Chiralpak AD (250 mm × 30 mm, 5 μm); A = CO<sub>2</sub> y B = metanol (0,05% DEA); 38 °C; 50 mL/min; 40% B; 10 min de ejecución; 21 inyecciones, R<sub>t</sub> del pico 1 = 7,5 min, R<sub>t</sub> del pico 2 = 8,5 min) para dar 6-[4-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (Pico 1, R<sub>t</sub> = 3.16 min en SFC) como sólido y 6-[4-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (Pico 2: R<sub>t</sub> = 3,32 min en SFC) como sólido.

Nota: los enantiómeros se asignaron al azar.

#### Compuesto 121 (pico 1):

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 8,30 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 2,85 (dt, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 1H), 1,79 - 1,68 (m, 1H).

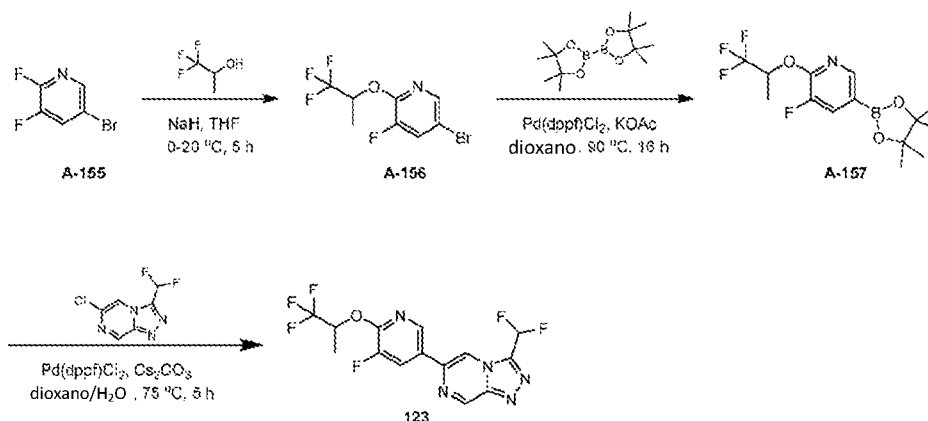
LCMS R<sub>t</sub> = 1,27 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100.00%, MS ESI calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1, encontrado 341,1.

#### Compuesto 122 (pico 2):

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 8,22 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 2,78 (dt, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,71 - 1,61 (m, 1H).

LCMS R<sub>t</sub> = 1,27 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 98,33 %, MS ESI calculado para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1, encontrado 341,0.

### Ejemplo 116 - Síntesis del Compuesto 123

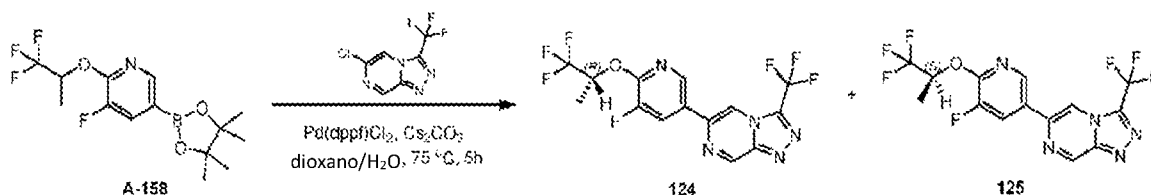


A una suspensión de NaH (701,32 mg, 17,53 mmol) en THF (100 mL) se añadió 1,1,1-trifluoropropan-2-ol (2 g, 17,53 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. Luego a la mezcla se le añadió 5-bromo-2,3-difluoropiridina (3,09 g, 15,94 mmol) y la mezcla se agitó a 20°C durante otras 4 horas. La reacción se apagó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (15 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (40 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (PE) para dar el producto (4580 mg, 15,90 mmol) como aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 7,99 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 5,82 - 5,68 (m, 1H), 1,54 (d, 3H).

Se preparó una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridina (4,58 g, 15,9 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (8,08 g, 31,8 mmol), KOAc (3,12 g, 31,8 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,16 g, 1,59 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (80 ml) y se extrajo con EtOAc (160 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (PE) para dar el producto (3050 mg, 5,66 mmol) en forma de aceite. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,25 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 5,96 - 5,78 (m, 1H), 1,54 (d, 3H), 1,34 (s, 12H).

Una mezcla de 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridina (425,92 mg, 1,27 mmol), 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (200 mg, 0,98 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (107,31 mg, 0,15 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (637,07 mg, 1,96 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (4 mL) se agitó a 75 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 30%) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó por prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 45-75 %B durante 8 minutos) para dar el producto (58,12 mg, 0,15 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,69 (d, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,80 (t, 1H), 6,09 - 5,98 (m, 1H), 1,55 (d, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,26 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O[M+H]<sup>+</sup> 378,1, encontrado 378,0.

#### Ejemplo 114: Síntesis de los compuestos 124 y 125



Una mezcla de 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridina (489,34 mg, 1,46 mmol), 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (250 mg, 1,12 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (123,29 mg, 0,17 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (731,94 mg, 2,25 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (4 ml) se agitó a 75 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 20%) para dar el producto. El producto se analizó por SFC mostrando dos picos (Pico 1: R<sub>t</sub> = 1,90 min, Pico 2: R<sub>t</sub> = 2,02 min). Procedimiento: Columna: Chiralpak OJ-H 150x4,6 mm D.I., 5 µm Fase móvil: A: CO<sub>2</sub> B: Etanol (0,05% DEA), Gradiente: de 5% a 40% de B en 5,5 min y mantener 40% durante 3 min, luego 5% de B durante 1,5 min Velocidad de flujo: 2,5mL/min Temp. columna 40 °C.

El producto se separó por SFC (DO (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = CO<sub>2</sub> y B = EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); 38 °C; 50 mL/min; 15% B; 8 min de ejecución; 25 inyecciones, R<sub>t</sub> del pico 1 = 6,48 min, R<sub>t</sub> del pico 2 = 6,87 min) para dar el pico impuro 1 (30 mg) y el pico impuro 2 (50 mg).

El pico 1 impuro (30 mg) se purificó por SFC (DO (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = CO<sub>2</sub> y B = EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); 38 °C; 50 mL/min; 15% B; 8 min de ejecución; 12 inyecciones, R<sub>t</sub> del pico 1 = 6,36 min, R<sub>t</sub> del pico 2 = 6,72 min) para dar 6-[5-fluoro-6-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3-piridilo]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (12,71 mg, 0,03 mmol) (Pico 1, R<sub>t</sub> = 1,90 min en SFC) como sólido.

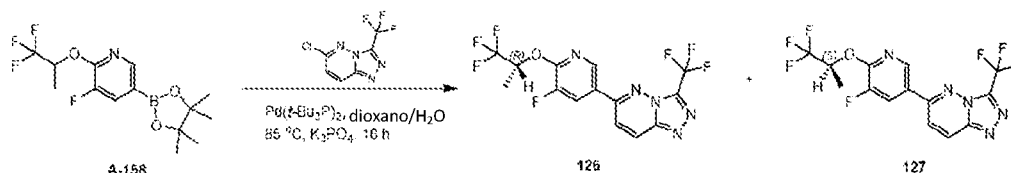
El pico 2 impuro (50 mg) se purificó por SFC (DO (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = CO<sub>2</sub> y B = EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); 38 °C; 50 mL/min; 15% B; 8 min de ejecución; 15 inyecciones, R<sub>t</sub> del pico 1 = 6,32 min, R<sub>t</sub> del pico 2 = 6,69 min) para dar 6-[5-fluoro-6-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (30,36 mg, 0,08 mmol) (Pico 2: R<sub>t</sub> = 2,02 min en SFC) como sólido.

Nota: los enantiómeros se asignaron al azar.

Compuesto 124 (pico 1): RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,78 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 6,09 - 5,98 (m, 1H), 1,55 (d, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,21 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  396,1, encontrado 395,9.

5 Compuesto 125 (pico 2): RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$  de 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 9,78 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 6,12 - 5,93 (m, 1H), 1,55 (d, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,21 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  396,1, encontrado 396,0.

**Ejemplo 115: Síntesis de compuestos 126 y 127 (proporcionados con fines de referencia):**



10 Una mezcla de 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridina (391,47 mg, 1,17 mmol), 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (200 mg, 0,90 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (381,56 mg, 1,8 mmol) y  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (68,89 mg, 0,13 mmol) en 1,4-Dioxano (10 mL) y Agua (2 mL) se agitó a 85 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 57-87%B en 7 minutos) para dar el producto. El producto se analizó por SFC y mostró dos picos (Pico 1:  $R_t$  = 4,80 min, Pico 2:  $R_t$  = 4,89 min). Procedimiento: Columna: Chiralpak OJ-H 150x4,6 mm D.I., 5  $\mu\text{m}$  Fase móvil: A:  $\text{CO}_2$  B: IPA (0,05% DEA), Gradiente: de 5% a 40% de B en 5,5 min y mantener 40% durante 3 min, luego 5% de B durante 1,5 min Velocidad de flujo: 2,5mL/min Temp. columna 40 °C.

20 El producto se purificó por SFC (OD (250 mm x 30 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{CO}_2$  y B = IPA (0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ); 38 °C; 60 mL/min; 25% B; 12 min de ejecución; 35 inyecciones,  $R_t$  del pico 1 = 10,5 min,  $R_t$  del pico 2 = 10,9 min) para dar 6-[5-fluoro-6-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (23,12 mg, 0,06 mmol) (pico 1,  $R_t$  = 4,80 min en SFC) como sólido y pico 2 impuro (30 mg).

25 El pico 2 impuro (30 mg) se purificó por SFC (OD (250 mm x 30 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{CO}_2$  y B = IPA (0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ); 38 °C; 60 mL/min; 20% B; 13 min de ejecución; 10 inyecciones,  $R_t$  del pico 1 = 10,7 min,  $R_t$  del pico 2 = 11,0 min) para dar 6-[5-fluoro-6-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3-piridil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (13,73 mg, 0,03 mmol) (Pico 2:  $R_t$  = 4,89 min en SFC) como sólido.

Nota: los enantiómeros se asignaron al azar.

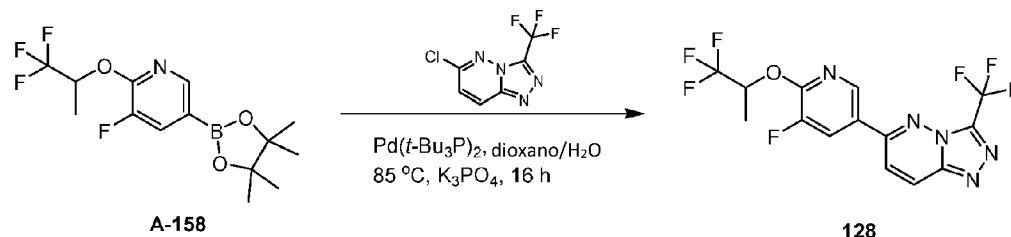
Compuesto 126 (pico 1): RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$  de 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 8,74 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H), 6,07 - 5,98 (m, 1H), 1,53 (d, 3H).

30 LCMS  $R_t$  = 1,29 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 98,45%, MS ESI calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  396,1, encontrado 395,8.

Compuesto 127 (pico 2): RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$  de 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 8,82 (día, 1H), 8,77 (día, 1H), 8,46 (día, 1H), 8,28 (día, 1H), 6,14 - 6,03 (m, 1H), 1,56 (día, 3H).

35 LCMS  $R_t$  = 1,35 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_7\text{N}_5\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$  396,1, encontrado 396,0.

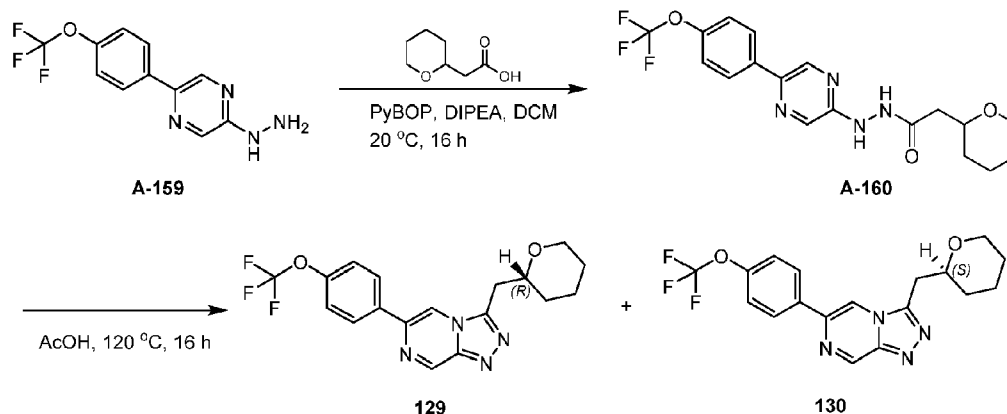
**Ejemplo 116: Síntesis del Compuesto 128 (proporcionado con fines de referencia)**



40 Una mezcla de 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridina (97,87 mg, 0,29 mmol), 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (50 mg, 0,22 mmol),  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (17,22 mg, 0,03 mmol) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (95,39 mg, 0,45 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (1 mL) se agitó a 85 °C bajo  $\text{N}_2$  durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el

producto bruto. El producto bruto se purificó por prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm × 25 mm, 5µm) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 55-85 %B durante 7 minutos) para dar el producto (36,45 mg, 0,09 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,81 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 6,10 - 6,02 (m, 1H), 1,56 (d, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,20 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O[M+H]<sup>+</sup> 396,1, encontrado 396,0.

#### Ejemplo 117: Síntesis de compuestos 129 y 130 (proporcionados con fines de referencia):



A una mezcla de ácido 2-tetrahidropiran-2-ilacético (205,42 mg, 1,42 mmol), DIPEA (0,68 mL, 3,89 mmol) y PyBOP (1,01 g, 1,94 mmol) en DCM (20 mL) se añadió [5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]hidracina (350 mg, 1,3 mmol), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (80 ml) y se extrajo con DCM (80 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto bruto (800 mg). El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación. LCMS R<sub>t</sub> = 0,84 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 43,38 %, MS ESI calc. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 397,1, encontrado 396,9.

Una mezcla de 2-tetrahidropiran-2-il-N'-[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]acetohidrazida (800 mg, 2,02 mmol) en ácido acético (6 mL) se agitó a 120 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (10 mL), se basificó con NaHCO<sub>3</sub> 1N hasta pH = 8 ~ 9, y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 50% a 100%) para dar el producto (200 mg, 0,53 mmol) como sólido. El producto se analizó por SFC para mostrar dos picos (Pico1: Rt = 3,40 min, Pico2: Rt = 3,48 min). Procedimiento: (Columna: Chiralcel OD-3 150 mm × 4,6 mm D.I., 3 µm Fase móvil: A: CO<sub>2</sub> B: etanol (0,05% DEA), Gradiente: de 5% a 40% de B en 5 min y mantener 40% durante 2,5 min, luego 5% de B durante 2,5 min Velocidad de flujo: 2.5mL/min Temp. columna 35 °C)

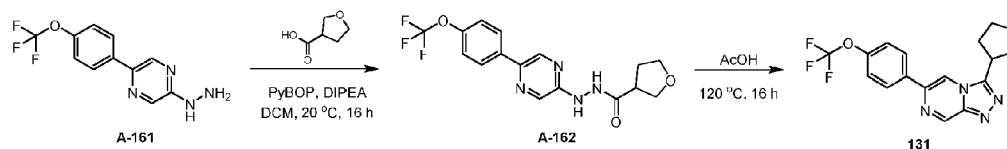
El producto se purificó por SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm × 30 mm, 5 µm); A = CO<sub>2</sub> y B = EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); 38 °C; 60 mL/min; 25% B; 8 min de ejecución; 6 inyecciones, Rt del Pico 1 = 5,40 min, Rt del Pico 2 = 6,20 min) para dar 3-[(2R)-tetrahidropiran-2-il]metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (77,43 mg, 0,20 mmol) (Pico1, Rt = 3,40 min en SFC) y 3-[(2S)-tetrahidropiran-2-il]metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (86,11 mg, 0,23 mmol) (Pico2, Rt = 3,68 min en SFC).

Nota: los enantiómeros se asignaron al azar.

Compuesto 129 (pico 1): RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> = 9,39 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 3,42 - 3,31 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,51 - 1,26 (m, 4H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,19 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100 %, MS ESI calc. para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379,1, encontrado 379,1.

Compuesto 130 (pico 2): RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> = 9,37 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 3,81 - 3,66 (m, 2H), 3,40 - 3,28 (m, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,46 - 1,27 (m, 4H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,17 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100 %, MS ESI calc. para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379,1, encontrado 379,1.

#### Ejemplo 118: Síntesis del Compuesto 131 (proporcionado con fines de referencia)

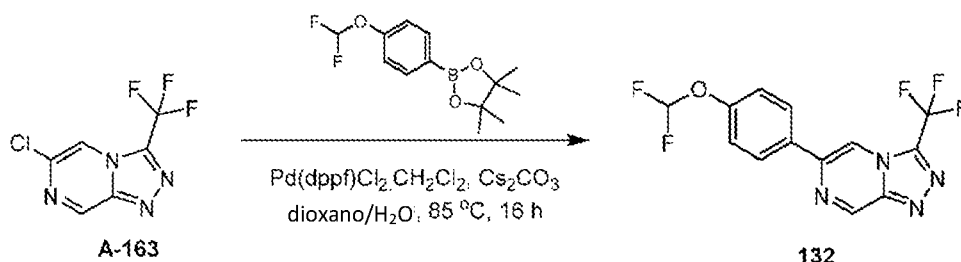




Una mezcla de [5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]hidracina (200 mg, 0,74 mmol), PyBOP (0,58 g, 1,11 mmol), ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico (103,14 mg, 0,89 mmol) y DIPEA (0,39 mL, 2,22 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas para dar la mezcla marrón. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (300 mg, 0,78 mmol) en forma de aceite. LCMS R<sub>t</sub> = 0,75 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 42,43 %, MS ESI calc. para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 369,1, encontrado 369,0.

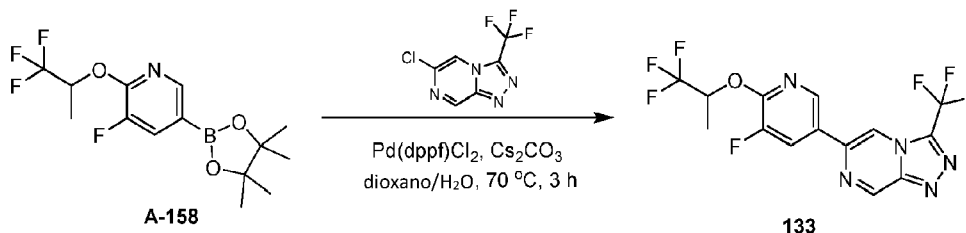
Una mezcla de N'-[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]tetrahidrofurano-3-carbohidrazida (250 mg, 0,68 mmol) en ácido acético (10 mL) se agitó a 120 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la reacción se apagó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 70% a 100%) para dar el producto (22,57 mg, 62,7 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,43 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 3H), 4,15 - 3,97 (m, 2H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,51 - 2,38 (m, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,05 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100 %, MS ESI calc. para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 351,1, encontrado 351,0.

#### Ejemplo 119: Síntesis del Compuesto 132 (proporcionado con fines de referencia)



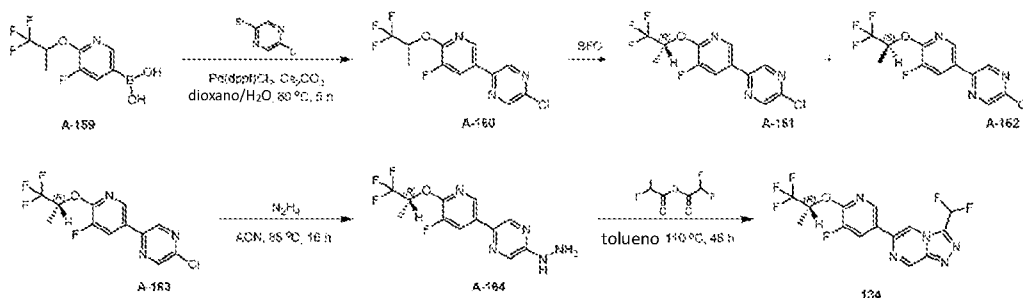
Una mezcla de 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (100 mg, 0,45 mmol), 2-[4-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (133,49 mg, 0,49 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (49,31 mg, 0,07 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (292,77 mg, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se agitó a 85 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 15% a 25% a 50%) para dar el producto (36,9 mg, 0,11 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 9,76 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,57 - 7,16 (m, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,09 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 331,1, encontrado 330,9.

#### Ejemplo 120: Síntesis del compuesto 133



Una mezcla de 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)piridina (180,68 mg, 0,54 mmol), 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (80 mg, 0,36 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (39,45 mg, 0,05 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (234,22 mg, 0,72 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (1 mL) se agitó a 70 °C durante 3 horas bajo N<sub>2</sub>. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 4:1) para dar el producto (47,38 mg, 0,12 mmol). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> de 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 9,78 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 6,10 - 5,92 (m, 1H), 1,55 (d, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,20 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 396,1, encontrado 396,0.

#### Ejemplo 121: Síntesis del compuesto 134



Una mezcla de 2-bromo-5-cloro-pirazina (229,4 mg, 1,19 mmol), ácido [5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-3-piridil]borónico (300 mg, 1,19 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (130,16 mg, 0,18 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (772,77 mg, 2,37 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a 60 °C durante 5 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a t.r., la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL × 2) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 1% a 3%) para dar el producto (210 mg, 0,64 mmol) como sólido.

El producto se analizó por SFC para mostrar dos picos (Pico 1: Rt = 2,02 min, Pico 2: Rt = 2,28 min).

- 10 Procedimiento: Columna: Chiralpak AD-3 150 × 4,6 mm D.I., 3µm Fase móvil: A: CO<sub>2</sub> B: etanol (0,05% DEA), Gradiente: de 5% a 40% de B en 5 min y mantener 40% durante 2,5 min, luego 5% de B durante 2,5 min Velocidad de flujo: 2.5mL/min Temp. columna 35 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 8,77 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 5,95 - 5,85 (m, 1H), 1,63 - 1,48 (m, 3H). LCMS Rt = 0,92 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 98,54%, MS ESI calc. para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 322,0, encontrado 321,9

- 15 La 2-cloro-5-[5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-3-piridil]pirazina (150 mg, 0,46 mmol) se purificó por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm × 30 mm, 5µm); A = CO<sub>2</sub> y B = EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); 38°C; 50mL/min; 15% B; 8,8 min de carrera; 15 inyecciones, Rt del Pico 1 = 6,27 min, Rt del Pico 2 = 7.28 min) para dar 2-cloro-5-[5-fluoro-6-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3-piridil]pirazina (70 mg, 0,21 mmol) (Pico 1, Rt = 2.02 min en SFC) como sólido y 2-cloro-5-[5-fluoro-6-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3-piridil]pirazina (70 mg, 0,22 mmol) (Pico 2, Rt = 2,28 min en SFC) como sólido.

