

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 819**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4412</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/85</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4418</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 7/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/06</b>	(2006.01)	<b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 409/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 213/64</b>	(2006.01)		
<b>C07D 213/69</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4427</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2014 PCT/EP2014/056135**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14154794**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2014 E 14713452 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 2978756**

54 Título: **Derivados de oxopiridina sustituidos y su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares**

30 Prioridad:

**28.03.2013 EP 13161588**  
**30.10.2013 EP 13190944**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.11.2019**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**  
**(100.0%)**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**RÖHRIG, SUSANNE;**  
**HILLISCH, ALEXANDER;**  
**STRASSBURGER, JULIA;**  
**HEITMEIER, STEFAN;**  
**SCHMIDT, MARTINA VICTORIA;**  
**SCHLEMMER, KARL-HEINZ;**  
**TERSTEEGEN, ADRIAN;**  
**BUCHMÜLLER, ANJA;**  
**GERDES, CHRISTOPH;**  
**SCHÄFER, MARTINA;**  
**KINZEL, TOM;**  
**TELLER, HENRIK;**  
**SCHIROK, HARTMUT;**  
**KLAR, JÜRGEN y**  
**JIMENEZ NUNEZ, ELOISA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 731 819 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de oxopiridina sustituidos y su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares

5 La invención se refiere a derivados sustituidos de oxopiridina y el procedimiento para su fabricación, así como a su uso para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular enfermedades cardiovasculares, preferentemente enfermedades tromboticas o tromboembolicas tanto de edemas como de enfermedades oftalmológicas.

10 La coagulación sanguínea es un mecanismo de defensa del organismo por medio del cual se pueden "sellar" rápida y eficazmente defectos en la pared del vaso. De este modo se puede prevenir una hemorragia o minimizarla. La hemostasia por lesión vascular tiene lugar fundamentalmente mediante el sistema de coagulación, donde se genera una cascada enzimática de reacciones complejas de proteínas plasmáticas. En este caso están implicados numerosos factores de coagulación sanguínea, de los cuales cada uno de ellos, una vez activos, convierten a su forma activa a la respectiva fase previa siguiente. Al final de la cascada sucede la transformación del fibrinógeno soluble en la fibrina insoluble para de este modo formar un coágulo de sangre. Tradicionalmente en la coagulación sanguínea se distingue entre el sistema intrínseco y extrínseco que desembocan en un modo de reacción concluyente y conjunto. A este respecto, a los factores Xa y IIa (trombina) les corresponden papeles clave: El factor Xa concentra las señales de ambos modos de coagulación ya que surge tanto a través del factor VIIa/Tissue Factor (modo extrínseco), como también a través del Tenase Complex (modo intrínseco) a través de la aplicación del factor X. La serina proteasa Xa activada disocia protrombina en trombina que, mediante una serie de aplicaciones, traslada los impulsos de la cascada hacia el estado de coagulación de la sangre.

20 En el pasado reciente la teoría tradicional de los dos ámbitos separados de las cascadas de coagulación (modo extrínseco o intrínseco) ha sido modificada en razón de nuevas conclusiones: En estos modelos la coagulación se inicia mediante el enlace del factor activado VIIa con el Tissue Factor (TF). El complejo formado activa el factor X, lo que conduce nuevamente a la generación de trombina con posterior producción de fibrina y activación de trombocitos (vía PAR-1) como productos finales excluyentes de lesiones de la hemostasis. En comparación con la fase posterior de amplificación / propagación, la velocidad de la producción de trombina es baja y limitada en el tiempo mediante la actuación del TFPI como inhibidor del complejo FVIIa-FX.

30 Un componente central de la transición desde la iniciación a la amplificación y propagación de la coagulación es el factor XIa. La trombina se activa en ciclos de control positivos junto al factor V y al factor VIII, también factor XI a factor XIa, lo que transforma al factor IX en factor IXa y produce rápidamente cantidades más grandes de factor Xa mediante el así generado complejo de factor IXa / factor VIIIa. De ello resulta la producción de grandes cantidades de trombina que conduce a un fuerte crecimiento del trombo y lo estabiliza.