Nota: los enantiómeros se asignaron al azar.

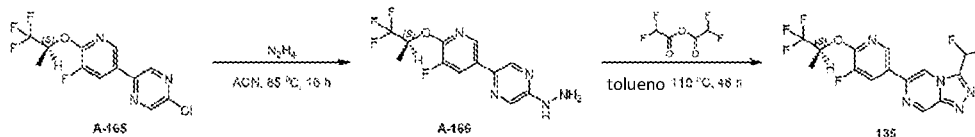
LCMS Rt = 1.27 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, pureza 98.05%, MS ESI calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 322.0, encontrado 321.9.

- 25 LCMS Rt = 1,25 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calculado para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 322,0, encontrado 321,9.

Una mezcla de 2-cloro-5-[5-fluoro-6-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3-piridil]pirazina (70 mg, 0,22 mmol) e hidracina (139,5 mg, 4,35 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó a 85 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró para dar el producto bruto (65 mg, 0,20 mmol) como sólido, que se utilizó directamente sin más purificación. LCMS Rt = 0,72 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 67,77%, MS ESI calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 318,1, encontrado 317,9.

- 30 A una mezcla de 5-[5-fluoro-6-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3-piridil]pirazin-2-il]hidracina (65 mg, 0,20 mmol) en tolueno (3 mL) se añadió (2,2-difluoroacetil) 2,2-difluoroacetato (71,32 mg, 0,41 mmol), después la mezcla se agitó a 110 °C durante 48 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 4:1) para dar el producto (46 mg, 0,12 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,69 (d, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 7,80 (t, 1H), 6,10 - 5,95 (m, 1H), 1,55 (d, 3H). LCMS Rt = 1,21 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 378,1, encontrado 377,9.

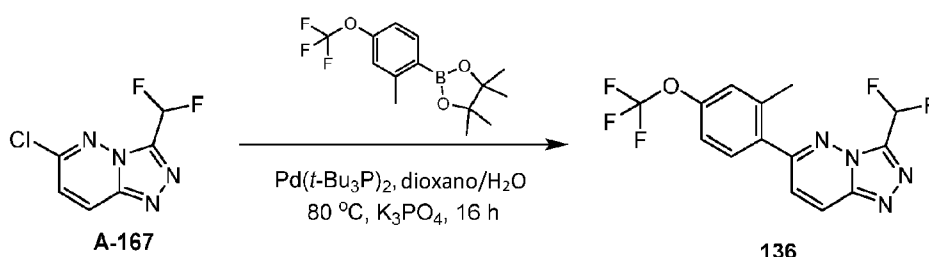
- 40 **Ejemplo 122: Síntesis del compuesto 135**



Una mezcla de 2-cloro-5-[5-fluoro-6-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3-piridil]pirazina (70 mg, 0,22 mmol) e hidracina (139,5 mg, 4,35 mmol) en MeCN (5 mL) se agitó a 85 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró para dar el producto bruto (65 mg, 0,20 mmol) como sólido, que se utilizó directamente sin más purificación. LCMS  $R_t$  = 0,71 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 75,34%, MS ESI calculado para  $C_{12}H_{12}F_4N_5O$   $[M+H]^+$  318,1, encontrado 317,9.

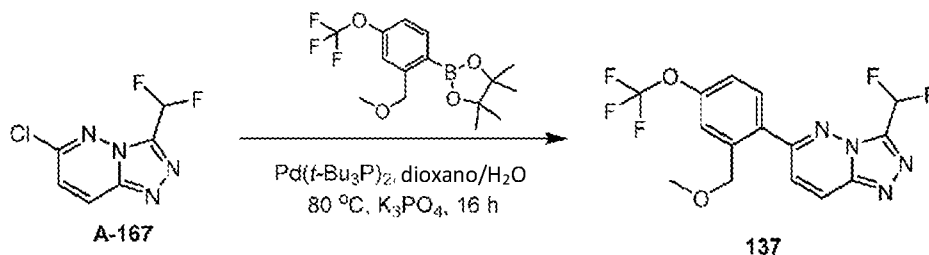
A una mezcla de [5-[5-fluoro-6-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3-piridil]pirazin-2-il]hidracina (65 mg, 0,20 mmol) en tolueno (3 mL) se añadió (2,2-difluoroacetil) 2,2-difluoroacetato (71,32 mg, 0,41 mmol), después la mezcla se agitó a 110 °C durante 48 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se diluyó con  $H_2O$  (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 4: 1) para dar el producto (48 mg, 0,13 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta_H$  = 9,69 (día, 1H), 9,28 (día, 1H), 8,78 (día, 1H), 8,52 (día, 1H), 7,80 (t, 1H), 6,10 - 5,94 (m, 1H), 1,55 (día, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,20 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $C_{14}H_{10}F_6N_5O$   $[M+H]^+$  378,1, encontrado 378,0.

#### Ejemplo 123: Síntesis del Compuesto 136 (proporcionado con fines de referencia)



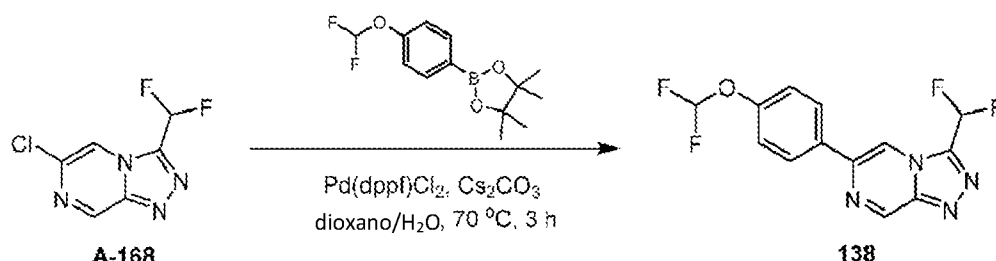
Una mezcla de 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (100 mg, 0,49 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,2-dioxaborolano (177,22 mg, 0,59 mmol),  $K_3PO_4$  (207,57 mg, 0,98 mmol) y  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (37,47 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 80 °C bajo  $N_2$  durante 16 horas para dar una suspensión. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (20 ml), se lavó con agua (10 ml  $\times$  2), salmuera (10 ml  $\times$  2), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 10% a 30% a 50%) para dar el producto (87,09 mg, 0,25 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $MeOD-d_4$ )  $\delta_H$  = 8,41 (d, 1H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,61 - 7,29 (m, 3H), 2,51 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,13 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 98,84%, MS ESI calc. para  $C_{14}H_{10}F_5N_4O$   $[M+H]^+$  345,1, encontrado 344,9.

#### Ejemplo 124: Síntesis del Compuesto 137 (proporcionado con fines de referencia)



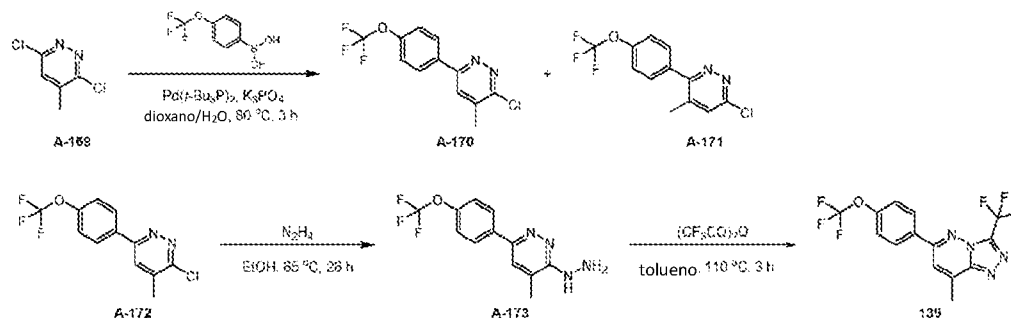
Una mezcla de 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (100 mg, 0,49 mmol), 2-[2-(metoximetil)-4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (194,83 mg, 0,59 mmol),  $K_3PO_4$  (207,57 mg, 0,98 mmol) y  $Pd(t-Bu_3P)_2$  (37,47 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 80 °C bajo  $N_2$  durante 16 horas para dar una suspensión. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (20 ml), se lavó con agua (10 ml  $\times$  2), salmuera (10 ml  $\times$  2), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 10% a 30% a 50%) para dar el producto (22,42 mg, 59,9  $\mu$ mol) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta_H$  = 8,62 (d, 1H), 7,88 - 7,51 (m, 5H), 4,67 (s, 2H), 3,23 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,12 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100 %, MS ESI calc. para  $C_{15}H_{12}F_5N_4O_2$   $[M+H]^+$  375,1, encontrado 375,1.

#### Ejemplo 125: Síntesis del Compuesto 138 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (100 mg, 0,49 mmol), 2-[4-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (158,44 mg, 0,59 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (318,54 mg, 0,98 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (53,65 mg, 0,07 mmol) en 1,4-Dioxano (5 mL) y Agua (0,50 mL) se agitó bajo  $\text{N}_2$  a 70 °C durante 3 horas para dar una suspensión. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en EtOAc (20 mL), se lavó con agua (10 mL x 2), salmuera (10 mL x 2), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 10% a 30% a 50%) para dar el producto (90,42 mg, 0,29 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,67 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,58 - 7,16 (m, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,02 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  313,1, encontrado 312,9.

#### Ejemplo 126: Síntesis del Compuesto 139 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de 3,6-dicloro-4-metil-piridazina (1,4 g, 8,59 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (1,65 g, 8,01 mmol),  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (265 mg, 0,52 mmol) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (3,1 g, 14,6 mmol) en 1,4-dioxano (80 mL) y agua (15 mL) se agitó a 80 °C durante 3 horas bajo  $\text{N}_2$ . Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 4% a 8%) para dar 3-cloro-4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridazina impura (1400 mg, 2,23 mmol) como sólido y 6-cloro-4-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridazina (600 mg, 1,87 mmol) como sólido.

3-cloro-4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridazina LCMS  $R_t$  = 2,68 min en cromatografía de 4,0 min, 10-80AB, pureza 46,02%, MS ESI calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  289,0, encontrado 288,9.

6-cloro-4-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridazina RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,62 (d, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 2,40 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 2,54 min en cromatografía de 4,0 min, 10-80AB, pureza 89,88%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  289,0, encontrado 288,9.

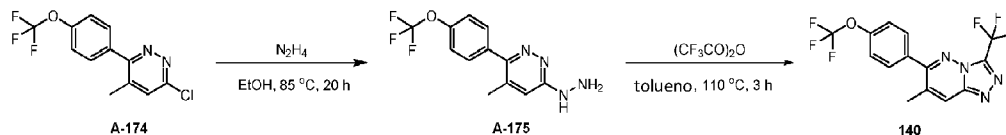
A una mezcla de 3-cloro-4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridazina (700 mg, 2,43 mmol) en etanol (20 mL) se añadió hidrazina (2,33 g, 72,75 mmol), después la mezcla se agitó a 85 °C durante 28 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró para dar el producto bruto (680 mg, 2,39 mmol) como sólido, que se utilizó directamente sin más purificación. LCMS  $R_t$  = 0,71 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 21,62%, MS ESI calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  285,1, encontrado 284,9.

A una mezcla de [4-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridazin-3-il]hidracina (680 mg, 2,39 mmol) en tolueno (15 mL) se añadió (2,2,2-trifluoroacetil) 2,2,2-trifluoroacetato (1,0 g, 4,78 mmol), después la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 25% a 50%) para dar el producto impuro (310 mg, 0,43 mmol) como sólido.

El producto impuro (80 mg, 0,22 mmol) se purificó por prep-HPLC [Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 55-85 %B durante 7 minutos] para dar el producto (27,05 mg, 74,7  $\mu\text{mol}$ ) como

sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,07 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 2,88 (d, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,23 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  363,1, encontrado 363,0.

#### Ejemplo 127: Síntesis del Compuesto 140 (proporcionado con fines de referencia)

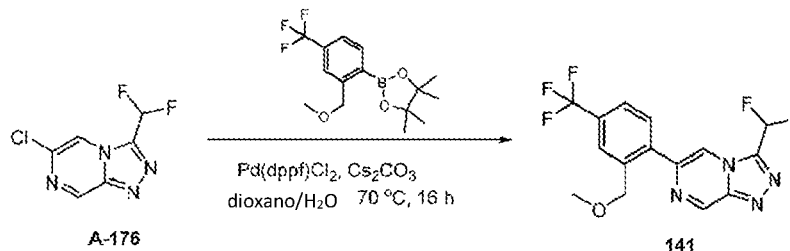


- 5 A una mezcla de 6-cloro-4-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridazina (300 mg, 1,04 mmol) en rtanol (10 mL) se añadió hidrazina (666,2 mg, 20,79 mmol), después la mezcla se agitó a 85 °C durante 20 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró para dar el producto bruto (290 mg, 0,73 mmol) como sólido. LCMS  $R_t$  = 0,70 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 71,37%, MS ESI calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  285,1, encontrado 284,9.

- 10 A una mezcla de [5-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridazin-3-il]hidracina (290 mg, 1,02 mmol) en tolueno (10 mL) se añadió (2,2,2-trifluoroacetil) 2,2,2-trifluoroacetato (428,57 mg, 2,04 mmol), después la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 25% a 50%) para dar el producto (220 mg, 0,59 mmol) como sólido.

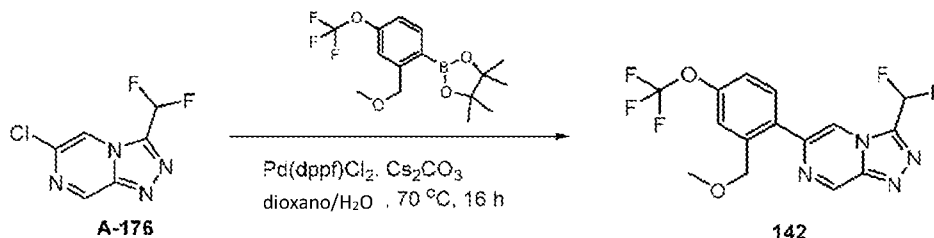
- 15 El producto impuro (50 mg, 0,14 mmol) se trituró con i-Pr $_2$ O (2 mL) y se secó en estufa para dar el producto puro (32,72 mg, 90,3  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 8,09 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 2,46 (d, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,25 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_6\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  363,1, encontrado 363,1.

#### Ejemplo 128: Síntesis del Compuesto 141 (proporcionado con fines de referencia)



- 20 Una mezcla de 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (100 mg, 0,49 mmol), 2-[2-(metoximetil)-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (18544 mg, 0,59 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (318,54 mg, 0,98 mmol) y  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (53,65 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 70 °C bajo  $\text{N}_2$  durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la suspensión se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL). Los filtrados combinados se concentraron para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 70% a 100%) para dar el producto (88,81 mg, 0,25 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,65 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 7,95 - 7,65 (m, 4H), 4,57 (s, 2H), 3,30 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,08 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  359,1, encontrado 359,0.

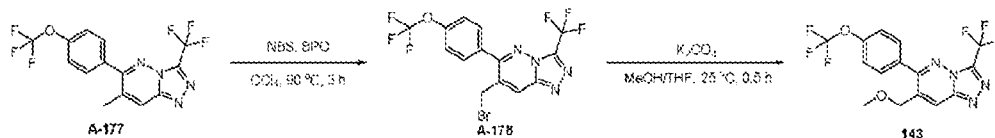
#### Ejemplo 129: Síntesis del Compuesto 142 (proporcionado con fines de referencia)



- 35 Una mezcla de 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (100 mg, 0,49 mmol), 2-[2-(metoximetil)-4-(trifluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (194.83 mg, 0,59 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (318,54 mg, 0,98 mmol) y  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (53,65 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 70 °C bajo  $\text{N}_2$  durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la suspensión se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL). Los filtrados combinados se concentraron para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 70% a 100%) para dar el producto (48,50 mg, 0,13 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,52 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,81 - 7,52 (m, 2H), 7,50

- 7,38 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,24 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,10 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100 %, MS ESI calc. para  $C_{15}H_{12}F_5N_4O_2$   $[M+H]^+$  375,1, encontrado 375,0.

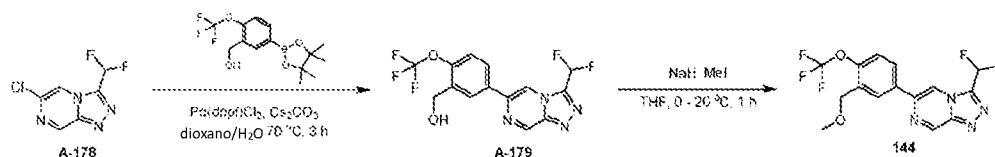
### Ejemplo 130: Síntesis del Compuesto 143 (proporcionado con fines de referencia)



- 5 A una mezcla de 7-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (150 mg, 0,41 mmol) y NBS (110,55 mg, 0,62 mmol) en tetracloruro de carbono (5 mL) se añadió BPO (100,31 mg, 0,41 mmol) a 90 °C, después la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se diluyó con  $H_2O$  (20 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-TLC (gel de sílice, PE:EtOAc = 2:1) para dar el producto impuro (85 mg, 0,17 mmol) como sólido. LCMS  $R_t$  = 1,28 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 90,79%, MS ESI calc. para  $C_{14}H_8BrF_6N_4O$   $[M+H+2]^+$  443,0, encontrado 443,1.

- 10 La mezcla de 7-(bromometil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (80 mg, 0,18 mmol) y  $K_2CO_3$  (50,13 mg, 0,36 mmol) en THF (3 mL) y metanol (3 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla se inactivó con sat.  $NH_4Cl$  (10 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 2 : 1) para dar el producto (29,75 mg, 75,8  $\mu$ mol) como sólido. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$  = 8,42 (t, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 4,39 (d, 2H), 3,49 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,17 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100 %, MS ESI calc. para  $C_{15}H_{11}F_6N_4O_2$   $[M+H]^+$  393,1, encontrado 393,0.

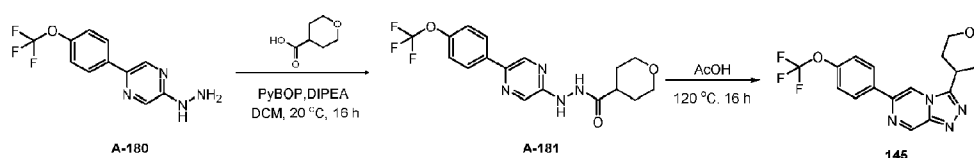
### Ejemplo 131: Síntesis del Compuesto 144 (proporcionado con fines de referencia)



- 20 Una mezcla de 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (100 mg, 0,49 mmol), [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metanol (233,26 mg, 0,73 mmol),  $Cs_2CO_3$  (318,54 mg, 0,98 mmol) y Pd(dppf)  $Cl_2$  (53,65 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 70 °C bajo  $N_2$  durante 3 horas para dar una suspensión. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (20 mL), se lavó con agua (10 mL  $\times$  2), salmuera (10 mL  $\times$  2), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 10% a 30% a 50%) para dar el producto (90 mg, 0,24 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$  de 400 MHz)  $\delta_H$  = 9,69 (d, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,51 (dd, 1H), 5,54 (t, 1H), 4,66 (d, 2H). LCMS  $R_t$  = 0,76 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 97,04 %, MS ESI calc. para  $C_{14}H_{10}F_5N_4O_2$   $[M+H]^+$  361,1, encontrado 361,0.

- 30 A una mezcla de [5-[3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il]-2-(trifluorometoxi)fenil]metanol (80 mg, 0,22 mmol) en THF (3 mL) se añadió NaH (13,32 mg, 0,33 mmol) a 0 °C. A la mezcla se añadió yodometano (94,56 mg, 0,67 mmol). A la mezcla se añadió yodometano (94,56 mg, 0,67 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió  $NH_4Cl$  acuoso saturado (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (20  $\times$  100 mL). Tras la separación, la fase orgánica combinada se lavó con agua (20 mL  $\times$  2), salmuera (20 mL  $\times$  2), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 10% a 20%) para dar el producto (42,34 mg, 113,1  $\mu$ mol) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_H$  = 9,69 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,19 (dd, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,56 (dd, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,39 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,12 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para  $C_{15}H_{12}F_5N_4O_2$   $[M+H]^+$  375,1, encontrado 375,0.

### Ejemplo 132: Síntesis del Compuesto 145 (proporcionado con fines de referencia)

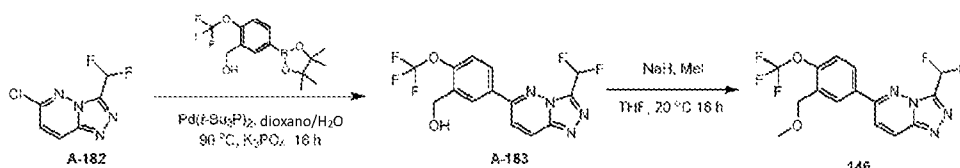


Se añadió una mezcla de [5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]hidracina (100 mg, 0,37 mmol), PyBOP (0,29 g, 0,56 mmol) en DCM (3 mL) ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (48,16 mg, 0,37 mmol) y DIPEA (0,19 mL, 1,11 mmol). La

mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl (15 ml x 2) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (290 mg, 0,55 mmol). El producto bruto se utilizó directamente sin ninguna purificación. LCMS R<sub>t</sub> = 0,76 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95 AB, pureza 72,15%, MS ESI calc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 383,1, encontrado 383,0.

Una mezcla de N'-[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]tetrahidropiran-4-carbohidrazida (290 mg, 0,76 mmol) en ácido acético (8 mL) se agitó a 120 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con EtOAc (20 mL), se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sat. hasta pH=9 y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Luego, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 50% a 100%) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EA = 1 : 7) para dar el producto (28,60 mg, 0,08 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> de 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 9,48 (d, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 4,04 - 3,99 (m, 2H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 2,03 - 1,87 (m, 4H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,08 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 96,37 %, MS ESI calc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 365,1, encontrado 365,1.