35 Al mismo tiempo, la activación del sistema de coagulación puede desarrollarse también en superficies con cargas particularmente negativas a las que también pertenecen las superficies artificiales como prótesis de vasos, stents y circuitos de circulación extracorpórea. En la superficie al principio se lleva a cabo la activación del factor XII hacia el factor XIIa que en lo sucesivo se activará mediante cininógeno o glicoproteína Ib enlazados a superficies de células. Esto conduce a la activación adicional de la cascada de coagulación.

40 Asimismo, el factor XIIa activa también la procalicreína plasmática enlazada a calicreína plasmática. La calicreína plasmática en el marco de un viraje de potenciación conduce nuevamente a la activación adicional del factor XII, lo que en conjunto trae aparejado un fortalecimiento de la iniciación de la cascada de coagulación. En forma suplementaria, la calicreína plasmática presenta una importante proteasa liberadora de bradiquinina que de ese modo conduce entre otras cosas al aumento de la permeabilidad endotelial. Como sustratos adicionales se retrataron pro-renina y prouroquinasa, cuya activación puede generar los procesos regulatorios del sistema renina angiotensina y de la fibrinólisis.

45 Una activación no controlada del sistema de coagulación o la inhibición defectuosa de los procesos de activación puede causar la formación de trombosis locales o embolias en vasos (arterias, venas, vasos linfáticos) o en cavidades del corazón. Esto puede conducir a enfermedades tromboticas o tromboembolicas graves. Asimismo, una hipercoagulabilidad sistémica puede conducir a una coagulopatía por consumo en el marco de una coagulación intravascular diseminada.

50 En el transcurso de muchas enfermedades cardiovasculares y metabólicas se genera una propensión mayor de activación de coagulación y de trombocitos debido a factores sistémicos, como por ejemplo hiperlipidemia, diabetes o tabaquismo, debido a modificaciones en la circulación de la sangre con estasis, como por ejemplo en el caso de fibrilación auricular, o debido a modificaciones patológicas de la pared del vaso, por ejemplo disfunciones endoteliales o arteriosclerosis. Esta hemostasis indeseada y excesiva puede conducir, mediante la formación de trombos con fibrina y plaquetas, a enfermedades tromboembolicas y complicaciones tromboticas con peligro de muerte. En este caso se pueden incluir también procesos inflamatorios.

55 Las enfermedades tromboembolicas son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países industrializados [Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eugene Braunwald, 5. Edición, 1997, W.B. Saunders Company, Philadelphia].

Los anticoagulantes conocidos del estado de la técnica, es decir las sustancias para la inhibición o impedimento de la coagulación sanguínea, presentan distintas desventajas frecuentemente graves. Por eso un método de tratamiento eficiente o profilaxis de enfermedades tromboticas / tromboembólicas en la práctica resulta muy complicado e insatisfactorio.

- 5 En la terapia y profilaxis de enfermedades tromboembólicas se usa por un lado heparina aplicada en forma parenteral o subcutánea. Debido a características farmacocinéticas más económicas, hoy en día se prefiere cada vez más la heparina de peso molecular bajo; no obstante, aún de este modo no pueden evitarse las desventajas que se generan en la terapia con heparina y que se expondrán a continuación. De esta manera, la heparina carece de efecto por vía oral y posee en comparación una semivida corta. Además de esto, hay un gran riesgo de hemorragia, particularmente pueden surgir hemorragias cerebrales y hemorragias en el aparato gastrointestinal y se puede generar trombopenia, alopecia medicamentosa u osteoporosis [Pschyrembel, Diccionario Clínico, 257. Edición, 1994, Editorial Walter de Gruyter, Página 610, entrada "Heparin"; Römpf Diccionario Químico, Versión 1.5, 1998, Editorial Georg Thieme Stuttgart, entrada "Heparin"]. Si bien las heparinas de bajo peso molecular poseen una probabilidad menor de formación de una trombocitopenia inducida por heparina, son aplicables solamente de manera subcutánea. Esto rige también para Fondaparinux, un inhibidor selectivo, producido sintéticamente, del factor Xa, con una semivida prolongada.