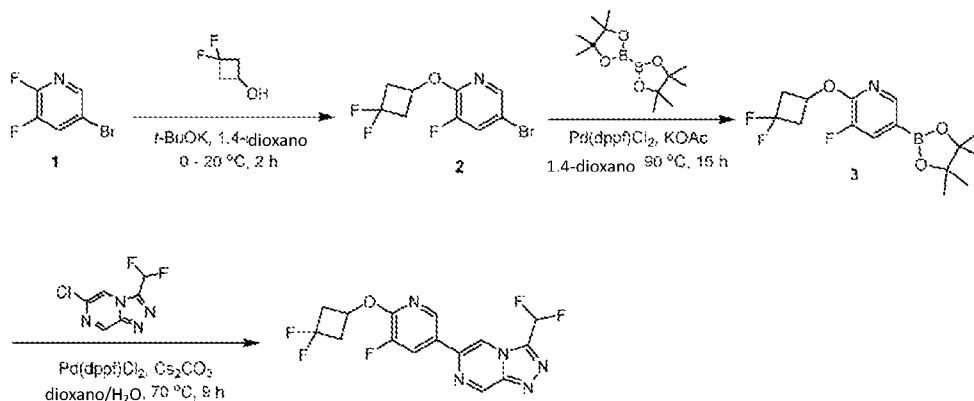
### Ejemplo 133: Síntesis del Compuesto 146 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (100 mg, 0,49 mmol), [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metanol (15550 mg, 0,49 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (37,47 mg, 0,07 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (207,57 mg, 0,98 mmol) en agua (0,2 mL) y 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h.. Tras enfriar a t.r., la suspensión se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL). Los filtrados combinados se concentraron para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 70% a 100%) para dar el producto (55 mg, 0,15 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,63 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 5,59 (t, 1H), 4,67 (d, 2H).

A una mezcla de [5-[3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]-2-(trifluorometoxi)fenil]metanol (45 mg, 0,12 mmol) en THF (2 mL) se añadió el NaH (6 mg, 0,15 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación se añadió yodometano (53,19 mg, 0,37 mmol). La mezcla se agitó a 20°C durante 16 horas para dar la mezcla de color marrón. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con EtOAc (20 mL), se neutralizó con HCl hasta pH = 3 y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). Luego, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se trituroó con i-Pr<sub>2</sub>O (5 mL) para dar el producto (20,93 mg, 0,05 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+ D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> = 8,57 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,20 - 8,15 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,91 - 7,58 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,37 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,13 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100 %, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 375,1, encontrado 375,0.

### Ejemplo 134: Síntesis del compuesto 147



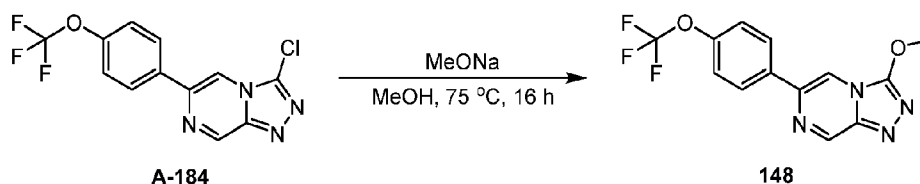
A una mezcla de 5-bromo-2,3-difluoro-piridina (750 mg, 3,87 mmol) y 3,3-difluorociclobutanol (501,5 mg, 4,64 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió t-BuOK (867,69 mg, 7,73 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La reacción se apagó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía

flash sobre gel de sílice (PE) para dar el producto (930 mg, 3,29 mmol) como aceite incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,98 (d, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 5,21-5,09 (m, 1H), 3,24-3,05 (m, 2H), 2,88-2,70 (m, 2H).

Una mezcla de 5-bromo-2-(3,3-difluorociclobutoxi)-3-fluoro-piridina (930 mg, 3,3 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2.5 g, 9,89 mmol), KOAc (647,17 mg, 6,59 mmol) y Pd(dppf)  $\text{Cl}_2$  (361,88 mg, 0,49 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 90 °C bajo  $\text{N}_2$  durante 16 horas para dar una suspensión. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (30 ml x 2), salmuera (30 ml x 2), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 3%) para dar el producto (1000 mg, 3,03 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,25 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 5,32-5,16 (m, 1H), 3,23-3,07 (m, 2H), 2,88-2,71 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

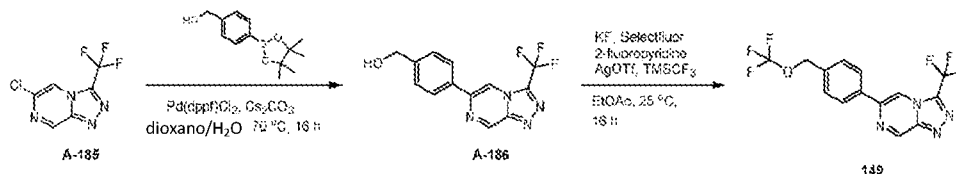
Una mezcla de 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (100 mg, 0,49 mmol), 2-(3,3-difluorociclobutoxi)-3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (241,34 mg, 0,73 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (318,54 mg, 0,98 mmol) y Pd(dppf)  $\text{Cl}_2$  (53,65 mg, 0,07 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 70 °C bajo  $\text{N}_2$  durante 9 horas para dar una suspensión. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (20 ml), se lavó con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml x 2), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 10% a 30% a 50%) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó de nuevo por Prep-HPLC [Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) A =  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 40-70 %B durante 6 minutos] para dar el producto (108,25 mg, 291,6  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,68 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,44 (dd, 1H), 7,80 (t, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 3,29-3,15 (m, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,16 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 98,90%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  372,1, encontrado 372,1.

#### Ejemplo 135: Síntesis del Compuesto 148 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de metóxido sódico (15,45 mg, 0,29 mmol) y 3-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (30 mg, 0,10 mmol) en metanol (3 mL) se agitó a 75 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con EtOAc (10 mL)  $y_{\text{NH}_4\text{Cl}}\text{sat.}$  (10 mL), y se extrajo con EtOAc (10 mL x 2). Luego, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 41-65 % B durante 6 minutos) para dar el producto (3,16 mg, 0,01 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,31 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,22 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 4,32 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,07 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100 %, MS ESI calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  311,1, encontrado 310,9.

#### Ejemplo 136: Síntesis del Compuesto 149 (proporcionado con fines de referencia)



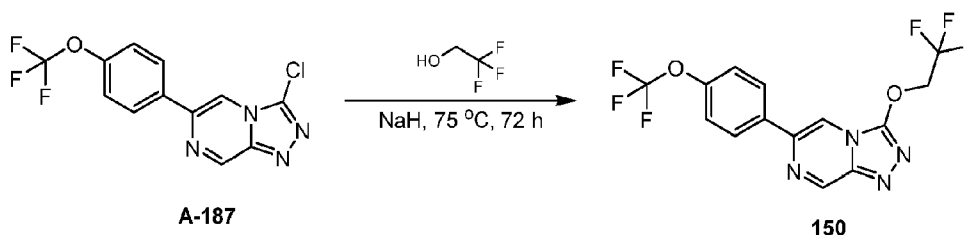
Una mezcla de 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (100 mg, 0,45 mmol), [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanol (210,37 mg, 0,90 mmol), Pd(dppf)  $\text{Cl}_2$  (32,88 mg, 0,04 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (292,77 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,15 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se filtró a través de Celite y se eluyó con EtOAc (10 mL x 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó con agua (10 mL x 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 30% a 80%) para dar el producto (29 mg, 0,10 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$  a 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 9,76 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 5,31 (t, 1H), 4,58 (d, 2H). LCMS  $R_t$  = 0,68 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  295,1, encontrado 294,9.

A una mezcla de AgOTf (558,89 mg, 2,18 mmol), KF (157,97 mg, 2,72 mmol), Selectfluor (385,29 mg, 1,09 mmol) y [4-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il]fenil]metanol (80 mg, 0,27 mmol) en acetato de etilo (6 mL) se añadió 2-fluoropiridina (211,19 mg, 2,18 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (211,19 mg, 2,18 mmol). 27 mmol en acetato de etilo (6 mL) se añadió 2-fluoropiridina (211,19 mg, 2,18 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (193,3 mg, 1,36



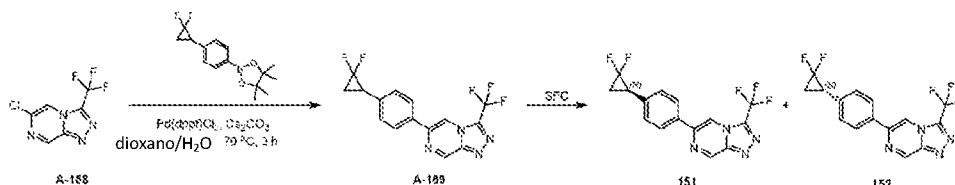
mmol) bajo N<sub>2</sub>, después la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, se eluyó con EtOAc (30 mL × 2), el filtrado se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 50%) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó por Prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm × 25 mm, 5 µm) A = H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 42 - 72% B en 7 minutos) para dar el producto (3,34 mg, 9,2 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 9,61 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 5,09 (s, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,18 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 363,1, encontrado 363,0.

#### Ejemplo 137: Síntesis del Compuesto 150 (proporcionado con fines de referencia)



Se añadió NaH (59,98 mg, 1,50 mmol) a 0 °C a una disolución de 2,2,2-trifluoroetanol (0,8 mL, 0,50 mmol) en THF (0,50 mL). Después se añadió 3-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (50 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 75°C durante 72 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con EtOAc (15 mL) y NH<sub>4</sub>Cl (15 mL), y se extrajo con EtOAc (15 mL × 2). Luego, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm × 25 mm, 5 µm) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 47-67 %B en 6 minutos) para dar el producto (21,12 mg, 55,80 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,38 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,49 (br d, 2H), 5,41 (q, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,18 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379,1, encontrado 379,0.

#### Ejemplo 138: Síntesis de compuestos 151 y 152 (proporcionados con fines de referencia):



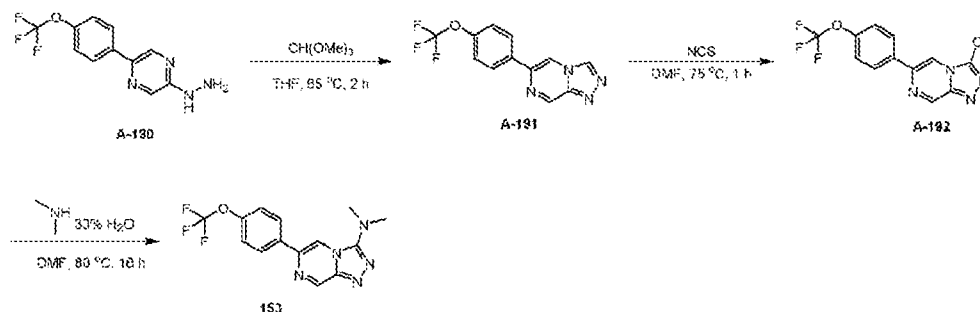
Una mezcla de 2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (453,11 mg, 1,62 mmol), 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (300 mg, 1,35 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (197,26 mg, 0,27 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (878,32 mg, 2,7 mmol) en 1,4-dietileno.35 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (197,26 mg, 0,27 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (878,32 mg, 2,7 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (3 mL) se agitó a 70 °C durante 3 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 30%) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó por TLC (gel de sílice, PE : EtOAc = 3: 1) para dar el producto (50 mg). El producto se analizó por SFC y mostró dos picos (Pico 1: R<sub>t</sub> = 2,96 min, Pico 2: R<sub>t</sub> = 3,30 min).

Procedimiento: Columna: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3µm Fase móvil: A: CO<sub>2</sub> B:etanol (0,05% DEA) Gradiente: de 5% a 40% de B en 5 min y mantener 40% durante 2,5 min, luego 5% de B durante 2,5 min Velocidad de flujo: 2.5mL/min Temp. columna 35 °C.

El producto se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 mm × 30 mm, 5 µm); A = CO<sub>2</sub> y B = metanol (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O MeOH); 38 °C; 50 mL/min; 30% B; 12 min de funcionamiento; 15 inyecciones, R<sub>t</sub> del pico 1 = 8.47 min, R<sub>t</sub> del pico 2 = 10,63 min) para dar el producto de 6-[4-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (10,35 mg, 0,03 mmol, 20,7% de rendimiento, 100% de pureza) (Pico 1, R<sub>t</sub> = 2,96 min en SFC) como sólido y 6-[4-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (7,36 mg, 0,02 mmol, 14,56% de rendimiento, 98,94% de pureza) (Pico 2.(1S)-2,2-difluorociclopropil]fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina) como sólido: R<sub>t</sub> = 3,30 min en SFC) como sólido.

Compuesto 151 (pico 1): RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,60 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 1,98 - 1,88 ( m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,12 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1, encontrado 341,0.

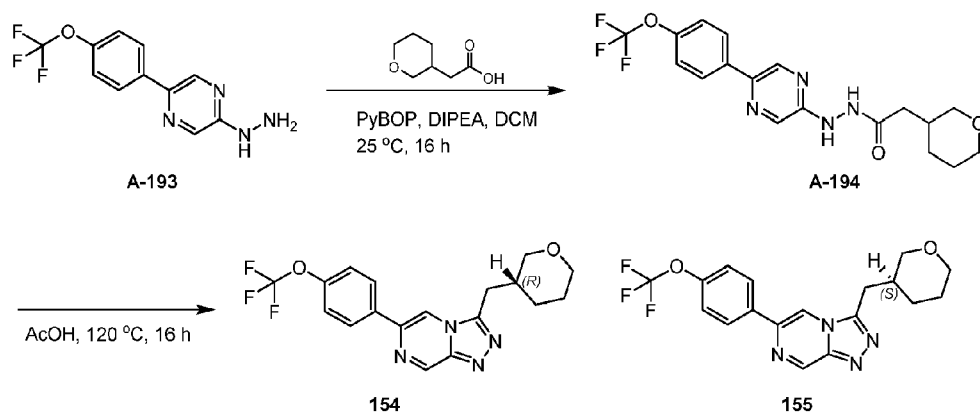
Compuesto 152 (pico 2): RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,60 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 2,89 - 2,79 (m, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,77 - 1,67 ( m, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,13 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 341,1, encontrado 341,0.

**Ejemplo 139: Síntesis del Compuesto 153 (proporcionado con fines de referencia)**

A una disolución de 5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]hidracina (2 g, 7,40 mmol) en THF (20 mL) se añadió trimetoximetano (3,93 g, 37,01 mmol) y TFA (0,55 mL, 7,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del THF y se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto (1600 mg, 5,71 mmol) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 9,54 (d, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 7,54 (d, 2H).

Una mezcla de 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (1 g, 3,57 mmol) y NCS (619,50 mg, 4,64 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 75 °C durante 1 hora. Tras enfriar a t.r., la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 10% a 30%) para dar el producto (105 mg, 0,33 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,57 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,30 (d, 2H), 7,53 (d, 2H).

Se añadió una solución de 3-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (60 mg, 0,19 mmol) en DMF (1 mL) a N-metilmetanamina (1 mL, 0,19 mmol, 33% en H<sub>2</sub>O). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar a t.r., la mezcla se concentró, el residuo se diluyó con EtOAc (15 mL) y NH<sub>4</sub>Cl (15 mL), después se extrajo con EtOAc (15 mL x 2). Luego, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 µm) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 47-57 % B durante 6 minutos) para dar el producto (7,29 mg, 22,60 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,50 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,21 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 3,11 (s, 6H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,18 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O[M+H]<sup>+</sup> 324,1, encontrado 324,0.

**Ejemplo 140: Síntesis de Compuesto 154 y 155 (proporcionados con fines de referencia):**

A una mezcla de 5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]hidracina (200 mg, 0,74 mmol) y PyBOP (0,58 g, 1,11 mmol) en DCM (20 mL) se añadió el ácido 2-tetrahidropiran-3-ilacético (117,38 mg, 0,81 mmol) y DIPEA (0,39 mL, 2,22 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (80 mL) y se extrajo con DCM (80 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto bruto (460 mg, 0,70 mmol) en forma de aceite, que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación. LCMS R<sub>t</sub> = 0,84 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 60,12 %, MS ESI calc. para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 397,1, encontrado 397,3.

Una mezcla de 2-tetrahidropiran-3-il-N'-[5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]acetohidrazida (460 mg, 1,16 mmol) en ácido acético (20 mL) se agitó a 120 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se diluyó con EtOAc (10 mL), se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sat. hasta pH = 8 - 9 y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC (Waters Xbridge 150 mm × 25 mm, 5 μm, A = H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 40-70% B durante 6 minutos) para dar el producto (90 mg, 0,24 mmol) como sólido. El producto se analizó por SFC y mostró dos picos (Pico1 Rt = 3,67 min, Pico2 Rt = 4,25 min).

- 5 Procedimiento: Columna: Chiralcel OJ-H 150 mm × 4,6 mm D.I., 5 μm, Fase móvil: A: CO<sub>2</sub> B: etanol (0,05% DEA), Gradiente: mantener 5% durante 0,5 min, luego de 5% a 40% de B en 3,5 min y mantener 40% durante 2,5 min, luego 5% de B durante 1,5 min, Velocidad de flujo: 3mL/min Temp. columna: 40 °C.

- El producto se separó por SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm × 30 mm, 5 μm); A = CO<sub>2</sub> y B = EtOH (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); 35 °C; 60 mL/min; 40% B; 9 min de ejecución; 14 inyecciones, Rt del pico 1 = 4,80 min, Rt del pico 2 = 7,10 min) para dar el producto de 3-[[[(3R)-tetrahidropiran-3-il]metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (44,32 mg, 0,12 mmol) (Pico 1, Rt = 3,67 min en SFC) como sólido y 3-[[[(3S)-tetrahidropiran-3-il]metil]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (32,91 mg, 86,6 μmol) (Pico 2, Rt = 4,25 min en SFC) como sólido.

Nota: los enantiómeros se asignaron al azar.

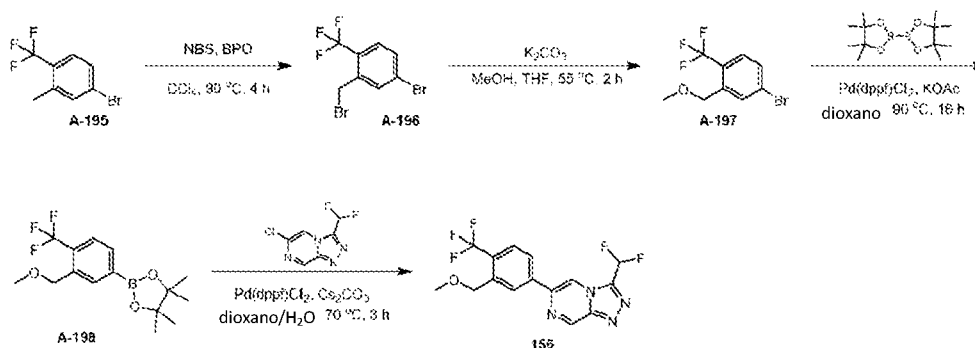
- 15 Compuesto 154 (pico 1): RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> = 9,35 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 3,14 - 3,01 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,60 - 1,52 (m, 1H), 1,48 - 1,38 (m, 1H), 1,34 - 1,24 (m, 1H).

LCMS R<sub>t</sub> = 1,10 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379,1, encontrado 379,1.

- 20 Compuesto 155 (pico 2): RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> = 9,37 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,60 - 1,52 (m, 1H), 1,49 - 1,38 (m, 1H), 1,35 - 1,24 (m, 1H).

LCMS R<sub>t</sub> = 1,10 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379,1, encontrado 379,0.

#### Ejemplo 141: Síntesis del Compuesto 156 (proporcionado con fines de referencia)



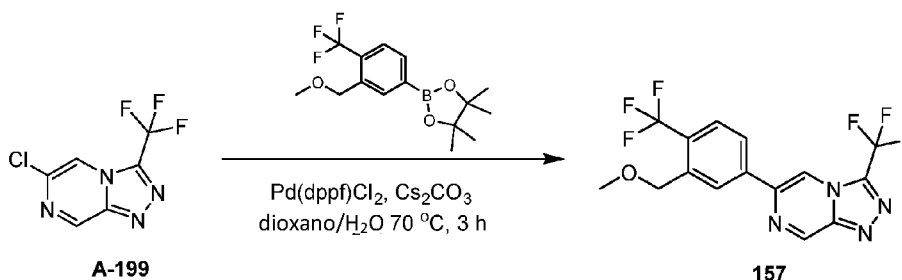
- 25 Una mezcla de 4-bromo-2-metil-1-(trifluorometil)benceno (3 g, 12,55 mmol), NBS (2,23 g, 12,55 mmol) y BPO (152,01 mg, 0,63 mmol) en tetracloruro de carbono (40 mL) se agitó a 90 °C durante 4 horas. Tras enfriar a 0 °C, la mezcla se filtró a través de Celite y se eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL × 2). El filtrado se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash (PE) para dar el producto (3400 mg, 10,69 mmol) como aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 7,76 (s, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 4,58 (s, 2H).

- 30 Una mezcla de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,61 g, 18,87 mmol) y 4-bromo-2-(bromometil)-1-(trifluorometil)benceno (3 g, 9,44 mmol) en THF (60 mL) y metanol (60 mL) se agitó a 55 °C durante 2 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (PE) para dar el producto (1500 mg, 5,57 mmol) como aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 7,87 (s, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,48 (s, 3H).

- 35 Una mezcla de 4-bromo-2-(metoximetil)-1-(trifluorometil)benceno (1500 mg, 5,57 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4247,12 mg, 16,72 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (815,84 mg, 1,11 mmol) y KOAc (1094,25 mg, 11,15 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 2%) para dar el producto (800 mg, 2,5307 mmol) en forma de aceite. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).

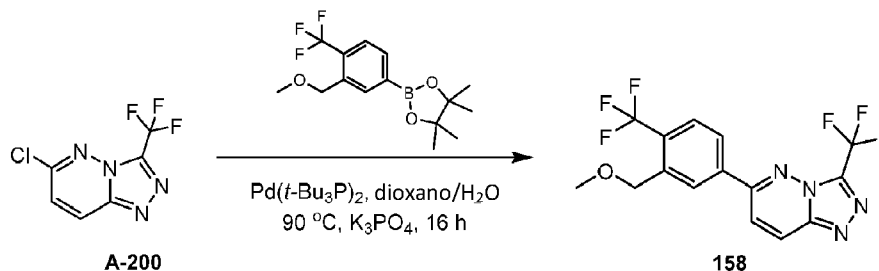
Una mezcla de 2-[3-(metoximetil)-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (154,54 mg, 0,49 mmol), 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (100 mg, 0,49 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (71,54 mg, 0,10 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (318,54 mg, 0,98 mmol) en agua (0,50 mL) y 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a 70 °C durante 3 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a t.r., la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (5 mL × 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (10 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC [Waters Xbridge (150 mm × 25 mm, 5 µm) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) y B = CH<sub>3</sub>CN; 47-77 %B en 7 minutos] para dar el producto (35,94 mg, 0,10 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,72 (d, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,26 (br d, 1H), 8,03 - 7,73 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,42 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,09 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 359,1, encontrado 359,0.

**Ejemplo 142: Síntesis del Compuesto 157 (proporcionado con fines de referencia)**



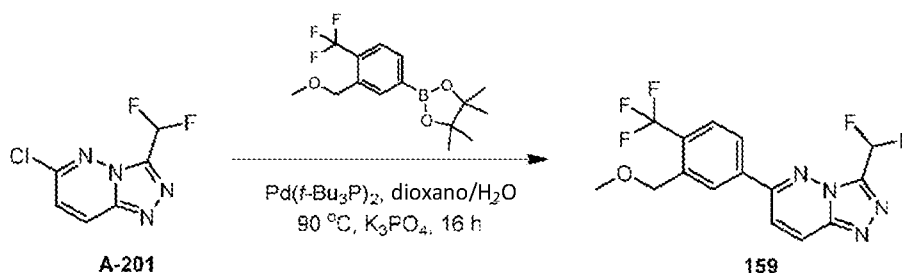
Una mezcla de 2-[3-(metoximetil)-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (142,04 mg, 0,45 mmol), 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (100 mg, 0,45 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (65,75 mg, 0,09 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (292,77 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 70 °C durante 3 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (5 mL × 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (10 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC [Waters Xbridge (150 mm × 25 mm, 5 µm) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) y B = CH<sub>3</sub>CN; 50-80 %B durante 7 minutos] para dar el producto (48,22 mg, 0,12 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,63 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,55 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,14 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 98,25 %, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 377,1, encontrado 377,0.

**Ejemplo 143: Síntesis del Compuesto 158 (proporcionado con fines de referencia)**



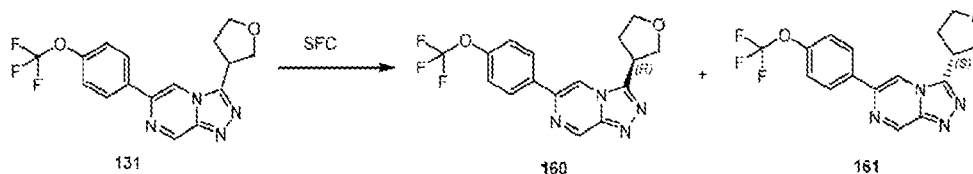
Una mezcla de 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (100 mg, 0,45 mmol), 2-[3-(metoximetil)-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (142,04 mg, 0,45 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (45,92 mg, 0,09 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (190,78 mg, 0,90 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (5 mL × 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (10 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC [Xtimate C18 (150 mm × 25 mm, 5 µm) A = H<sub>2</sub>O (0,04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 43-73 %B en 8,5 minutos] para dar el producto (64,83 mg, 0,17 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,36 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,55 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,16 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 377,1, encontrado 377,1.

**Ejemplo 144: Síntesis del Compuesto 159 (proporcionado con fines de referencia)**



Una mezcla de 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (100 mg, 0,49 mmol), 2-[3-(metoximetil)-4-(trifluorometil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (154,54 mg, 0,49 mmol), Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (49,97 mg, 0,10 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (207,57 mg, 0,98 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,50 mL) se sentó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (5 mL × 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (10 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC [Xtimate C18 (150 mm × 25 mm, 5 μm) A = H<sub>2</sub>O (0,04% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O+10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 35-65 %B en 8,5 minutos] para dar el producto (58,03 mg, 0,16 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,67 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (br d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,42 (s, 3H). LCMS Rt = 1,09 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 359,1, encontrado 359,0.

#### Ejemplo 145: Síntesis de compuestos 160 y 161 (proporcionados con fines de referencia):



El producto de 3-tetrahidrofurano-3-il-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (110 mg, 0,31 mmol) se analizó por medio de SFC que mostró dos picos (Pico 1: Rt = 3,96 min, Pico 2: Rt = 5,29 min).

(Procedimiento: Columna: Chiralpak AD-3, 150 x 4,6 mm de diámetro interior, 3 μm; Fase móvil: 40% de EtOH (0,05% DEA) en CO<sub>2</sub>, Caudal: 2.5 mL/min Temperatura de la columna: 35 °C)

El producto fue purificado por SFC (YMC CHIRAL (250 mm×30 mm I.D., 5μm); A = CO<sub>2</sub> y B = EtOH(0. 1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); 38 °C; 60 mL/min; 35% B; 8 min de carrera; 7 inyecciones, Rt del pico 1 = 3,9 min, Rt del pico 2 = 6,4 min) para dar el producto de 3-[(3R)-tetrahidrofurano-3-il]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (26,81 mg, 0,08 mmol) (Pico 1, Rt = 3,96 min en SFC) como sólido, y 3-[(3S)-tetrahidrofurano-3-il]-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (39,04 mg, 0,11 mmol) (Pico 2: Rt = 5,29 min en SFC) como sólido.

Nota: los enantiómeros se asignaron al azar.

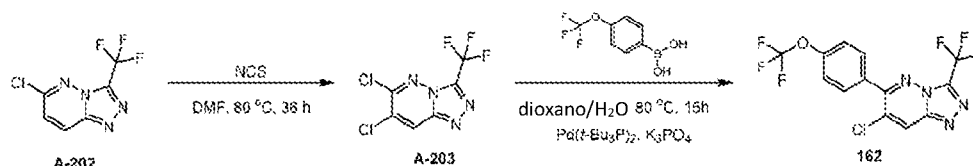
Compuesto 160 (pico 1): RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,42 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 4,31 - 4,23 (m, 3H), 4,14 - 3,95 (m, 2H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 2,51 - 2,35 (m, 1H).

LCMS Rt = 1,05 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 351,1, encontrado 351,0.

Compuesto 161 (pico 2): RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,43 (día, 1H), 8,36 (día, 1H), 8,07 - 7,90 (m, 2H), 7,38 (día, 2H), 4,33 - 4,22 (m, 3H), 4,15 - 3,97 (m, 2H), 2,67 - 2,54 (m, 1H), 2,51 - 2,32 (m, 1H).

LCMS Rt = 1.06 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 351.1, encontrado 351.0.

#### Ejemplo 146: Síntesis del Compuesto 162 (proporcionado con fines de referencia)

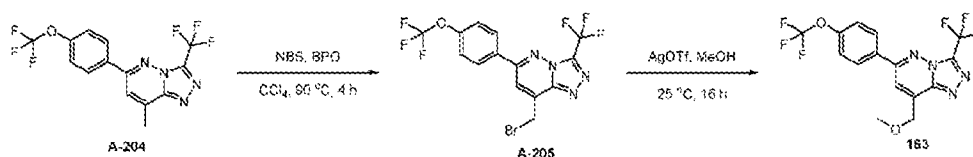


A una mezcla de 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (3 g, 13,48 mmol) en DMF (45 mL) se añadió NCS (14,4 g, 107,84 mmol), después la mezcla se agitó a 80 °C durante 36 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 mL × 2).

2) y salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 10% a 20%) para dar el producto (480 mg, 1,83 mmol) como sólido. LCMS  $R_t$  = 0,72 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 98,13%, MS ESI calculado para  $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  257,0, encontrado 256,9.

- 5 Una mezcla de 6,7-dicloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (200 mg, 0,78 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (144,23 mg, 0,70 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (330,43 mg, 1,56 mmol) y  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (59,66 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (1,5 mL) se agitó a 80 °C bajo  $\text{N}_2$  durante 16 horas para dar una suspensión. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml x 2), salmuera (15 ml x 2), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 1:1) para dar el producto (43,58 mg, 112,9  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,39 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,42 (d, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,19 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100,00%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClF}_6\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  383,0, encontrado 383,0.

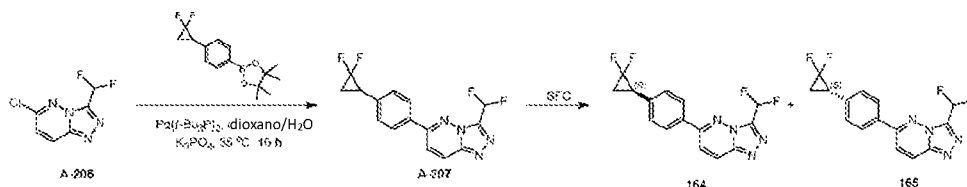
15 **Ejemplo 147: Síntesis del Compuesto 163 (proporcionado con fines de referencia)**



- 20 A una mezcla de 8-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (420 mg, 1,16 mmol) en tetracloruro de carbono (10 mL) se añadió NBS (309,55 mg, 1,74 mmol) y BPO (280,86 mg, 1,16 mmol), después la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 2:1) para dar el producto impuro (160 mg, 0,33 mmol) como sólido. LCMS  $R_t$  = 0,89 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 92,18%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrF}_6\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}+2]^+$  443,0, encontrado 442,8.

- 25 La mezcla de 8-(bromometil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (65 mg, 0,15 mmol) y AgOTf (567,9 mg, 2,21 mmol) en metanol (6 mL) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, se eluyó con EtOAc (10 mL x 2), la fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. (20 mL), agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 2:1) para dar el producto (40,89 mg, 104,2  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,12 (d, 2H), 7,86 (t, 1H), 7,42 (d, 2H), 5,08 (d, 2H), 3,66 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,32 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100 %, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  393,1, encontrado 392,9.

**Ejemplo 148: Síntesis de compuestos 164 y 165 (proporcionados con fines de referencia):**



- 35 Una mezcla de 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (200 mg, 0,98 mmol), 2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (328,65 mg, 1,17 mmol),  $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$  (74,95 mg, 0,15 mmol) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (415,13 mg, 1,96 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,4 mL) se agitó a 85 °C durante 16 horas bajo  $\text{N}_2$ . Después de enfriar a t.r., la mezcla se concentró y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 35% a 70% a 100%) para dar el producto (90 mg, 0,27 mmol) como sólido. El producto se analizó por SFC, y mostró dos picos (Pico 1:  $R_t$  = 7,65 min, Pico 2:  $R_t$  = 8,6 min).

Procedimiento: Chiralcel AD-3 150 x 4,6 mm de diámetro interior, 3  $\mu\text{m}$ , fase móvil: A:  $\text{CO}_2$  B: metanol (0,05% DEA), Caudal: 2.5 mL/min Temperatura de la columna: 35 °C.

LCMS  $R_t$  = 1.07 min en 2.0 min cromatografía, 10-80AB, pureza 95.93%, MS ESI calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  323.1, encontrado 323.0.

- 45 El producto se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{CO}_2$  y B =  $\text{MeOH}$  (0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ); 38 °C; 50 mL/min; 30% B; 10 min de carrera; 24 inyecciones,  $R_t$  del pico 1 = 7,65 min,  $R_t$  del pico 2 = 8,6 min) para dar 6-[4-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]fenil]-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (22,39 mg, 0,07

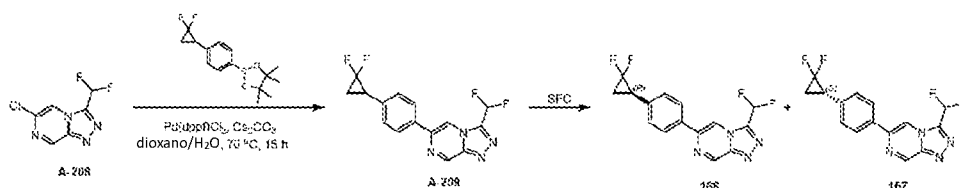
mmol) (Pico 1,  $R_t = 3.90$  min en SFC) como sólido y 6-[4-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]fenil]-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (29,99 mg, 0,09 mmol) (Pico 2:  $R_t = 4,17$  min en SFC) como sólido.

Nota: los enantiómeros se asignaron al azar.

5 Compuesto 164 (pico 1): RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_H = 8,60$  (d, 1H), 8,20 - 8,07 (m, 3H), 7,78 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 1H), 2,21 - 1,96 (m, 2H). LCMS  $R_t = 1,07$  min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  323,1, encontrado 322,9.

Compound 165 (pico 2): RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_H = 8,61$  (d, 1H), 8,19 - 8,06 (m, 3H), 7,78 (t, 1H), 7,53 (d, 2H), 3,23 - 3,08 (m, 1H), 2,18 - 2,00 (m, 2H). LCMS  $R_t = 1,06$  min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  323,1, encontrado 323,0.

#### 10 **Ejemplo 149: Síntesis de compuestos 166 y 167 (proporcionados con fines de referencia):**



15 Una mezcla de 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (200 mg, 0,98 mmol), 2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (301,26 mg, 1,08 mmol), Pd(dppf)  $\text{Cl}_2$  (107,31 mg, 0,15 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (637,07 mg, 1,96 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,4 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas bajo  $\text{N}_2$ . Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm  $\times$  25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 35 - 75% B durante 7 minutos) para dar el producto (90 mg, 0,28 mmol) como sólido, que se confirmó por LCMS. El producto se analizó por SFC, y mostró dos picos (Pico 1:  $R_t = 3,35$  min, Pico 2:  $R_t = 3,73$  min).

Procedimiento: Chiralcel AD-3 250  $\times$  30 mm de diámetro interior, 5  $\mu\text{m}$ , fase móvil: A:  $\text{CO}_2$  B: etanol (0,05% DEA), Caudal: 2.5 mL/min Temperatura de la columna: 35 °C.

LCMS  $R_t = 0.78$  min en 1.5 min cromatografía, 5-95AB, pureza 100%, MS ESI calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  323.1, encontrado 322.9.

25 El producto se separó por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm  $\times$  30 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); A =  $\text{CO}_2$  y B = EtOH(0,1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ); 38 °C; 50 mL/min; 25% B; 11 min de ejecución; 13 inyecciones,  $R_t$  del pico 1 = 7,7 min,  $R_t$  del pico 2 = 9.28 min) para dar 6-[4-[(1R)-2,2-difluorociclopropil]fenil]-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (21,72 mg, 0,07 mmol,) (Pico 1,  $R_t = 3.35$  min en SFC) como sólido y 6-[4-[(1S)-2,2-difluorociclopropil]fenil]-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (23,15 mg, 0,07 mmol) (Pico 2:  $R_t = 3,73$  min en SFC) como sólido.

30 Nota: los enantiómeros se asignaron al azar.

Compuesto 166 (pico 1): RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$  de 400 MHz)  $\delta_H = 9,66$  (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 3,17 - 3,04 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 2H). LCMS  $R_t = 1,07$  min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  323,1, encontrado 322,9.

35 Compuesto 167 (pico 2): RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$  de 400 MHz)  $\delta_H = 9,67$  (d, 1H), 9,16 (d, 1H), 8,10 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 3,18 - 3,02 (m, 1H), 2,12 - 1,98 (m, 2H). LCMS  $R_t = 1,08$  min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  323,1, encontrado 322,9.

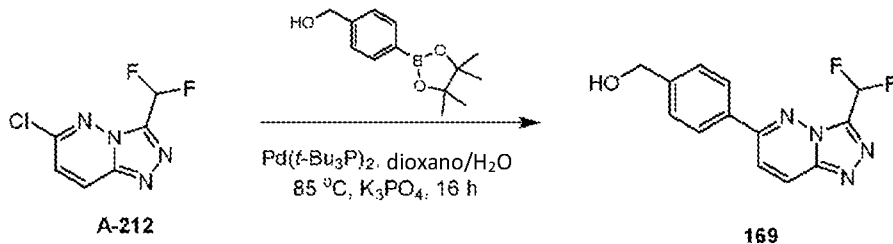
#### **Ejemplo 150: Síntesis de Compuestos 168 (proporcionados con fines de referencia):**



40 Una mezcla de 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (200 mg, 0,57 mmol) y NCS (92,04 mg, 0,69 mmol) en DMF (2 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) y se extrajo con EtOAc (15 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 10% a 30%) para dar el producto (97 mg, 0,25 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_H = 9,15$  (s, 1H), 8,32 - 8,22 (m, 2H), 7,56 (d, 2H).

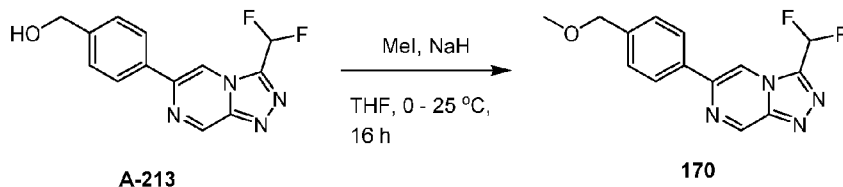
Una mezcla de 8-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (150 mg, 0,39 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (54,13 mg, 0,43 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (57,37 mg, 0,08 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (255,43 mg, 0,78 mmol) en 1,4-Dioxano (3 mL) y Agua (0,3 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 20% a 50% ) para dar el producto (17,42 mg, 0,05 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 8,94 (s, 1H), 8,29 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 2,98 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,21 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 99,05%, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 363,1, encontrado 363,0.

#### Ejemplo 151: Síntesis de Compuestos 169 (proporcionados con fines de referencia):



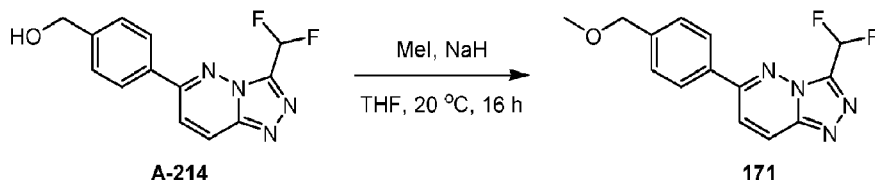
A una mezcla de 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (200 mg, 0,98 mmol), [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanol (686,64 mg, 2,93 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (415,13 mg, 1,96 mmol) y Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (99,93 mg, 0,2 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,4 mL) se agitó a 85 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC (Kromasil (150 mm × 25 mm, 5 μm) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 13 - 43% B durante 8 minutos) para dar el producto (21,79 mg, 0,08 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,59 (d, 1H), 8,18 - 8,07 (m, 3H), 7,77 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 5,39 (t, 1H), 4,61 (d, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,07 min en cromatografía de 2 min, 0-60AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O[M+H]<sup>+</sup> 277,1, encontrado 276,9.

#### Ejemplo 152: Síntesis de Compuestos 170 (proporcionados con fines de referencia):



A una mezcla de [4-[3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il]fenil]metanol (100 mg, 0,36 mmol) en THF (2 mL) se añadió NaH (17,38 mg, 0,43 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min. Después se añadió yodometano (154,15 mg, 1,09 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm × 25 mm, 5 μm), A = H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 30-60% B durante 6 minutos) para dar el producto (27,6 mg, 95,1 μmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> = 9,60 (d, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,31 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 0,96 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 291,1, encontrado 290,9.

#### Ejemplo 153: Síntesis de Compuestos 171 (proporcionados con fines de referencia):

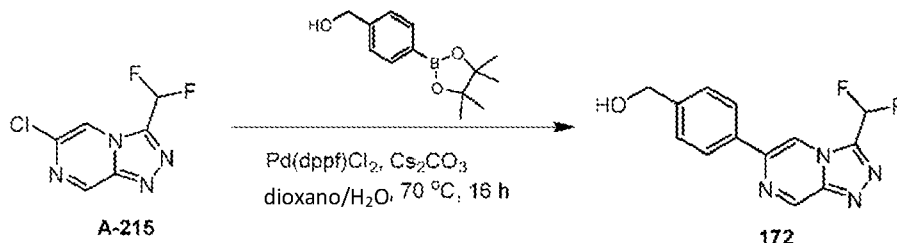


Una mezcla de [4-[3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]fenil]metanol (50 mg, 0,18 mmol), NaH (14,48 mg, 0,36 mmol) y MeI (102,77 mg, 0,72 mmol) en THF (2 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por prep-HPLC (Kromasil (150 mm × 25 mm, 5 μm) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 30 - 60% B durante 7 minutos) para dar el producto (3,54 mg, 10 μmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> = 8,53 (d, 1H), 8,13 - 8,07 (m,



3H), 7,74 (t, 1H), 7,54 (d, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,32 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 0,98 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $C_{14}H_{13}F_2N_4O[M+H]^+$  291,1, encontrado 290,9.

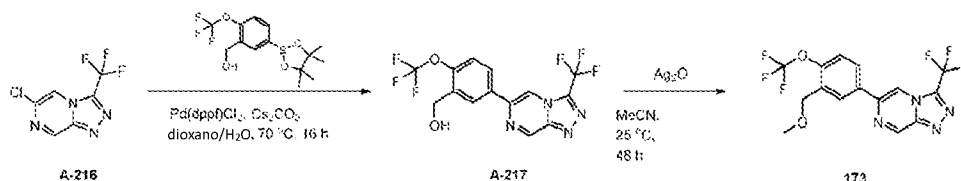
**Ejemplo 154: Síntesis de Compuestos 172 (proporcionados con fines de referencia):**



- 5 Una mezcla de 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (300 mg, 1,47 mmol), [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanol (1.03 g, 4,40 mmol),  $Cs_2CO_3$  (955,61 mg, 2,93 mmol) y  $Pd(dppf)Cl_2$  (160,96 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (0,50 mL) se agitó a 70 °C bajo  $N_2$ . La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó en EtOAc (20 ml), se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 30% a 80%) para dar el producto (~330 mg).

El producto impuro (100 mg) se purificó por Prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5  $\mu$ m) A =  $H_2O$  (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 20-40% B durante 6 minutos) para dar el producto (29,12 mg, 0,11 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$  a 400 MHz)  $\delta_H$  = 9,66 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,49 (d, 2H), 5,31 (t, 1H), 4,58 (d, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,04 min en cromatografía de 2,0 min, 0-60AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $C_{13}H_{11}F_2N_4O[M+H]^+$  277,1, encontrado 276,9.

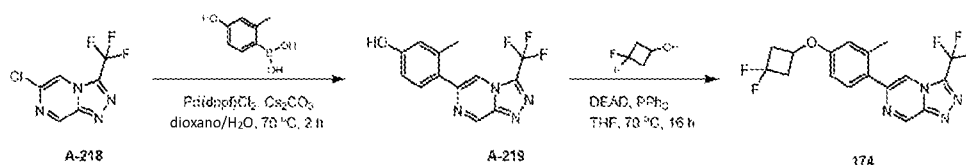
**Ejemplo 155: Síntesis del Compuesto 173 (proporcionado con fines de referencia)**



- 20 Una mezcla de 6-chloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (150 mg, 0,67 mmol), [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metanol (32159 mg, 1,01 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (73,97 mg, 0,10 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (439,16 mg, 1,35 mmol) en 1,4-dioxano (12 mL) y agua (2 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a t.r., se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL). El filtrado se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 50%) para dar el producto (70 mg, 0,19 mmol) como sólido. RMN  $^1H$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_H$  = 9,79 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,52 (t, 1H), 4,65 (d, 2H).