- Una segunda clase de anticoagulantes son los antagonistas de vitamina K. Entre ellos se encuentra por ejemplo la 1,3-Indandiona, pero sobre todo compuestos como warfarina, fenprocumona, dicumarol y otros derivados de cumarina que inhiben de manera no selectiva la síntesis de distintos productos de factores de coagulación determinados dependientes de la vitamina K en el hígado. Condicionado por el mecanismo de acción, el efecto comienza muy lentamente (período de latencia hasta el inicio del efecto, 36 a 48 horas). Los compuestos pueden ser suministrados de manera oral, no obstante, debido al alto riesgo de hemorragia y al índice terapéutico limitado es necesaria una colocación y observación del paciente individual y costosa [J. Hirsh, J. Dalen, D.R. Anderson *et al.*, "Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range" Chest 2001, 119, 8S-21S; J. Ansell, J. Hirsh, J. Dalen *et al.*, "Managing oral anticoagulant therapy" Chest 2001, 119, 22S-38S; P.S. Wells, A.M. Holbrook, N.R. Crowther *et al.*, "Interactions of warfarin with drugs and food" Ann. Intern. Med. 1994, 121, 676-683]. Asimismo, se describen efectos secundarios adicionales como molestias gastrointestinales, caída del cabello y necrosis de la piel.

- Enfoques más nuevos respecto de anticoagulantes de administración oral se encuentran en distintas fases de los ensayos clínicos, o bien en aplicación clínica, sin embargo también evidenciaron desventajas, como por ejemplo biodisponibilidad muy variable, daños en el hígado y complicaciones hemorrágicas.

- En el caso de medicamentos antitrombóticos la extensión terapéutica es de importancia central: La distancia entre la dosis terapéuticamente eficaz para la inhibición de la coagulación y la dosis en que pueden producirse hemorragias, debería ser grande dentro de lo posible, de manera que se alcance una eficacia terapéutica máxima en un perfil de riesgo mínimo.

- En distintos modelos in vivo con anticuerpos, por ejemplo, como inhibidores del factor XIa, pero también en modelos knockout del factor XIa, se probó el efecto antitrombótico en el caso de una prolongación corta o de no prolongación del tiempo de hemorragia, o en el caso de aumento del volumen sanguíneo. En estudios clínicos, los espéculos altos del factor XIa estaban asociados con una tasa de suceso en aumento. Por el contrario, la deficiencia del factor XI (hemofilia C) no condujo, en contraposición al factor VIIIa o el factor IXa (hemofilia A, o bien B), a hemorragias espontáneas y saltó a la vista solamente en el marco de operaciones o traumas. Contrariamente, se evidenció una protección frente a sucesos tromboembólicos determinados.

Además, la combinación de principios antitrombóticos y antiinflamatorios puede ser particularmente atractiva en el caso de muchas afecciones, para contrarrestar el fortalecimiento recíproco de coagulación e inflamación.

- 45 La calicreína plasmática está asociada a enfermedades que van acompañadas de una alta permeabilidad de los vasos, como es el caso por ejemplo de la retinopatía diabética y el edema macular.

La retinopatía diabética, una enfermedad ocular crónica bien caracterizada, es la secuela microvascular más frecuente de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. Se dividen en dos formas, la retinopatía no proliferativa y la retinopatía proliferativa, que asimismo se dividen de acuerdo con su nivel de gravedad.

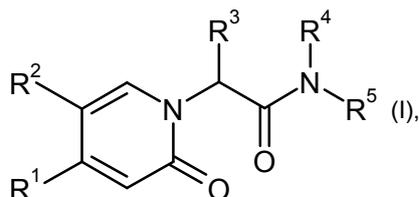
- 50 La retinopatía diabética se basa en primer lugar en una debilidad en los microvasos. Al principio se genera un aumento de tamaño de la membrana basal de los vasos y una pérdida de pericitos revestidos por el vaso, luego sigue una oclusión de vasos y una isquemia retiniana. El consiguiente desarrollo es conducido luego a través de la hipoxia retiniana causada que tiene como consecuencia una neovascularización prerretiniana y una permeabilidad reforzada del vaso con la sucesiva formación de un edema macular. Todo esto conduce finalmente a la pérdida de la vista del paciente.

Existen indicaciones de enfoques con experimentación animal de que la inhibición de calicreína plasmática inhibe la permeabilidad alta del vaso y de ese modo puede impedir la formación de un edema macular, o bien de la retinopatía diabética.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, en particular las enfermedades tromboticas o bien tromboembólicas, así como edematosas y/o enfermedades oftalmológicas, en particular de la retinopatía diabética, o bien el edema macular, en personas y animales que presentan una gran diversidad terapéutica.

- 5 El documento WO 2006/030032 describe, entre otras cosas, piridinonas sustituidas como moduladores alostéricos del receptor mGluR2 y el documento WO 2008/079787 describe piridinas-2-ona sustituidas y su uso como activadores de la glucoquinasa. El documento WO 2007/131179 describe imidazoles sustituidos como inhibidores de factor Xa para el tratamiento de trombosis.

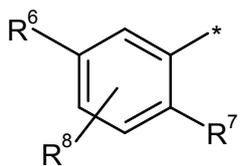
Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula



10

en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo de la fórmula



15

en la que \*

indica el punto de unión con el anillo oxipiridina,

R<sup>6</sup> representa bromo, cloro, flúor, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, R<sup>7</sup> representa bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etinilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-ilo o ciclopropilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, cloro o flúor,

20

R<sup>2</sup> representa cloro, ciano, metoxi o difluorometoxi,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentadeuteroetilo, 3,3,3-trifluor-2-hidroxi-prop-1-ilo, 3,3,3-trifluor-2-metoxi-prop-1-ilo, 3,3,3-trifluor-2-etoxi-prop-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

25

pudiendo el alquilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6x</sub>, oxo-heterociclilo de 4 a 6 miembros, tio-heterociclilo de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxano, fenilo y piridilo,

30

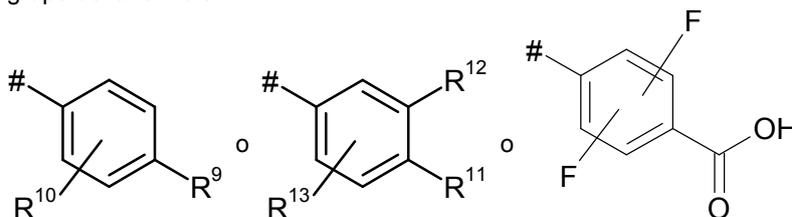
pudiendo el cicloalquilo estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

y

pudiendo el oxo-heterociclilo y el tio-heterociclilo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, flúor, metilo, etilo, difluorometilo y trifluorometilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula



35

en la que #

marca el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

R<sup>9</sup> representa hidroxycarbonilo o heterociclilo de 5 miembros,

pudiendo el heterociclilo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, hidroxilo, tioxi, sulfanilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-hidroxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo y 2-metoxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo, pudiendo el metilo estar sustituido con un sustituyente metoxi,

5 R<sup>10</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclo de 5 miembros, pudiendo el heterociclilo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, cloro, hidroxilo, hidroxycarbonilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 2-hidroxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo y 2-metoxi-carbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,

10 R<sup>13</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor, metilo o metoxi, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) indicados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto los compuestos comprendidos por la fórmula (I) indicados continuación no sean ya sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención dependiendo de su estructura pueden presentarse en diferentes formas estereoisoméricas, es decir, en forma de isómeros de configuración o dado el caso también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en atropisómeros). La presente invención por lo tanto comprende los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. De tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida los componentes estereoisoméricamente

20 unitarios; preferentemente se emplean para ello procedimientos cromatográficos, especialmente la cromatografía HPLC en fase aquiral o bien quiral.

Dado que los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentarse en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

25 En el marco de la presente invención, bajo el concepto "enantioméricamente puros" se entenderá que el compuesto en cuestión, respecto de la configuración absoluta del centro quiral en un excedente de enantiómeros, existe en más del 95 %, preferentemente en más del 97 %. El excedente de enantiómeros (valor-ee, en inglés *enantiomeric excess*) se calculará a este respecto mediante la evaluación del correspondiente cromatograma HPLC en fase quiral con el auxilio de la siguiente fórmula:

$$ee = [E^A (\% \text{ superficie}) - E^B (\% \text{ superficie})] \times 100 \% / [E^A (\% \text{ superficie}) + E^B (\% \text{ superficie})]$$

30 (E<sup>A</sup>: excedente de enantiómero, E<sup>B</sup>: déficit de enantiómero)