A una mezcla de [2-(trifluorometoxi)-5-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il]fenil]metanol (70 mg, 0,19 mmol) en MeCN (2 mL) se añadió  $Ag_2O$  (214,44 mg, 0,93 mmol), seguido de yodometano (131,35 mg, 0,93 mmol), y la mezcla se mantuvo al abrigo de la luz y se agitó a 25 °C durante 48 horas. La mezcla se diluyó con MeCN (10 mL), se filtró a través de Celite, se eluyó con MeCN (20 mL) y el filtrado se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5  $\mu$ m), A =  $H_2O$  (10 mM  $NH_4HCO_3$ ) y B =  $CH_3CN$ ; 48-68% B en 7 minutos) para dar el producto (12 mg, 30,6  $\mu$ mol) como sólido. RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$  a 400 MHz)  $\delta_H$  = (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,38 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,16 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100 %, MS ESI calc. para  $C_{15}H_{11}F_6N_4O_2[M+H]^+$  393,1, encontrado 393,0.

**Ejemplo 156: Síntesis de Compuestos 174 (proporcionados con fines de referencia):**

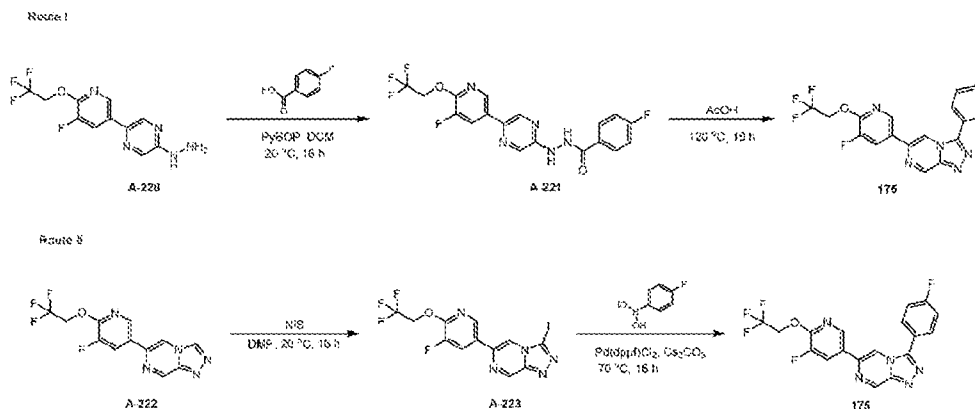


- 35 Una mezcla de 6-chloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (200 mg, 0,9 mmol), (4-hidroxi-2-metil-fenil)ácido borónico (204,83 mg, 1,35 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (98,63 mg, 0,13 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (585,55 mg, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,4 mL) se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró con gel de sílice, se eluyó con EtOAc (20 mL) y se concentró para dar el producto bruto. El

producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 40% a 60%) para dar el producto (150 mg, 0,51 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,75 - 9,60 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,81 - 6,68 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

A una mezcla de 3-metil-4-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il]fenol (80 mg, 0,27 mmol), 3,3-difluorociclobutanol (88,17 mg, 0,82 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (142,64 mg, 0,54 mmol) en THF (2 mL) se añadió DEAD (94,7 mg, 0,54 mmol) a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. Luego la mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm × 25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) A = H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 43-73% B en 6 minutos) para dar el producto (4,22 mg, 11,0  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  = 9,57 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,84 - 6,80 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 4,78 - 4,66 (m, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 2H), 2,41 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,16 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 385,1, encontrado 385,1.

### Ejemplo 157: Síntesis de compuestos 175



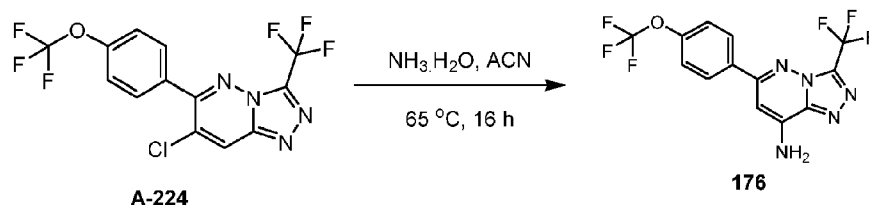
Una mezcla de 6-[5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (200 mg, 0,64 mmol) y NIS (158,03 mg, 0,7 mmol) en THF (2 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 30% a 70%) para dar el producto (105 mg, 0,24 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$  a 400 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  = 9,48 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 5,18 (q, 2H).

Una mezcla de 6-[5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]-3-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (100 mg, 0,23 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (35,05 mg, 0,25 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (148,39 mg, 0,46 mmol) en Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24,99 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se concentró, se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 30% a 60% a 100%) para dar el producto impuro (~ 35 mg). El producto impuro se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 1 : 1) para dar el producto (10 mg, 24,6  $\mu\text{mol}$ ) como sólido.

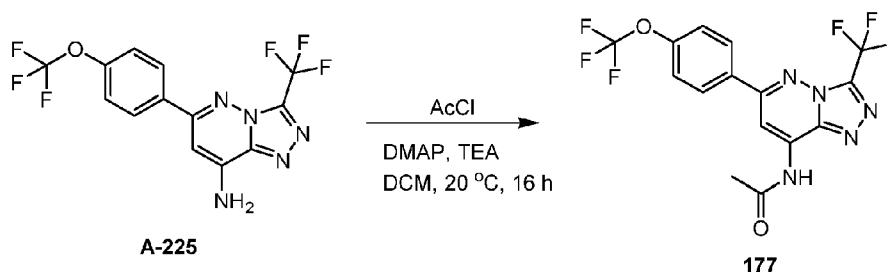
A una mezcla de ácido 4-fluorobenzoico (157,11 mg, 1,12 mmol) y PyBOP (875,27 mg, 1,68 mmol) en DCM (15 mL) se añadió [5-[5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]pirazin-2-il]hidracina (170 mg, 0,56 mmol) y DIPEA (0,49 mL, 2,8 mmol) y se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 50% a 100%) para dar el producto (155 mg, 0,09 mmol) como sólido. LCMS R<sub>t</sub> = 0,80 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 26,03 %, MS ESI calc. para C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 426,1, encontrado 426,0.

Una mezcla de 4-fluoro-N'-[5-[5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]pirazin-2-il]benzohidrazida (150 mg, 0,35 mmol) en ácido acético (15 mL) se agitó a 120 °C durante 16 h... Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró y se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (15 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por prep-HPLC (Kromasil (150 mm × 25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 47-62% B durante 7 minutos) para dar el producto (~ 5 mg, 100% de pureza) como sólido.

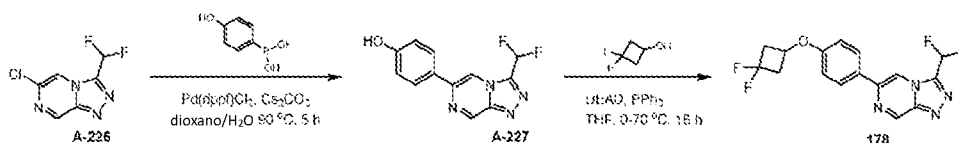
Los 2 lotes del producto descrito anteriormente se combinaron y se trituraron de DCM/haxano (0,5 mL/3 mL) para dar el producto (8,57 mg, 0,02 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,50 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,90 (dd, 2H), 7,39 (t, 2H), 4,91 (q, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,15 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 408,1, encontrado 408,0.

**Ejemplo 158: Síntesis del Compuesto 176 (proporcionado con fines de referencia)**

Una mezcla de 7-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (500 mg, 1,31 mmol) en  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (100 mL) y MeCN (40 mL) se agitó a 65 °C durante 24 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 1: 1) para dar el producto (10,26 mg, 28,2  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,11 - 7,96 (m, 4H), 7,58 (d, 2H), 6,78 (s, 1H). LCMS  $R_t$  = 1,19 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  364,1, encontrado 364,0.

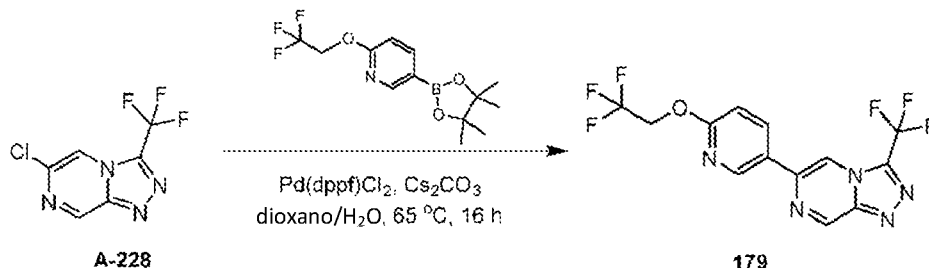
**Ejemplo 159: Síntesis de Compuestos 177 (proporcionados con fines de referencia):**

A una mezcla de 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-amina (50 mg, 0,14 mmol), DMAP (33,64 mg, 0,28 mmol) y TEA (41,79 mg, 0,41 mmol) en DCM (5 mL) se añadió cloruro de acetilo (21,61 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con agua (5 mL  $\times$  2) y salmuera (5 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 1: 1) para dar el producto (17,32 mg, 41,9  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 8,99 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 2,44 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,21 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 97,61 %, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  406,1, encontrado 406,0.

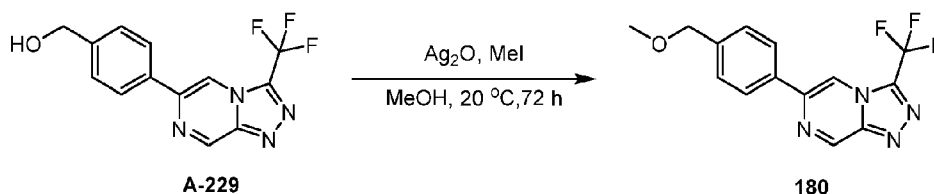
**Ejemplo 160: Síntesis de Compuestos 178 (proporcionados con fines de referencia):**

Una mezcla de 6-cloro-3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (300 mg, 1,47 mmol), ácido (4-hidroxifenil)borónico (262,97 mg, 1,91 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (214,62 mg, 0,29 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (955,61 mg, 2,93 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (3 mL) se agitó a 90 °C durante 5 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL  $\times$  2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con agua (10 mL  $\times$  2) y salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de columna de gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 100%) para dar el producto (100 mg, 0,25 mmol) como sólido. LCMS  $R_t$  = 0,65 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 65,75 %, MS ESI calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  263,1, encontrado 262,9.

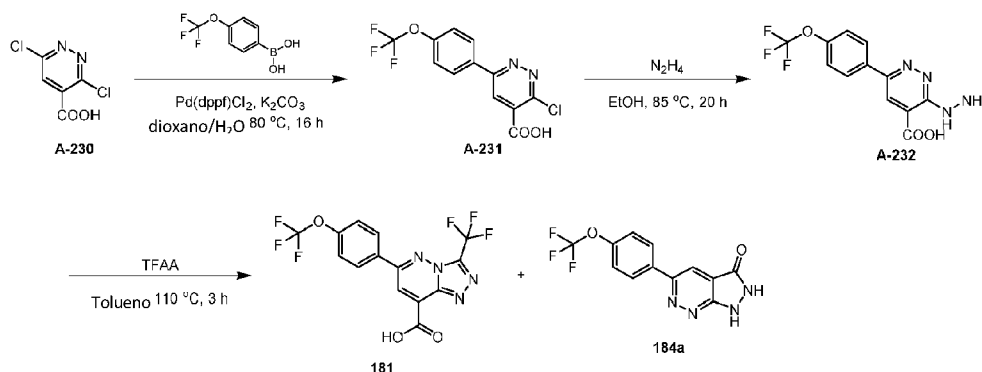
A una mezcla de 4-[3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il]fenol (100 mg, 0,38 mmol), 3,3-difluorociclobutanol (82,45 mg, 0,76 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (180,05 mg, 0,69 mmol) en THF (3 mL) se añadió DEAD (119,55 mg, 0,69 mmol) a 0 °C. A continuación, la mezcla se dejó calentar y se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después se dejó calentar la mezcla y se agitó a 70 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para obtener el producto bruto. El producto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 3: 1) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó por Prep-HPLC (Waters Xbridge 150 mm  $\times$  25 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; A =  $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) y B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 52-82% B durante 7 minutos) para dar el producto (3,2 mg, 9,1  $\mu\text{mol}$ ) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,64 (d, H), 9,07 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,84 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 4,92 - 4,81 (m, 1H), 3,32 - 3,20 (m, 2H), 2,81 - 2,68 (m, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,11 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  353,1, encontrado 353,0.

**Ejemplo 161: Síntesis del compuesto 179**

Una mezcla de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (149,8 mg, 0,49 mmol), 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (100 mg, 0,45 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (65,75 mg, 0,09 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (292,77 mg, 0,9 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (0,3 mL) se agitó a 65 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 10% a 30% a 60% a 100%) para dar el producto (23,24 mg, 0,06 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,60 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,87 (q, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,21 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O[M+H]<sup>+</sup> 364,1, encontrado 363,9.

**Ejemplo 162: Síntesis del Compuesto 180 (proporcionado con fines de referencia)**

Una mezcla de [4-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il]fenil]metanol (50 mg, 0,17 mmol), Ag<sub>2</sub>O (196,90 mg, 0,85 mmol) y CH<sub>3</sub>I (0,05 mL, 0,85 mmol) en MeCN (3 mL) se mantuvo fuera de la luz y se agitó a 20 °C durante 72 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se eluyó con EtOAc (15 mL × 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (15 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 2 : 1) para dar el producto (18,97 mg, 0,06 mmol). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,60 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,46 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,02 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O[M+H]<sup>+</sup> 309,1, encontrado 308,9.

**Ejemplo 163: Síntesis del Compuesto 181 (proporcionado con fines de referencia)**

Una mezcla de ácido 3,6-dicloropiridazina-4-carboxílico (2 g, 10,36 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (1,99 g, 9,67 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (758,28 mg, 1,04 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,86 g, 20,73 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) y agua (10 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas bajo N<sub>2</sub>. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se acidificó con HCl 1 N hasta pH ~ 2. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (3300 mg, 3,46 mmol) como sólido. El producto bruto se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. LCMS R<sub>t</sub> = 0,79 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 33,38%, MS ESI calc. para C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 319,0, encontrado 318,9.

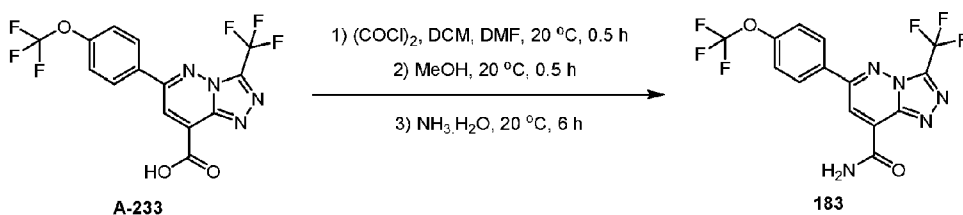
A una mezcla de y ácido 3-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridazina-4-carboxílico (3,3 g, 4,77 mmol) en etanol (50 mL) se añadió hidracina (3,06 g, 95,32 mmol), después la mezcla se agitó a 85 °C durante 20 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el producto bruto (3000 mg, 9,55 mmol) como sólido, que se utilizó directamente sin más purificación. LCMS Rt = 0,68 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 28,33%, MS ESI calc. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 315,1, encontrado 314,9.

A una mezcla de ácido 3-hidrazino-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]piridazina-4-carboxílico (3 g, 9,55 mmol) en tolueno (30 mL) se añadió TFAA (4,01 g, 19,09 mmol), después la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se vertió en agua (50 mL), se basificó con NaOH (sólido) hasta pH= 9 y se lavó con EtOAc (50 mL x 2). La capa acuosa se acidificó con solución de HCl 1N hasta pH = 2, después la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 50% a 100%) para dar el producto impuro, que se trituró con EtOAc (5 mL) para dar el subproducto 5-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-dihidropirazolo[3,4-c]piridazin-3-ona (75,11 mg, 0,25 mmol) como sólido.

Mientras tanto, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (MeOH en EtOAc = 0% a 5% a 10%) para dar el producto impuro, que se purificó adicionalmente por medio de prep-HPLC [Kromasil (150 mm x 25 mm, 10 µm) A = H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH) y B = CH<sub>3</sub>CN; 50-80 %B durante 8 minutos] para dar el producto, ácido 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-8-carboxílico (45,79 mg) como sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,34 - 8,17 (m, 3H), 7,62 (d, 2H). LCMS Rt = 1,14 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100 %, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 393,0, encontrado 393,0.

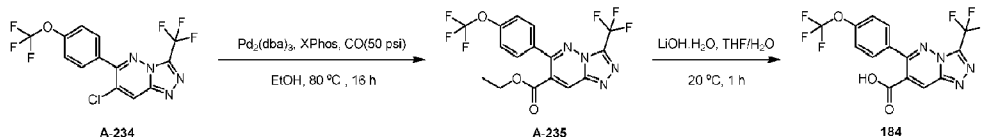
#### Ejemplo 164: Síntesis del Compuesto 183 (proporcionado con fines de referencia)



A una mezcla de ácido 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-8-carboxílico (25 mg, 0,06 mmol) en DCM (5 mL) se añadió (COCl)<sub>2</sub> (16,18 mg, 0,13 mmol) y DMF (2,33 mg, 0,03 mmol), después la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. A la mezcla se le añadió metanol (1 ml), después la mezcla se agitó a 20°C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró. A NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O (10 ml) se le añadió la solución del residuo en metanol (1 ml) a 0 °C y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se trituró con i-Pr<sub>2</sub>O/hexano (1 mL/2 mL) y se secó en estufa para dar el producto (14,17 mg, 36,2 µmol) como sólido.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,04 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,27 (s, 1H). LCMS Rt = 1,17 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100 %, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 392,1, encontrado 392,0.

#### Ejemplo 165: Síntesis del Compuesto 184 (proporcionado con fines de referencia)

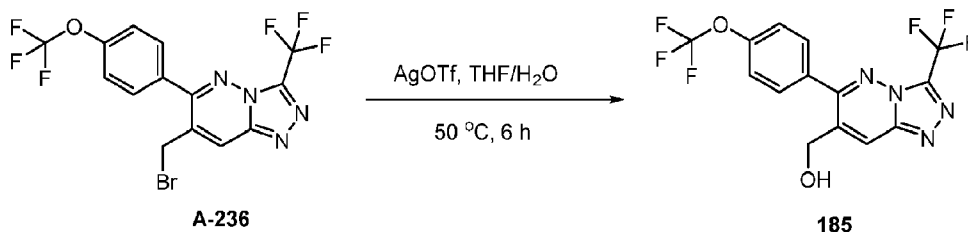


Una mezcla de 7-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (100 mg, 0,26 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (47,82 mg, 0,05 mmol), XPhos (49,79 mg, 0,10 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,11 mL, 0,78 mmol) en etanol (20 mL) se agitó a 80 °C bajo CO (50 psi) durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 15% a 30%) para dar el producto (80 mg, 164,8 µmol) como sólido. LCMS Rt = 0,87 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 86,56 %, MS ESI calc. para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 421,1, encontrado 421,0.

A una mezcla de 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-7-carboxilato de etilo (80 mg, 0,19 mmol) en THF (1 mL) y agua (1 mL) se añadió LiOH.H<sub>2</sub>O (23,96 mg, 0,57 mmol). La mezcla resultante se

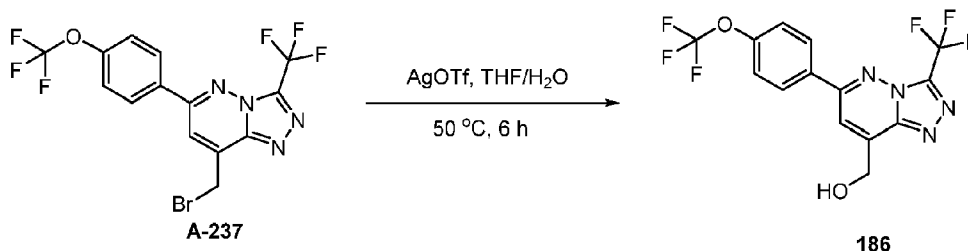
agitó a 20°C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió HCl acuoso 1 N (4 ml) para ajustar el pH = 2. Luego la mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (5 mL x 2), salmuera (5 mL x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (40 mg). El producto bruto (40 mg) se purificó por trituración de n-hexano (1 mL) e i-Pr<sub>2</sub>O (1 mL) para dar el producto (26,44 mg, 66,1 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,00 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,16 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 97,85 %, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 393,0, encontrado 392,9.

**Ejemplo 166: Síntesis del Compuesto 185 (proporcionado con fines de referencia)**



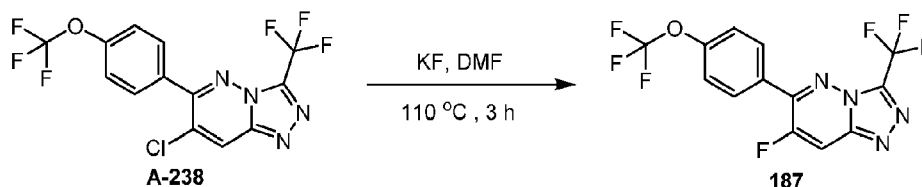
A una mezcla de 8-(bromometil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (155 mg, 0,32 mmol) en THF (15 mL) y agua (15 mL) se añadió AgOTf (1,55 g, 6,03 mmol), después la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 horas. A la mezcla se añadió NaCl acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC [Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 µm) A = H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 46-66% B en 6 minutos] para dar el producto (7,06 mg, 18,7 µmol) como sólido para dar el producto (7,06 mg, 18,7 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,55 (s, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,10 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379,1, encontrado 379,0.

**Ejemplo 167: Síntesis del Compuesto 186 (proporcionado con fines de referencia)**

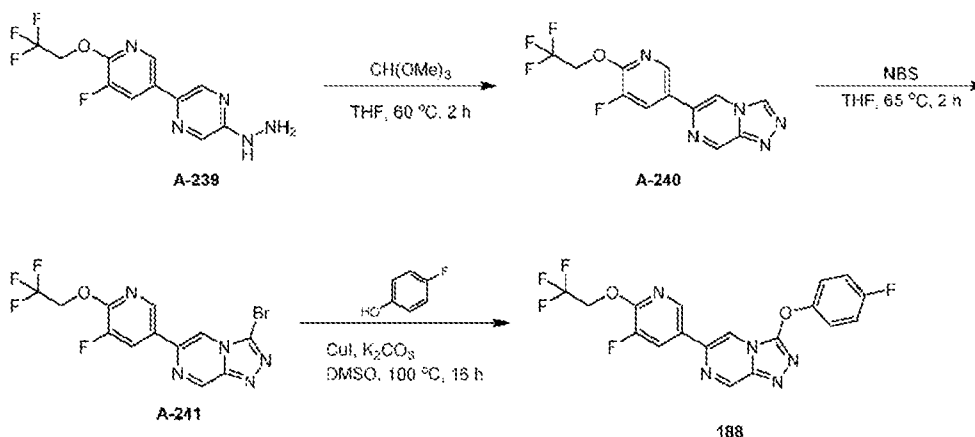


A una mezcla de 8-(bromometil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (80 mg, 0,17 mmol) en THF (15 mL) y agua (15 mL) se añadió AgOTf (800 mg, 3,11 mmol), después la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 horas. A la mezcla se añadió NaCl acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC [Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 µm) A = H<sub>2</sub>O (10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 50-70% B en 6 minutos] para dar el producto (18,67 mg, 49,2 µmol) como sólido para dar el producto (18,67 mg, 49,2 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,12 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 5,34 (d, 2H), 2,76 (t, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,14 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379,1, encontrado 379,0.

**Ejemplo 168: Síntesis del Compuesto 187 (proporcionado con fines de referencia)**



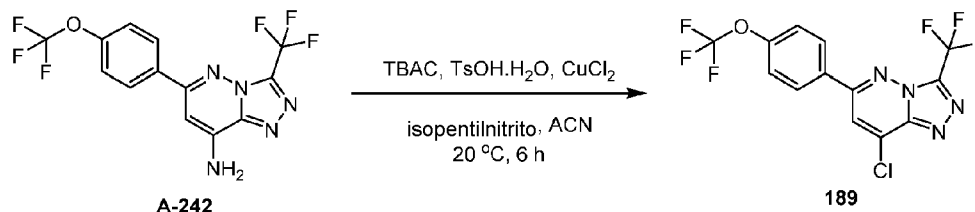
A una mezcla de 7-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (45 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 mL) se añadió KF (68,33 mg, 1,18 mmol), después la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas bajo N<sub>2</sub>. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (20 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 3:1) para dar el producto (13,64 mg, 37,1 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,83 (d, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,66 (d, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,19 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 367,0, encontrado 367,0.

**Ejemplo 169: Síntesis del compuesto 188**

A una solución de [5-[5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]pirazin-2-il]hidracina (1 g, 3,3 mmol) en THF (10 mL) se añadió trimetoximetano (1,75 g, 16,49 mmol) y TFA (0,24 mL, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la mayor parte del THF y se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto (980 mg, 3,13 mmol) en forma de un sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 9,56 (d, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 5,18 (q, 2H).

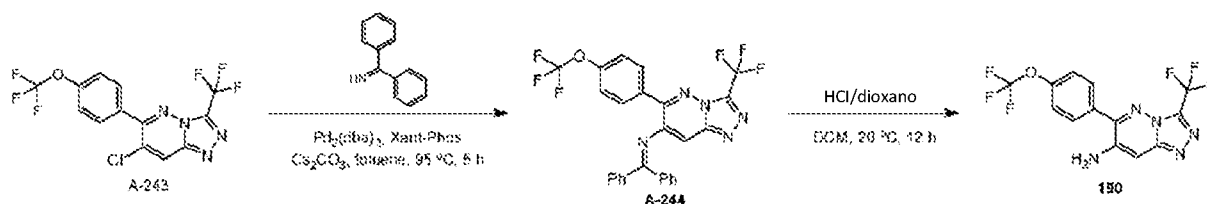
Una mezcla de 6-[5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (600 mg, 1,92 mmol) y NBS (375,04 mg, 2,11 mmol) en THF (20 mL) se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 30% a 70%) para dar el producto (280 mg, 0,71 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,55 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 5,18 (q, 2H).

Una mezcla de 3-bromo-6-[5-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-piridil]-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (100 mg, 0,26 mmol), 4-fluorofenol (42,88 mg, 0,38 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (140,99 mg, 1,02 mmol) y CuI (29,14 mg, 0,15 mmol) en DMSO (1 mL) bajo N<sub>2</sub> se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a t.r., se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de Celite y se eluyó con EtOAc (20 mL x 2), después el filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O (20 mL) y salmuera (10 mL) y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 μm), A = H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 45-75% B durante 6 minutos) para dar el producto (6,2 mg, 14,6 μmol) un sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,43 (d, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,54 (dd, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 5,17 (q, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,20 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 96,20%, MS ESI calc. para C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 424,1, encontrado 424,0.

**Ejemplo 170: Síntesis del Compuesto 189 (proporcionado con fines de referencia)**

A una mezcla de 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-8-amina (60 mg, 0,17 mmol), TBAC (137,14 mg, 0,49 mmol) y TsOH.H<sub>2</sub>O (47,14 mg, 0,25 mmol) en MeCN (6 mL) se añadió isopentilnitrito (29,14 mg, 0,25 mmol) y CuCh (4,29 mg, 0,03 mmol), después la mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 3:1) para dar el producto (7,24 mg, 18,8 μmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,06 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,44 (d, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,24 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 99,16%, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 383,0, encontrado 382,9.

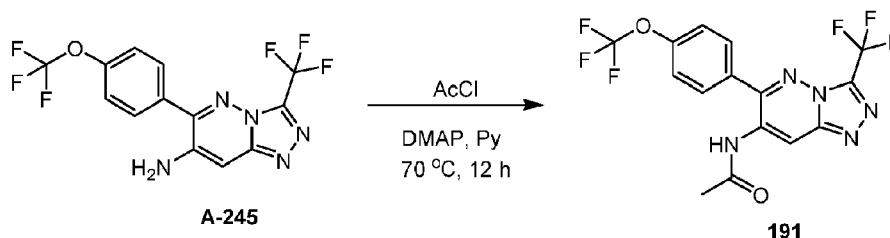
**Ejemplo 171: Síntesis del Compuesto 190 (proporcionado con fines de referencia)**



Una mezcla de 7-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (250 mg, 0,65 mmol), difenilmetaanimina (355,21 mg, 1,96 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (89,74 mg, 0,10 mmol) y XantPhos (132,31 mg, 0,23 mmol). 96 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (89,74 mg, 0,10 mmol), XantPhos (132,31 mg, 0,23 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (532,14 mg, 1,63 mmol) en tolueno (8 mL) se agitó a 95 °C durante 5 horas bajo N<sub>2</sub>. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 10% a 20%) para dar el producto (380 mg, 0,62 mmol) como sólido. LCMS Rt = 0,96 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 85,69%, MS ESI calculado para C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 528,1, encontrado 528,1.

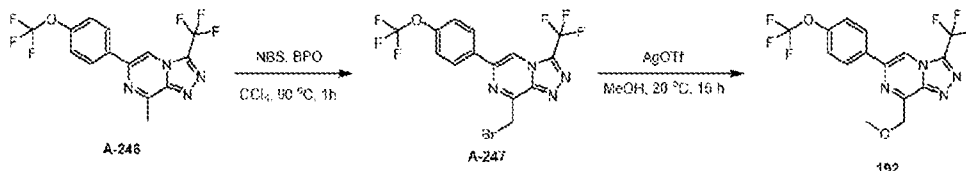
A una mezcla de 1,1-difenil-N-[6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-il]metanimina (80 mg, 0,15 mmol) en DCM (2 mL) se añadió HCl/dioxano (0,15 mL, 0,61 mmol), después la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (5 mL), se basificó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sólido) hasta pH= 8 y se extrajo con DCM (20 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 50% a 100% ) para dar el producto (38,97 mg, 107,3 μmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> a 400 MHz) δ<sub>H</sub> = 7,79 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,37 (br s, 2H). LCMS Rt = 1,18 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O[M+H]<sup>+</sup> 364,1, encontrado 364,1.

#### Ejemplo 172: Síntesis del Compuesto 191 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-7-amina (70 mg, 0,19 mmol) en piridina (1 mL) se añadió cloruro de acetilo (45,39 mg, 0,58 mmol) y DMAP (23,54 mg, 0,19 mmol), después la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el residuo. El residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 1 : 5) para dar el producto (17,05 mg, 42,1 μmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,90 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 2,05 (s, 3H). LCMS Rt = 1,13 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100 %, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 406,1, encontrado 406,0.

#### Ejemplo 173: Síntesis del Compuesto 192 (proporcionado con fines de referencia)

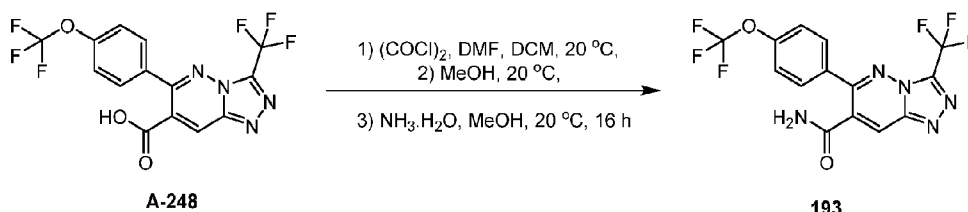


A una mezcla de 8-metil-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (120 mg, 0,33 mmol) y NBS (76,65 mg, 0,43 mmol) en tetracloruro de carbono (2 mL) se añadió BPO (80,25 mg, 0,33 mmol), después la mezcla se agitó a 90 °C bajo N<sub>2</sub> durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 5 : 1) para dar el producto impuro (45 mg, 49,9 μmol) como sólido. LCMS Rt = 0,89 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 48,87%, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H+2]<sup>+</sup> 443,0, encontrado 442,9.



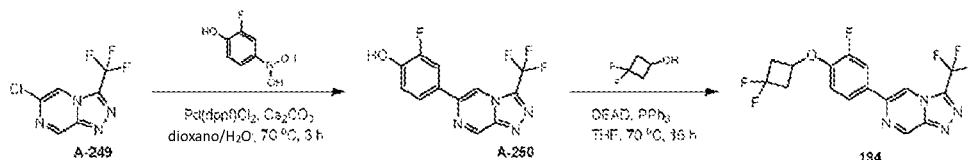
Una mezcla de 8-(bromometil)-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (40 mg, 0,08 mmol) y AgOTf (192,77 mg, 0,75 mmol) en metanol (5 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se trató con salmuera (20 ml). La fase orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EA = 3 : 1) para dar el producto (4,93 mg, 12,5 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,04 (s, 1H), 8,32 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,52 (s, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,17 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 98,51 %, MS ESI calc. para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 393,1, encontrado 393,0.

#### Ejemplo 174: Síntesis del Compuesto 193 (proporcionado con fines de referencia)



A una mezcla de ácido 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina-7-carboxílico (37 mg, 0,09 mmol) en DCM (5 mL) se añadió (COCl)<sub>2</sub> (23,95 mg, 0,19 mmol) y DMF (3,45 mg, 0,05 mmol). 06 mmol en DCM (5 mL) se añadió (COCl)<sub>2</sub> (16,18 mg, 0,13 mmol) y DMF (2,33 mg, 0,03 mmol), después la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. A la mezcla se le añadió metanol (2 ml), después la mezcla se agitó a 20°C durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar el residuo. A NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O (10 ml, 0,29 mmol) se añadió la solución del residuo en THF (2 ml) a 0 °C y después la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. A la mezcla se le añadió agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml x 2) y salmuera (10 ml x 2), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 1 : 3) para dar el producto (5,67 mg, 14,5 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,80 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,58 (d, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,14 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 392,1, encontrado 391,9.

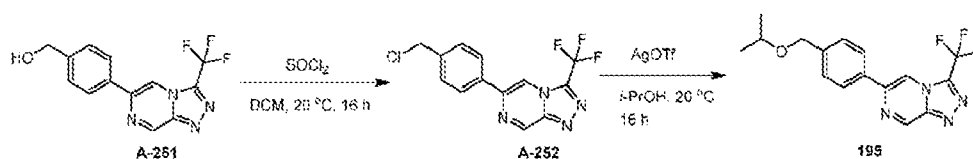
#### Ejemplo 175: Síntesis del Compuesto 194 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (150 mg, 0,67 mmol), ácido (3-fluoro-4-hidroxi-fenil)borónico (157,63 mg, 1,01 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (73,97 mg, 0,10 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (439,16 mg, 1,35 mmol) en 1,4-d-metilo.01 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (73,97 mg, 0,10 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (439,16 mg, 1,35 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y agua (0,40 mL) se agitó a 70 °C durante 3 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL), se filtró a través de gel de sílice, se eluyó con EtOAc (20 mL) y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 40%) para dar el producto (40 mg, 0,12 mmol) como sólido. LCMS R<sub>t</sub> = 0,70 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 93,52%, MS ESI calculado para C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 299,0, encontrado 298,9.

A una mezcla de 2-fluoro-4-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il]fenol (40 mg, 0,13 mmol), 3,3-difluorociclobutanol (43,5 mg, 0,40 mmol) y PPh<sub>3</sub> (63,33 mg, 0,24 mmol) en THF (3 mL) se añadió DEAD (42,05 mg, 0,24 mmol) a 0 °C. A continuación se dejó calentar la mezcla a 70 °C y se agitó durante 16 horas. Después se dejó calentar la mezcla hasta 70 °C y se agitó durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para obtener el producto bruto. El producto se purificó por medio de Prep-TLC (PE: EtOAc = 3 : 1) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó por Prep-HPLC [Xtimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 µm) A = H<sub>2</sub>O (hidróxido de amonio al 0,05%) y B = CH<sub>3</sub>CN; 43-73%B en 8 minutos] para dar el producto (1,78 mg, 4,5 µmol) como sólido para dar el producto (1,78 mg, 4,5 µmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,57 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 3,22 - 3,09 (m, 2H), 2,96 - 2,81 (m, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,18 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100,00%, MS ESI calc. para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 389,1, encontrado 389,1.

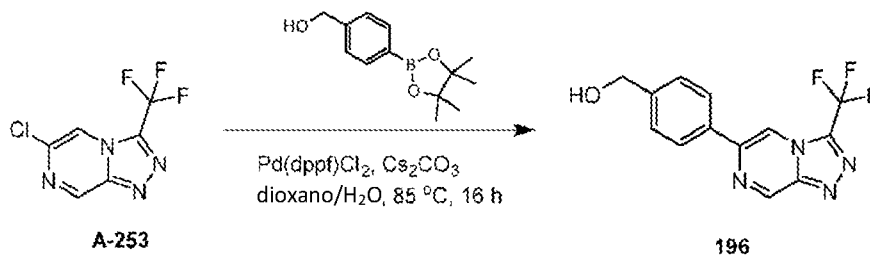
#### Ejemplo 176: Síntesis del Compuesto 195 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de 4-[3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il]fenil]metanol (50 mg, 0,17 mmol) y SOCl<sub>2</sub> (0,06 mL, 0,85 mmol) en DCM (2 mL) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se apagó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (30 mg, 0,06 mmol) en forma de aceite. El producto bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación. LCMS R<sub>t</sub> = 0,84 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 64,26%, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> 313,0, encontrado 312,9.

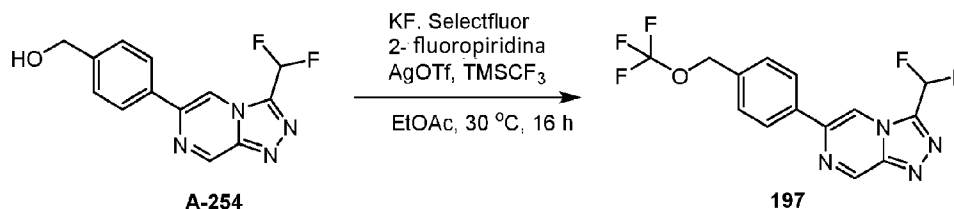
A una solución de 6-[4-(clorometil)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (50 mg, 0,16 mmol) en IPA (3 mL) se añadió AgOTf (410,87 mg, 1,60 mmol), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se eluyó con EtOAc (15 mL × 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (15 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 3:1) para dar el producto (24,73 mg, 0,07 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,60 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 1,26 (d, 6H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,22 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calculado para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 337,1, encontrado 336,9.

#### Ejemplo 177: Síntesis del Compuesto 196 (proporcionado con fines de referencia)



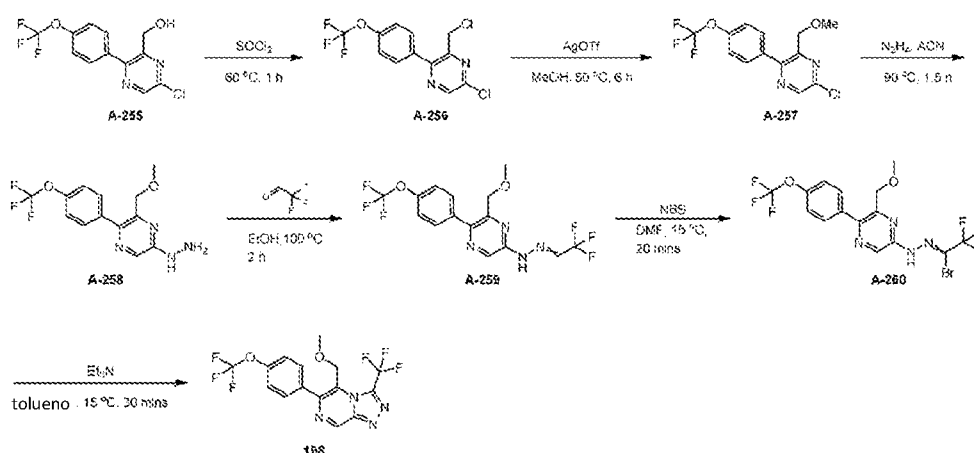
Una mezcla de 6-cloro-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (300 mg, 1,35 mmol), ácido 4-(hidroximetil)fenil]borónico (307,25 mg, 2,02 mmol), Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (147,94 mg, 0,20 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (878,32 mg, 2,7 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (1 mL) se agitó a 85 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se filtró a través de Celite y se eluyó con EtOAc (10 mL × 2). El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó con agua (10 mL × 2) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 30% a 80%) para dar un producto impuro. El producto impuro se purificó por Prep-HPLC (Waters Xbridge (150 mm × 25 mm, 5 μm), A = agua (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) y B = CH<sub>3</sub>CN; 18 - 48% B durante 6 minutos) para dar el producto (21,13 mg, 0,07 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,76 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,15 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 5,32 (t, 1H), 4,59 (d, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 0,83 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 295,1, encontrado 294,9.

#### Ejemplo 178: Síntesis del Compuesto 197 (proporcionado con fines de referencia)



A una mezcla de AgOTf (781,31 mg, 3,04 mmol), KF (235,56 mg, 4,05 mmol), Selectfluor (538,62 mg, 1,52 mmol) y 4-[3-(difluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-6-il]fenil]metanol (140 mg, 0,51 mmol) en acetato de etilo (6 mL) se añadió 2-fluoropiridina (295,23 mg, 3,04 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (432,38 mg, 3,04 mmol) bajo N<sub>2</sub>, y la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (10 mL), se filtró a través de Celite y se eluyó con EtOAc (30 mL × 2). El filtrado se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 3:1) para dar el producto (8,36 mg, 24,3 μmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,68 (d, 1H), 9,21 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,86 (t, 1H), 7,62 (d, 2H), 5,26 (s, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,19 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 345,1, encontrado 344,9.

#### Ejemplo 179: Síntesis del Compuesto 198 (proporcionado con fines de referencia)



Una mezcla de [6-cloro-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]metanol (500 mg, 1,64 mmol) y  $\text{SOCl}_2$  (5 ml) se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se vertió en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. (20 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto (600 mg, 1,86 mmol, crudo) como aceite, que se utilizó directamente sin más purificación. LCMS  $R_t$  = 0,97 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 47,74%, MS ESI calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  323,0, encontrado 323,0.

Una mezcla de 5-cloro-3-(clorometil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazina (600 mg, 1,86 mmol) y AgOTf (4771,4 mg, 18,57 mmol) en metanol (15 mL) se agitó a 50 °C durante 6 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se apagó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. (20 mL), se filtró a través de Celite y se eluyó con EtOAc (30 mL x 2). El filtrado se concentró para dar el producto bruto (700 mg, 1,41 mmol) en forma de aceite. El producto bruto se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. LCMS  $R_t$  = 0,88 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 64,30%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  319,0, encontrado 318,9.

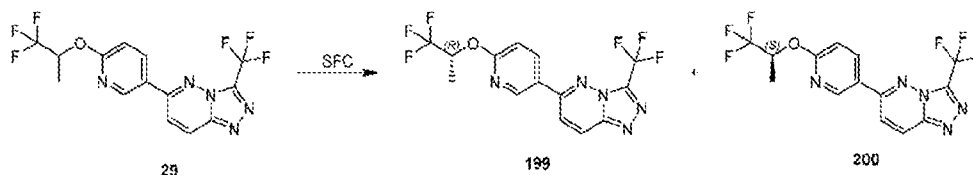
Una mezcla de 5-cloro-3-(metoximetil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazina (700 mg, 2,2 mmol) y  $\text{N}_2\text{H}_4$  (2,11 g, 65,9 mmol) en MeCN (10 mL) se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se agitó a 90 °C durante otros 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto (350 mg, 0,57 mmol, crudo) como sólido. El producto bruto se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. LCMS  $R_t$  = 0,94 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 50,92 %, MS ESI calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  315,1, encontrado 315,1.

Una mezcla de 6-(metoximetil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]hidracina (350 mg, 1,11 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetaldehído (582,23 mg, 4,45 mmol) en etanol (1 mL) se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto (400 mg, 1,01 mmol, crudo) como un aceite, que se utilizó directamente sin más purificación. LCMS  $R_t$  = 0,89 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 52,48 %, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  395,1, encontrado 395,4.

A una solución de 6-(metoximetil)-N-(2,2,2-trifluoroetilideneamino)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-amina (400 mg, 1,01 mmol) en DMF (5 mL) se añadió NBS (180,57 mg, 1,01 mmol), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto (500 mg, 1,06 mmol, crudo) como aceite, que se utilizó directamente sin más purificación. LCMS  $R_t$  = 0,99 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 17,37%, MS ESI calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrF}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}+2]^+$  475,0, encontrado 475,0.

A una solución de N-(1-cianociclopropil)-6-[[5-(4-metoxifenil)acetil]amino]piridina-2-carboxamida (etapa 1) (500 mg, 1,06 mmol) en MeCN (33,7 mL) se añadió NCS (77 mg, 5,28 mmol) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 30 horas. La mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 40% a 60%) para dar el producto impuro (-100 mg). El producto impuro se purificó por medio de pre-TLC (gel de sílice, PE : EtOAc = 2:1) para dar el producto (24,86 mg, 0,06 mmol) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 9,54 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,44 (s, 3H). LCMS  $R_t$  = 1,17 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100 %, MS ESI calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  393,1, encontrado 393,0.

**Ejemplo 180: Síntesis de compuestos 199 y 200 (proporcionados con fines de referencia):**



La muestra fue analizada por SFC para mostrar dos picos (Pico 1: Rt = 2,35 min, Pico 2: Rt = 2,49 min).

Procedimiento: Columna: ChiralCel OJ-H 150 × 4,6 mm D.I., 5µm Fase móvil: A: CO<sub>2</sub> B: IPA (0,05% DEA) Gradiente: de 5% a 40% de B en 5,5 min y mantener 40% durante 3 min, luego 5% de B durante 1,5 min Velocidad de flujo: 2.5 mL/min Temperatura de la columna: 40 °C.