La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos según la invención. Por una variante isotópica de un compuesto según la invención se entiende a este respecto un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto según la invención está intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica distinta a la masa atómica habitual o predominantemente presente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto según la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como <sup>2</sup>H (deuterio), <sup>3</sup>H (tritio), <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>33</sup>P, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>129</sup>I y <sup>131</sup>I. Determinadas variantes isotópicas de un compuesto según la invención, como especialmente aquellas en las que están incorporados uno o varios isótopos radiactivos, pueden ser de utilidad, por ejemplo, para la investigación del mecanismo de acción o la distribución de principio activo en el cuerpo; debido a la capacidad de preparación y de detección comparativamente fácil, para esto son especialmente adecuados compuestos marcados con isótopos <sup>3</sup>H o <sup>14</sup>C. Además, la incorporación de isótopos como, por ejemplo, de deuterio, puede conducir a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto como, por ejemplo, una prolongación de la semivida en el cuerpo o una reducción de la dosis activa necesaria; por tanto, aquellas modificaciones de los compuestos según la invención también pueden

40 representar dado el caso una forma de realización preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos según la invención pueden prepararse según los procedimientos conocidos por el experto, así, por ejemplo, según los procedimientos descritos más adelante y los protocolos reflejados en los ejemplos de realización, usándose modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

50 Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. También se incluyen las sales que no son adecuadas para los usos farmacéuticos en sí mismos, pero pueden usarse por ejemplo para aislar o purificar los compuestos de acuerdo con la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, p. ej., sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico,

55 ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención también comprenden sales de bases usuales, como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (p. ej., sales de sodio y potasio), sales

de metales alcalinotérreos (p. ej., sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivados de amoníaco u aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de carbono, como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina y colina.

- 5 Como solvatos se denominan en el marco de la invención aquellas formas de compuestos de acuerdo con la invención que en estado sólido o líquido forman un complejo mediante la coordinación con moléculas de disolventes. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua.

Además la presente invención también describe profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El concepto "profármacos" denomina compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero son transformados en compuestos de acuerdo con la invención durante el tiempo de permanencia en el organismo (por ejemplo, en forma metabólica o hidrolítica).

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye la inhibición, el retardo, la detención, el alivio, la atenuación, la restricción, reducción, supresión, el rechazo o la curación de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o el desarrollo, el curso o el avance de estos estados y/o los síntomas de estos estados. El término "terapia" se entiende aquí como sinónimo del término "tratamiento".

Los términos "prevención", "profilaxis" o "exclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a la evasión o reducción del riesgo de contraer, experimentar, padecer o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o problema de salud, o un desarrollo o avance de estos estados y/o los síntomas de estos estados.

- 20 El tratamiento o la prevención de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, puede ser parcial o completo.

En el marco de la presente invención los sustituyentes, salvo especificación en contrario, presentan el siguiente significado:

25 Alquilo representa un resto alquilo lineal o ramificado con 1 a 5, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-prop-1-ilo, n-butilo, terc-butilo y 2,2-dimetilprop-1-ilo.

Alcoxi representa un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada con 1 a 4, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 2-metil-prop-1-oxi, n-butoxi y terc-butoxi.

30 Cicloalquilo representa un grupo cicloalquilo monocíclico con 3 a 7 átomos de carbono, a modo de ejemplo y preferentemente se mencionan para el cicloalquilo: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

35 Heterociclilo de 5 miembros en la definición del resto R<sup>9</sup> representa un resto saturado, en parte no saturado o monocíclico aromático saturado monocíclico con 5 átomos del anillo y hasta 4 heteroátomos de la serie S, O y N, pudiendo también formar un átomo de nitrógeno un N-óxido, a modo de ejemplo y preferentemente: tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, dihidrooxazolilo y dihidroimidazolilo.

40 Heterociclo de 5 miembros en la definición de los restos R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representa un resto saturado, en parte no saturado o monocíclico aromático saturado monocíclico con 5 átomos del anillo y hasta 2 heteroátomos de la serie S, O y N, pudiendo también formar un átomo de nitrógeno un N-óxido. Este heterociclo de 5 miembros se presenta junto con el anillo de fenilo al que está enlazado, a modo de ejemplo y preferentemente: 2,3-dihidro-1-benzotiofeno-5-ilo, 1,3-dihidro-2-benzotiofeno-5-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofurano-5-ilo, 1,3-dihidro-2-benzofurano-5-ilo, indolino-5-ilo, isoindolino-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 1,3-dihidro-2,1-benzoxazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-5-ilo, 1H-benzimidazol-5-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1,2-benzoxazol-5-ilo, indol-5-ilo, isoindol-5-ilo, benzofurano-5-ilo, benzotiofeno-5-ilo, 2,3-dihidro-1-benzotiofeno-6-ilo, 1,3-dihidro-2-benzotiofeno-6-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofurano-6-ilo, 1,3-dihidro-2-benzofurano-6-ilo, indolino-6-ilo, isoindolino-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-6-ilo, 1,3-dihidro-2,1-benzoxazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-6-ilo, 1,3-dihidro-2,1-benzotiazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1,3-benzotiazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 1,2-benzoxazol-6-ilo, indol-6-ilo, isoindol-6-ilo, benzofurano-6-ilo y benzotiofeno-6-ilo.