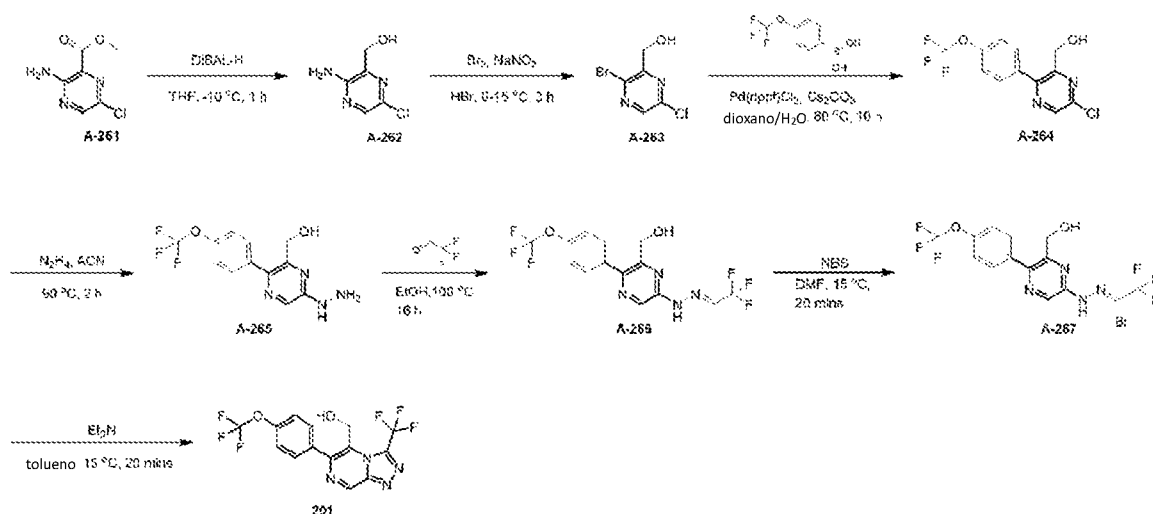
El producto se separó por SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm × 30 mm, 5µm)); A = CO<sub>2</sub> y B = IPA (0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O); 35 °C; 50 mL/min; 15% B; 10 min de ejecución; 20 inyecciones, Rt del pico 1 = 7,33 min, Rt del pico 2 = 8.3 min) para dar 3-(trifluorometil)-6-[6-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3-piridil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (6,76 mg, 17,9 µmol) (pico 1, Rt = 2.35 min en SFC) como sólido, y 3-(trifluorometil)-6-[6-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi]-3-piridil]-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazina (16,41 mg, 43,5 µmol) (Pico 2: Rt = 2,49 min en SFC) como sólido.

Nota: los enantiómeros se asignaron al azar.

Compuesto 201 (pico 1): RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> = 8,79 (d, 1H), 8,36 - 8,31 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,95 - 5,82 (m, 1H), 1,56 (d, 3H) LCMS Tr = 1,20 min en cromatografía de 2 min, 10-80 AB, pureza 100 %, MS ESI calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 378,1, encontrado 378,0.

Compuesto 202 (pico 2): RMN <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) δ<sub>H</sub> = 8,79 (d, 1H), 8,37 - 8,31 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,96 - 5,81 (m, 1H), 1,56 (d, 3H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,18 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 378,1, encontrado 378,0.

### Ejemplo 181: Síntesis del Compuesto 201 (proporcionado con fines de referencia)



A una solución de 3-amino-6-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo (3 g, 15,99 mmol) en THF (150 mL) se añadió DIBAL-H (63,97 mL, 63,97 mmol) a -40 °C y la mezcla se dejó calentar hasta -10 °C y se agitó durante 1 hora. A la mezcla se añadió tartrato sódico potásico (sat. aq., ~ 100 mL) lentamente, y la mezcla se agitó a r.t. durante 2 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc (150 mL × 2), y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (2400 mg, 15,04 mmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 7,98 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,73 (s, 1H).

A una mezcla de (3-amino-6-cloro-pirazin-2-il)metanol (2,4 g, 15,04 mmol) en HBr (20 mL) se añadió Br<sub>2</sub> (2,31 mL, 45,12 mmol) a 0 °C, seguido de NaNO<sub>2</sub> (2,59 g, 37,6 mmol) en agua (5 mL), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 mL) y se apagó con NaHSO<sub>3</sub> (sólido, ~ 5g). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL × 2) y la fase orgánica combinada se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 5% a 10% a 15% a 20% a 30%) para dar el producto (1100 mg, 4,92 mmol) como aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,34 (s, 1H), 4,82 (dd, 2H), 3,32 (t, 1H).

Una mezcla de (3-bromo-6-cloro-pirazin-2-il)metanol (1,1 g, 4,92 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (1,06 g, 5.17 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,21 g, 9,85 mmol) y Pd(dppf) Cl<sub>2</sub> (360,19 mg, 0,49 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (2

mL) se agitó a 60 °C durante 10 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20 % a 40 % a 50 %) para dar el producto puro (600 mg, 1,97 mmol) como un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,63 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 4,80 (d, 2H), 3,40 (t, 1H).

- 5 Una mezcla de [6-cloro-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]metanol (600 mg, 1,97 mmol) y N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> (1890,69 mg, 59,08 mmol) en MeCN (20 mL) se agitó a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (460 mg, 1,53 mmol) como sólido, que se utilizó directamente sin más purificación. LCMS R<sub>t</sub> = 0,67 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 59,13 %, MS ESI calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 301,1, encontrado 301,0.

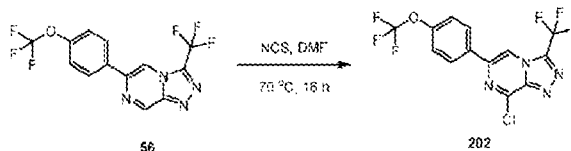
- 10 Una mezcla de [6-hidrazino-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]metanol (460 mg, 1,53 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetaldehído (250,3 mg, 1,92 mmol) en etanol (2 mL) se agitó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (40 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (600 mg, 1,58 mmol, crudo) como aceite. El producto bruto se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional. LCMS R<sub>t</sub> = 0,85 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 35,73 %, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 381,1, encontrado 381,0.

- 15 A una solución de [6-[2-(2,2,2-trifluoroetilideno)hidrazino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]metanol (600 mg, 1,58 mmol) en DMF (5 mL) se añadió NBS (294,88 mg, 1,66 mmol), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 20 min. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con H<sub>2</sub>O (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto (800 mg, 1,74 mmol) como aceite, que se utilizó directamente para la etapa siguiente sin más purificación. LCMS R<sub>t</sub> = 0,91 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 459,0, encontrado 459,0.

- 20 Una mezcla de bromuro de 2,2,2-trifluoro-N-[6-(hidroximetil)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]etanohidrazonoilo (800 mg, 1,74 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,72 mL, 5,23 mmol) en tolueno (5 mL) se agitó a 15 °C durante 20 min. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 40% a 60%) para dar el producto impuro (~ 400 mg).

- 25 Una parte del producto impuro (~ 30 mg) fue por prep-TLC (gel de sílice, PE : EtOAc = 1 : 1) para dar el producto (12,8 mg, 33,8 μmol) como sólido. RMN <sup>1</sup>H (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>H</sub> = 9,55 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 5,06 (d, 2H), 2,43 - 2,31 (m, 1H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,04 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100,00 %, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379,1, encontrado 379,0.

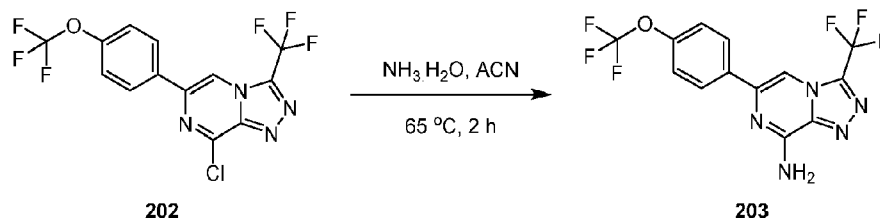
#### **Ejemplo 182: Síntesis del Compuesto 202 (proporcionado con fines de referencia)**



- 35 Una mezcla de 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (920 mg, 2,64 mmol) y NCS (529,21 mg, 3,96 mmol) en DMF (30 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas para dar una mezcla marrón. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 mL x 2) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 0% a 10% a 20%) para dar el producto impuro (580 mg) como sólido.

Una parte del producto impuro (30 mg) se trituró con hexano (1 mL) y se secó en estufa para dar el producto (11 mg) como sólido blanquecino <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> = 8,37 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,41 (dd, 2H). LCMS R<sub>t</sub> = 1,21 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 383,0, encontrado 382,9.

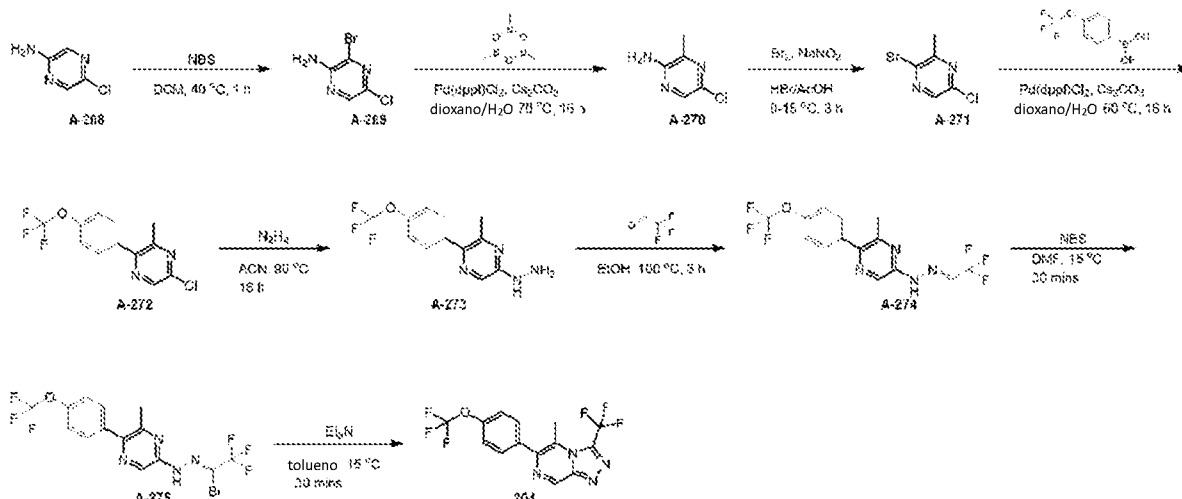
- 45 **Ejemplo 183: Síntesis del Compuesto 203 (proporcionado con fines de referencia)**



Una mezcla de 8-cloro-6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (480 mg, 1,25 mmol) en  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (100 mL) y MeCN (50 mL) se agitó a 65 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL  $\times$  2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto (430 mg, 94 % de rendimiento) como un sólido.

Una parte del producto bruto (30 mg) se purificó por Prep-TLC (gel de sílice, PE : EtOAc = 2 : 1) para dar 6-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-8-amina (17,28 mg) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,92 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 6,04 (br s, 2H). LCMS  $R_t$  = 1,23 min en cromatografía de 2,0 min, 10-80AB, pureza 100%, MS ESI calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  364,1, encontrado 363,9.

#### Ejemplo 184: Síntesis del Compuesto 204 (proporcionado con fines de referencia)



A una solución de 5-cloropirazin-2-amina (500 mg, 3,86 mmol) en DCM (5 mL) se le añadió NBS (686,92 mg, 3,86 mmol) y la mezcla marrón se agitó a 40 °C durante 1 hora. Tras enfriar a t.r., la mezcla se filtró a través de gel de sílice y se eluyó con EtOAc (20 mL  $\times$  3), y el filtrado se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 40% a 50%) para dar el producto (600 mg) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,98 (s, 1H), 5,05 (br s, 2H).

Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazin-2-amina (600 mg, 2,88 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (397,48 mg, 3,17 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,88 g, 5,76 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (210,62 mg, 0,29 mmol) en 1,4-Dioxano (5 mL) y Agua (0,50 mL) se agitó a 70 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 20% a 40% a 60% a 80%) para dar el producto (200 mg) como sólido. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  = 7,90 (s, 1H), 4,55 (br s, 2H), 2,40 (s, 3H).

A una mezcla de 5-cloro-3-metil-pirazin-2-amina (200 mg, 1,39 mmol) en ácido acético (3 mL) y HBr (3 mL) se añadió  $\text{Br}_2$  (0,18 mL, 3,48 mmol) a 0 °C, seguido de  $\text{NaNO}_2$  (288,34 mg, 4,18 mmol) en agua (0,5 mL), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla se apagó con  $\text{NaHSO}_3$  (sólido, ~3 g) y se basificó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (sólido) hasta pH ~ 8. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 mL  $\times$  2), y la fase orgánica combinada se lavó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sat. (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto (40 mg) como un aceite. LCMS  $R_t$  = 0,72 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, pureza 94,05%.

Una mezcla de 2-bromo-5-cloro-3-metil-pirazina (40 mg, 0,19 mmol), ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]borónico (43,68 mg, 0,21 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (125,63 mg, 0,39 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (14,11 mg, 0,02 mmol) en 1,4-Dioxano (2 mL) y Agua (0,2 mL) se agitó a 60 °C durante 16 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc en PE = 10% a 20% a 40% a 50%) para dar el producto (40 mg) en forma de aceite. LCMS  $R_t$  = 0,89 min en cromatografía de 1,5 min, MS ESI calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  289,0, encontrado 288,9.

Una mezcla de 5-cloro-3-metil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazina (40 mg, 0,14 mmol) y  $\text{N}_2\text{H}_4$  (88,69 mg, 2,77 mmol) en MeCN (2 mL) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla se diluyó con EtOAc (40 mL), se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el producto bruto (40 mg) como sólido. LCMS  $R_t$  = 0,70 min en cromatografía de 1,5 min, MS ESI calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  285,1, encontrado 284,9.

Una mezcla de [6-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]hidrazina (40 mg, 0,14 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetaldehído (18,39 mg, 0,14 mmol, 75% en  $\text{H}_2\text{O}$ ) en etanol (1 mL) se agitó a 100 °C durante 3 horas. Tras enfriar a t.r., la mezcla

se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el crudo (40 mg) en forma de aceite, que se utilizó directamente sin más purificación. **LCMS** R<sub>t</sub> = 0,91 min en cromatografía de 1,5 min, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 365,1, encontrado 365,0.

5 A una solución de 6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetilideneamino)-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-amina (40 mg, 0,11 mmol) en DMF (2 mL) se añadió NBS (21,5 mg, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó a 15 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL × 2) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el crudo (50 mg) en forma de aceite, que se utilizó directamente sin más purificación. **LCMS** R<sub>t</sub> = 0,97 min en cromatografía de 1,5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrF<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H+2]<sup>+</sup> 445,0, encontrado 444,9.

10 A una solución de bromuro de 2,2,2-trifluoro-N-[6-metil-5-[4-(trifluorometoxi)fenil]pirazin-2-il]etanohidrazonoilo (50 mg, 0,11 mmol) en tolueno (2 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (0,08 mL, 0,56 mmol), y la solución se agitó a 15 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (10 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de Prep-TLC (gel de sílice, PE: EtOAc = 3 : 1) para dar el producto (8,8 mg) como sólido. **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ<sub>H</sub> = 9,47 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 2,84 (d, 3H). **LCMS** R<sub>t</sub> = 1,15 min en cromatografía de 2,0 min, MS ESI calc. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O [M+H]<sup>+</sup> 363,1, encontrado 363,0.

#### **Ejemplo 185: Eficacia de compuestos ejemplares en la modulación de la corriente de sodio tardía (persistente) (INaL)**

La caracterización funcional de compuestos ejemplares para modular el INaL expresado por el canal de sodio activado por voltaje Nav 1.6 se llevó a cabo utilizando la plataforma de electrofisiología de alto rendimiento PatchXpress™ (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las células HEK-293 que expresan el Nav1.6 humano recombinante (hNav1.6) se cultivaron en DMEM modificado con alto contenido en glucosa de Dulbecco, 10% de FBS, 2 mM de piruvato sódico, 10 mM de HEPES y 400 µg/mL de G418. Las células se cultivaron hasta una confluencia del 50-80% antes de la recolección. Las células tripsinizadas se lavaron, se dejaron recuperar durante 1 hora y, a continuación, se resuspendieron en solución de registro extracelular a una concentración de 1 × 10<sup>6</sup> células/mL. El sistema de manipulación de líquidos del PatchXpress se utilizó para dispensar las células y aplicar los compuestos de ensayo. Las corrientes tardías Nav fueron evocadas por la aplicación de 300 nM ATX-II. El INaL se evocó por medio de pulsos de despolarización a 0 mV durante 200 ms desde un potencial de mantenimiento no inactivador (por ejemplo, -120 mV) a una frecuencia de 0,1 Hz. La amplitud y la estabilidad del INaL se determinaron analizando la amplitud media de la corriente durante los 20 ms finales del pulso de prueba. Tras el bloqueo en estado estacionario con compuestos ejemplares (p. ej., como se describe en el presente documento), se añadió una solución libre de Na<sup>+</sup> que contenía un catión impermeable (p. ej., colina o NDMG) para confirmar la identificación de la corriente de sodio. El porcentaje de inhibición en estado estacionario del INaL se calculó como: [(INaL\_compuesto)/(INaL\_control)]\*100, donde INaL\_compuesto e INaL\_control representan el INaL registrado en presencia o ausencia de compuesto, respectivamente.

35 Los resultados de este ensayo relacionados con el porcentaje de inhibición de INaL en hNav 1.5 (medido mediante el uso de un procedimiento similar al descrito anteriormente pero usando células HEK-293 que expresan Nav 1.5 humano recombinante (hNav 1.5) a 1 µM se resumen en la Tabla 1 a continuación. En esta tabla, "A" indica una inhibición entre menos del 0% y el 50% y "B" una inhibición superior al 50%.

Tabla 1.

Compuesto	INaL vl.5 (1 µM, % Inhibición)
1	B
2	B
3	B
6	B
7	A
8	B
9	B
10	A
11	A
12	B

13	B
14	B
15	B
16	B
17	A
18	A
19	A
21	A
22	B
23	B
24	B
25	B
26	B
27	B
28	B
29	B
30	B
31	B

Los resultados de este ensayo relacionados con el porcentaje de inhibición de INaL en hNaV1.6 a 1  $\mu$ M se resumen en la Tabla 2 a continuación. En esta tabla, "A" indica una inhibición inferior al 30%; "B", una inhibición comprendida entre el 30% y el 70%; y "C", una inhibición superior al 70%.

**Tabla 2.**

Compuesto	INaL v1.6 (1 $\mu$ M, % Inhibición)
1	C
2	C
3	C
4	A
5	C
6	B
7	B
8	B
9	B
10	B
11	A
12	C



# ES 2 992 063 T3

13	C
14	C
15	C
16	C
17	B
18	A
19	A
20	A
21	A
22	C
23	C
24	C
25	B
26	C
27	C
28	C
29	C
30	C
31	C
32	B
33	C
34	C
35	A
36	A
37	C
38	B
39	A
40	A
41	C
42	B
43	B
44	C
45	A
46	C
47	B

# ES 2 992 063 T3

48	A
49	C
50	B
51	A
52	B
54	A
55	A
56	C
57	A
58	B
59	B
60	B
61	C
62	B
63	C
64	A
65	C
66	C
67	A
68	B
69	B
70	B
71	B
72	A
73	B
74	A
75	A
76	B
77	C
78	B
79	C
80	B
81	B
82	B
83	B

# ES 2 992 063 T3

84	C
85	A
86	B
87	A
88	B
89	C
91	B
92	A
93	C
94	B
95	A
96	C
97	C
98	C
99	A
100	B
101	B
102	A
103	B
104	A
105	B
106	C
107	C
108	C
111	C
112	B
113	C
114	B
115	B
116	C
117	C
118	C
119	A
120	C
121	C

122	C
123	C
124	C
125	C
126	C
127	C
128	C
129	A
130	B
131	A
132	A
133	C
134	C
135	C
136	C
137	B
138	A
139	A
140	B
141	B
142	C
143	A
144	A
145	A
146	B
147	C
148	A
149	C
150	A
151	B
152	C
153	A
154	A
155	A
156	A

# ES 2 992 063 T3

157	B
158	B
159	B
160	A
161	A
162	C
163	A
164	B
165	C
166	B
167	B
168	B
169	A
170	A
171	A
172	A
173	B
174	B
175	C
176	A
177	A
178	B
179	B
180	A
181	A
183	A
184	A
185	A
186	A
187	C
188	B
189	A
190	A
191	A
192	A

193	A
194	B
195	A
196	A
197	B
198	B
199	C
200	C
201	A

#### **Ejemplo 186: Experimento de eliminación de ratas PK**

La solución de dosificación IV se preparó fresca el día de la dosificación. El artículo de prueba (0,5 mg/kg) se preparó en un vehículo, por ejemplo, compuesto de 5%DMSO/5%soluto/90% agua. Las concentraciones del artículo de ensayo en todas las soluciones dosificadoras se determinaron por medio de HPLC/UV. En este estudio se utilizaron tres ratas macho Sprague-Dawley. Se confirmó que los animales estaban sanos antes de asignarlos al estudio. Cada animal recibía un número de identificación único que se marcaba en la cola o la oreja y se escribía en la tarjeta de la jaula. Todos los animales fueron ayunados durante la noche antes de la dosificación y se les devolvió la comida a las 4 horas de la dosificación. Todos los animales recibieron agua *ad libitum* durante el periodo de ayuno. Los animales se pesaron antes de la administración de la dosis el día de la dosificación para calcular el volumen real de la dosis. Los pesos corporales oscilaban entre 212 g y 223 g para los machos. Todos los animales recibieron el artículo de ensayo por medio de una única administración intravenosa en bolo de 0,5 mg/kg. Se extrajeron aproximadamente 0,2 ml de sangre en cada momento a través de la vena yugular de cada animal del estudio. Se registró el tiempo real de recogida de cada muestra (0,0833, 0,250, 0,500, 1,00, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0, 24,0 horas). Todas las muestras de sangre se transfirieron a microtubos de centrifuga de plástico preetiquetados y se mezclaron con el anticoagulante K2EDTA precargado (5 µl, 0,5 M). A continuación, se prepararon muestras de plasma centrifugando las muestras de sangre. A continuación, todas las muestras de plasma se congelaron rápidamente sobre hielo seco y se conservaron a -60 °C o menos hasta el análisis LC/MS/MS. Las concentraciones del artículo de ensayo en plasma se determinaron mediante un procedimiento bioanalítico cuantitativo LC/MS/MS. El límite inferior de cuantificación (LLOQ) para el artículo de prueba en plasma fue de 1 ng/mL, y el límite superior de cuantificación (ULOQ) en plasma fue de 3000 ng/mL. La concentración plasmática del artículo de ensayo en ratas se sometió a un análisis farmacocinético no compartimental utilizando el software Phoenix WinNonlin (versión 6.3, Pharsight, Mountain View, CA). A fin de obtener los parámetros PK se aplicó la regla lineal/log trapezoidal. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Datos de aclaramiento y vida media en ratas

Nº de compuesto	Aclaramiento (ml/min/kg)	T <sub>1/2</sub> (h)
23	1,4	21,9
61	1,6	15,2
31	2	15,4
46	4,7	4,5
12	5,1	1,4
3	6	6,7
49	7,6	8,1
63	8,8	10,2
6	9,2	3,2
134	10,9	2,6
107	13,9	1,9

68	15,8	1,5
124	15,9	6,5
22	16,6	0,6
84	21,9	2,1
69	28,3	2,5
30	29	0,36
65	31	0,55
14	32,8	1,4
59	39,8	0,8
16	52,3	0,49
27	88,1	0,7
26	89,2	0,7

#### **Ejemplo 187: Inhibición de CYP1A2 en microsomas de hígado humano**

Microsomas hepáticos humanos agrupados se incubaron con CYP individual, CYP1A2, sustrato marcador isoenzimático específico (Fenacetina) en presencia del compuesto de prueba a varias concentraciones (0,05, 0,15, 0,5, 1,5, 5, 15, 50  $\mu\text{M}$ ). Los metabolitos marcadores específicos se miden con LC/MS/MS. Se determinan las actividades enzimáticas restantes y la potencia inhibidora  $\text{IC}_{50}$ .

#### **Procedimiento:**

Se sacan los microsomas del congelador a  $-80^{\circ}\text{C}$  para descongelarlos en hielo y se añaden 20  $\mu\text{l}$  de la solución de sustratos a los pocillos correspondientes. A continuación, se añadieron 20  $\mu\text{l}$  de PB a los pocillos en blanco y 2  $\mu\text{l}$  de los compuestos de ensayo y de la solución de trabajo de control positivo a los pocillos correspondientes. Se añadieron 2  $\mu\text{l}$  de disolvente a los pocillos sin inhibidor y a los pocillos en blanco. A continuación, se añadieron 158  $\mu\text{l}$  de la solución de trabajo de HLM a todos los pocillos de la placa de incubación. La placa se precalentó durante unos 10 minutos mediante el uso de un baño de agua a  $37^{\circ}\text{C}$ . A continuación, se añadieron 20  $\mu\text{l}$  de la solución del cofactor NADPH a todos los pocillos de incubación, se mezclaron y se incubaron durante 10 minutos a  $37^{\circ}\text{C}$  en un baño de agua. La reacción se termina añadiendo 400  $\mu\text{l}$  de solución de parada fría (200 ng/mL de Tolbutamida y 200 ng/mL de Labetalol en ACN). Las muestras se centrifugaron a 4000 rpm durante 20 minutos para precipitar la proteína. Por último, 200  $\mu\text{l}$  del sobrenadante se transfirieron a 100  $\mu\text{l}$  de agua para HPLC, se agitaron durante 10 min y se analizaron por LC/MS/MS.

#### **Análisis de datos**

Se utilizó SigmaPlot (V. 11) para trazar el % de actividad de control frente a las concentraciones del compuesto de prueba, y para el análisis de regresión no lineal de los datos. Los valores  $\text{IC}_{50}$  se determinaron por medio de una ecuación logística de 3 parámetros. Los valores  $\text{IC}_{50}$  se indican como " $>50 \mu\text{M}$ " cuando el % de inhibición a la concentración más alta (50  $\mu\text{M}$ ) es inferior al 50%. Ecuación de la curva sigmoideal logística de tres parámetros:

$$Y = \frac{\text{MAX}}{1 + \left(\frac{X}{\text{IC}_{50}}\right)^{\text{HILL SLOPE}}}$$

Los resultados de este ensayo se resumen en la Tabla 4 a continuación. En esta tabla, "A" indica una inhibición de menos de 1  $\mu\text{M}$ ; "B" indica una inhibición de entre aproximadamente 1  $\mu\text{M}$  y aproximadamente 15  $\mu\text{M}$ ; "C" indica una inhibición de entre aproximadamente 15  $\mu\text{M}$  y aproximadamente 30  $\mu\text{M}$ ; y "D" indica una inhibición superior a 30  $\mu\text{M}$ .

Tabla 4: Inhibición de CYP1A2 en microsomas de hígado humano

Nº de compuesto	CYP1A2 $\text{IC}_{50}$ medio
62	A
98	A

# ES 2 992 063 T3

1	A
76	A
48	A
70	A
116	A
79	A
97	A
122	A
41	A
118	A
56	A
47	A
112	B
46	B
52	B
108	B
113	B
73	B
72	B
6	B
3	B
12	B
66	B
77	B
84	B
136	B
117	C
49	C
63	C
105	C
30	C
134	D
126	D
125	D
124	D



96	D
78	D
42	D
107	D
127	D
135	D
65	D
43	D
59	D
68	D

### Equivalentes y alcance

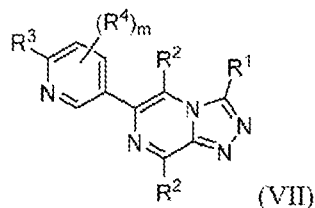
En las reivindicaciones, los artículos tales como "un/una" y "el/la" pueden significar uno o más de uno a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. Las afirmaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean o son importantes por lo demás para un producto o un proceso determinado, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente, se emplea o es importante por lo demás para un producto o un proceso determinado. La invención incluye realizaciones en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean o son importantes por lo demás para un producto o un proceso determinado.

Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación se puede modificar para incluir una o más limitaciones que se encuentren en cualquier otra reivindicación que sea dependiente de la misma reivindicación base. Cuando los elementos se presentan como listas, por ejemplo, en formato de grupo Markush, también se divulga cada subgrupo de los elementos y cualquier elemento o elementos pueden eliminarse del grupo. Se debe entender que, en general, cuando se indica que la invención, o aspectos de la invención, comprenden elementos y/o características concretas, ciertas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten o consisten fundamentalmente en dichos elementos y/o características. En aras de la simplicidad, esas realizaciones no se han expuesto específicamente *in haec verba* en el presente documento. También hay que señalar que los términos "comprende" y "contiene" están destinados a ser abiertos y permiten la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando se indican intervalos, se incluyen los valores extremos. Además, a menos que se indique lo contrario o sea evidente a partir del contexto y la comprensión de un experto en la materia, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor o subintervalo específico dentro de los intervalos indicados en diferentes realizaciones de la invención, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar mediante el uso de únicamente la experimentación habitual, muchos equivalentes a las realizaciones específicas descritas en el presente documento. El alcance de las presentes realizaciones descritas en el presente documento no pretende limitarse a la descripción anterior, sino que es como se establece en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden introducirse diversos cambios y modificaciones en esta descripción sin apartarse del alcance de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones siguientes.

## REIVINDICACIONES

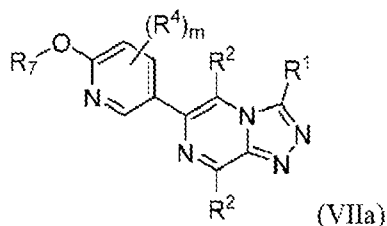
1. Un compuesto de fórmula (VII):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- 5  $R^1$  es hidrógeno,  $C_1$  alquilo,  $C_{1-6}$ haloalquilo,  $C_{3-8}$ carbociclilo, fenilo, O-fenilo, donde  $C_1$  alquilo,  $C_{1-6}$ haloalquilo,  $C_{3-8}$ carbociclilo, fenilo u O-fenilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo, heterociclilo de 3-8 miembros o  $OR^c$ ;
- 10 cada  $R^2$  es independientemente hidrógeno, -alquilo  $C_{1-6}$ , o halo;
- $R^3$  es  $OR^7$ ,  $C_{1-6}$ alquilo, halo, ciano, nitro,  $C_{3-8}$ carbociclilo, heterociclilo de 3-8 miembros,  $-N(R^d)_2$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OR^c$ , o  $-C(O)N(R^d)_2$ , donde  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{3-8}$ carbociclilo, o heterociclilo de 3-8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^5$ ;
- 15  $R^4$  es halo, alquilo  $C_{1-6}$ , ciano, nitro, carbociclilo  $C_{3-8}$ , heterociclilo de 3-8 miembros,  $-OR^c$ ,  $-N(R^d)_2$ ,  $-C(O)R^c$ ,  $-C(O)OR^c$  o  $-C(O)N(R^d)_2$ , en el que alquilo  $C_{1-6}$ , carbociclilo  $C_{3-8}$  o heterociclilo de 3-8 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más  $R^5$ ;
- $m$  es 1, 0 o 2;
- 20 cada  $R^5$  es independientemente halo, ciano, nitro,  $C_{1-6}$ alquilo,  $C_{3-8}$ carbociclilo, heterociclilo de 3-8 miembros,  $-OR^c$ ,  $-C(O)N(R^d)_2$ ,  $-SO_2R^c$ ,  $-SO_2OR^c$ ,  $-SO_2N(R^d)_2$ ,  $-NR^dC(O)(R^c)$ , o  $-N(R^d)_2$ ;
- 25 cada  $R^c$  es independientemente hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquilo, donde cada  $C_{1-6}$ alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^6$ ;
- 30 cada  $R^d$  es independientemente hidrógeno o  $C_{1-6}$ alquilo;
- 35 cada  $R^6$  es independientemente halógeno, ciano,  $C_{3-8}$ carbociclilo, o heterociclilo de 3-8 miembros; donde el  $C_{3-8}$ carbociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o ciano; y
- $R^7$  es alquilo  $C_{1-6}$  o carbociclilo  $C_{3-8}$ , donde alquilo  $C_{1-6}$  o carbociclilo  $C_{3-8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más  $R^6$ .
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además una o más de las siguientes etapas:
- a)  $R^1$  es hidrógeno,  $C_1$  alquilo,  $C_{1-6}$ haloalquilo, o  $C_{3-8}$ carbociclilo, donde  $C_1$  alquilo,  $C_{1-6}$ haloalquilo, o  $C_{3-8}$ carbociclilo está opcionalmente sustituido por uno o más halo, heterociclilo de 3-8 miembros, o  $-OR^c$ , opcionalmente donde  $R^1$  es  $CF_3$  o  $CHF_2$ ;
- b)  $R^2$  es hidrógeno;
- 30 c)  $R^3$  es  $-OR^7$ , preferentemente donde  $R^3$  es  $-OCF_3$  o  $-O-CH_2CF_3$ ;
- d)  $R^7$  es  $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano;  $C_{1-6}$ alquilo sustituido con  $C_{3-8}$ carbociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano; o  $C_{3-8}$ carbociclilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano, preferentemente donde  $R^7$  es  $C_{1-6}$ alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halógenos;
- 35 e)  $R^4$  es independientemente  $C_{1-6}$  alquilo,  $-OR^c$ , o halógeno, preferentemente donde  $R^4$  es metilo o fluoruro; o
- f)  $m$  es 1 ó 2, siendo preferente que  $m$  sea 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (VIIa) es:



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

$R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_1$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o carbociclilo  $C_{3-8}$ , en el que alquilo  $C_1$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  o carbociclilo  $C_{3-8}$  está opcionalmente sustituido con uno o más halo, heterociclilo de 3-8 miembros u  $-OR^c$ ;

cada  $R^2$  es independientemente hidrógeno, -alquilo  $C_{1-6}$ , o halo;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, halo, ciano, nitro, carbociclilo C<sub>3-8</sub>, heterociclilo de 3-8 miembros, -OR<sup>c</sup>, -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>c</sup>, -C(O)OR<sup>c</sup> o -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, en el que alquilo C<sub>1-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-8</sub> o heterociclilo de 3-8 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más R<sup>5</sup>;

m es 0, 1 o 2;

cada R<sup>5</sup> es independientemente halo, ciano, nitro, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-8</sub> carbociclilo, heterociclilo de 3-8 miembros, -OR<sup>c</sup>, -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>C(O)(R<sup>c</sup>), or -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>c</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, donde cada C<sub>1-6</sub> alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>6</sup>;

cada R<sup>d</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

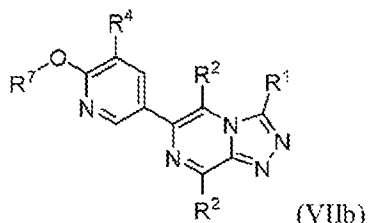
cada R<sup>6</sup> es independientemente halógeno, ciano, C<sub>3-8</sub> carbociclilo, o heterociclilo de 3-8 miembros; donde el C<sub>3-8</sub> carbociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o ciano; y

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o carbociclilo C<sub>3-8</sub>, donde alquilo C<sub>1-6</sub> o carbociclilo C<sub>3-8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>6</sup>.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R<sup>4</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, -OR<sup>c</sup> o halógeno, preferentemente en el que R<sup>4</sup> es metilo o fluoruro.

5. El compuesto de la reivindicación 3 o 4, en el que m es 1 o 2, preferentemente en el que m es 1.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de Fórmula (VIIb):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o carbociclilo C<sub>3-8</sub>, en el que alquilo C<sub>1</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o carbociclilo C<sub>3-8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más halo, heterociclilo de 3-8 miembros u -OR<sup>c</sup>;

cada R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, -alquilo C<sub>1-6</sub>, o halo;

R<sup>4</sup> es halógeno;

cada R<sup>5</sup> es independientemente halo, ciano, nitro, C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>3-8</sub> carbociclilo, heterociclilo de 3-8 miembros, -OR<sup>c</sup>, -C(O)N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>c</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>d</sup>C(O)(R<sup>c</sup>), o -N(R<sup>d</sup>)<sub>2</sub>;

cada R<sup>c</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo, donde cada C<sub>1-6</sub> alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>6</sup>;

cada R<sup>d</sup> es independientemente hidrógeno o C<sub>1-6</sub> alquilo;

cada R<sup>6</sup> es independientemente halógeno, ciano, C<sub>3-8</sub> carbociclilo, o heterociclilo de 3-8 miembros; donde el C<sub>3-8</sub> carbociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o ciano; y

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o carbociclilo C<sub>3-8</sub>, donde alquilo C<sub>1-6</sub> o carbociclilo C<sub>3-8</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más R<sup>6</sup>.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R<sup>4</sup> es fluoruro.

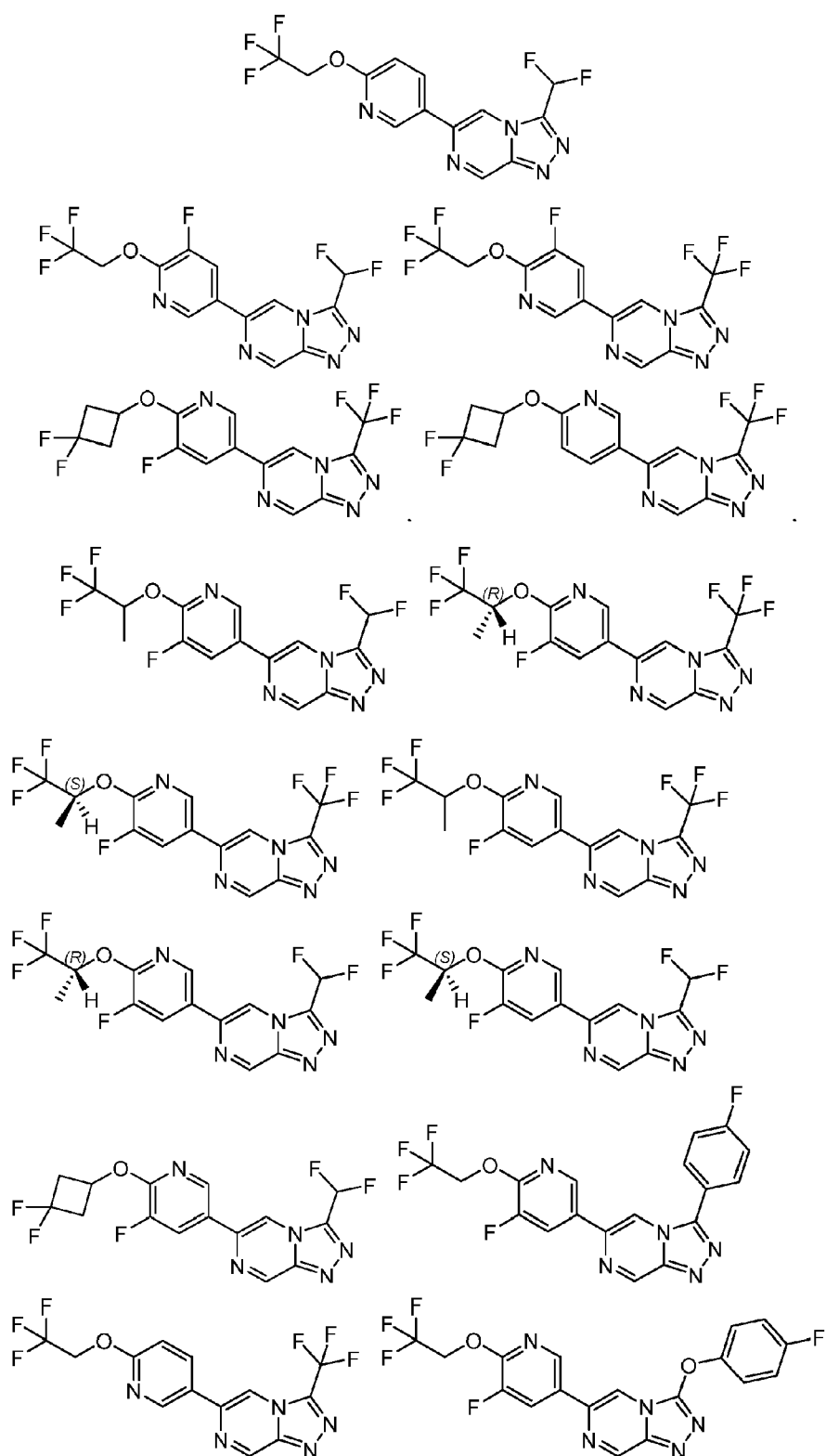
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3-7, en el que R<sup>1</sup> es C<sub>1-6</sub> haloalquilo opcionalmente sustituido con -OR<sup>c</sup> o C<sub>3-4</sub> carbociclo opcionalmente sustituido con uno o dos halógenos, preferentemente en el que R<sup>1</sup> es CF<sub>3</sub> o CHF<sub>2</sub>.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3-9, en el que R<sup>7</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano; C<sub>1-6</sub> alquilo sustituido con C<sub>3-8</sub> carbociclo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano; o C<sub>3-8</sub> carbociclo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno o ciano, opcionalmente en el que R<sup>7</sup> es C<sub>1-6</sub> alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 halógenos, opcionalmente en el que -OR<sup>7</sup> es -OCF<sub>3</sub> o -O-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

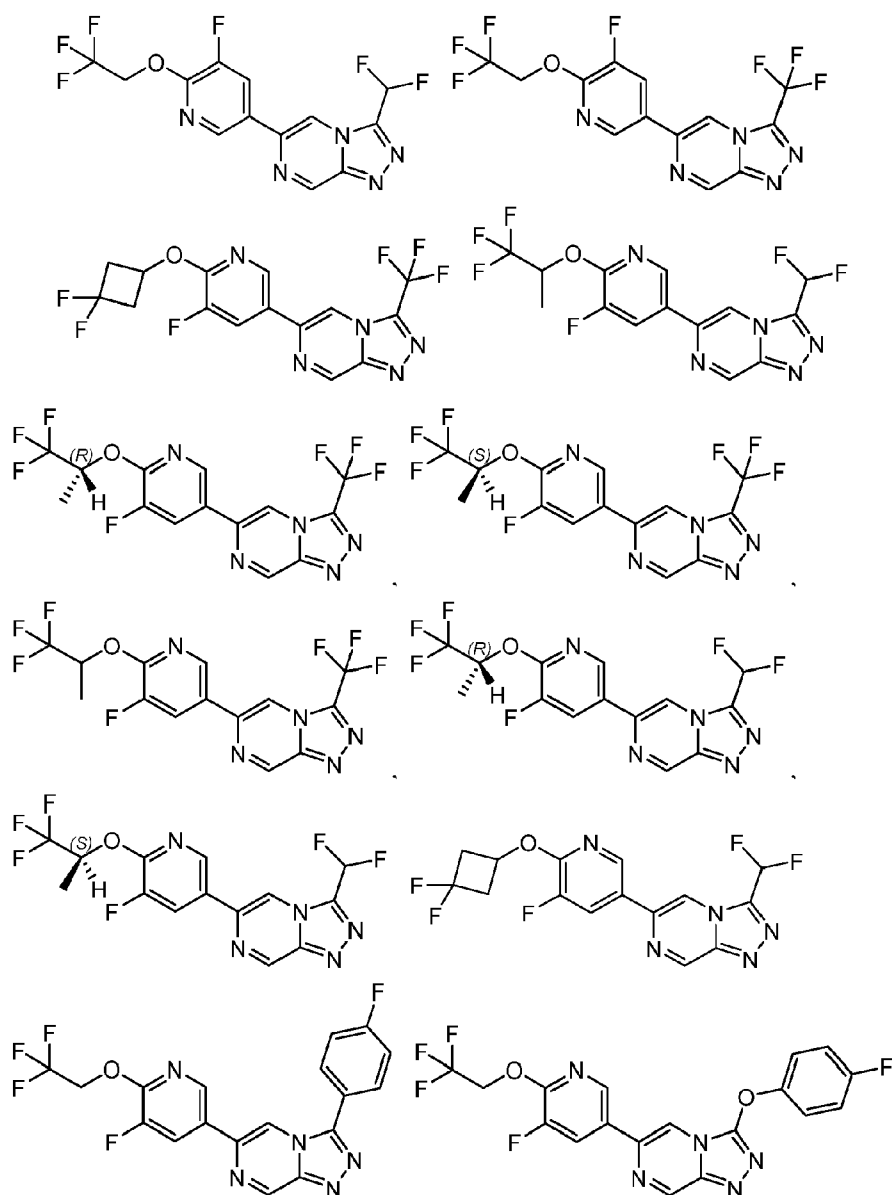
11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de:

a)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que,

b)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 12 para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno neurológico o un trastorno psiquiátrico, en el que el procedimiento comprende administrar a un individuo que lo necesite un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 12.

14. El compuesto o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 13, en el que el trastorno neurológico es epilepsia o encefalopatía epiléptica tal como el síndrome de Dravet, espasmos infantiles o síndrome de Lennox-Gastaut.

15. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 12 para su uso en un procedimiento de tratamiento de un trastorno del neurodesarrollo, dolor o un trastorno neuromuscular, en el que el procedimiento comprende administrar a un individuo que lo necesite un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 12.