50 Oxo-heterociclilo de 4 a 6 miembros en la definición del resto R<sup>3</sup> representa un resto monocíclico saturado con 4 a 6 átomos del anillo, en el que un átomo del anillo es un átomo de oxígeno, a modo de ejemplo y preferentemente: oxetanilo, tetrahydrofuranilo y tetrahydro-2H-piranilo.

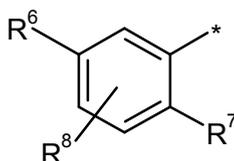
55 Tío-heterociclilo de 4 a 6 miembros en la definición del resto R<sup>3</sup> representa un resto monocíclico saturado con 4 a 6 átomos del anillo, en el que un átomo del anillo es un átomo de azufre, a modo de ejemplo y preferentemente: tientanilo, tetrahydrotienilo y tetrahydro-2H-tiopiranilo.

En las fórmulas del grupo que puede representar R<sup>1</sup>, el punto final de la línea al lado de la cual cada vez hay un \* no representa un átomo de carbono, o bien un grupo CH<sub>2</sub>, sino un componente del enlace al átomo al que está unido R<sup>1</sup>.

En las fórmulas del grupo que puede representar R<sup>5</sup>, el punto final de la línea al lado de la cual cada vez hay un # no representa un átomo de carbono, o bien un grupo CH<sub>2</sub>, sino un componente del enlace al átomo al que está unido R<sup>5</sup>.

5 Son preferentes compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo de la fórmula



en la que \* marca el punto de unión con el anillo de oxipiridina,

R<sup>6</sup> representa cloro,

10 R<sup>7</sup> representa bromo, cloro, ciano, nitro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, etinilo o ciclopropilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi,

15 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, etoxi, 1,1,2,2,2-pentadeuteroetilo o prop-2-in-1-ilo,

pudiendo alquilo C<sub>1</sub> estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, 1,4-dioxanilo, fenilo y piridilo,

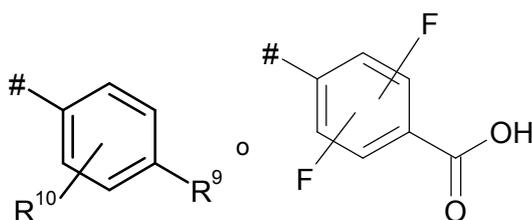
en el que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y oxetanilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y trifluorometilo,

20 y en el que tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piranilo y tetrahidro-2H-tiopiranilo puede estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, metilo y etilo,

25 y pudiendo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula



30 en la que # marca el punto de unión con el átomo de nitrógeno, R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo o dihidrooxazolilo,

35 pudiendo oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y dihidrooxazolilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, hidroxilo, tioxo, sulfanilo, metilo, trifluorometilo y 2-hidroxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,

en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

40 R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo o 1H-indazol-5-ilo,

pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo y 1H-indazol-5-ilo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, cloro, hidroxicarbonilo, metilo y trifluorometilo,

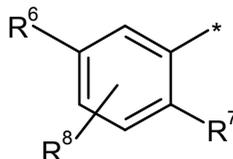
45 y pudiendo el anillo de bencilo en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-

indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo y 1H-indazol-5-ilo estar sustituido con un sustituyente del grupo compuesto por flúor y metoxi,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

5 R<sup>1</sup> representa un grupo de la fórmula



10 en la que \*  
 marca el punto de unión con el anillo de oxipiridina,  
 R<sup>6</sup> representa cloro,  
 R<sup>7</sup> representa ciano o difluorometoxi,  
 R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

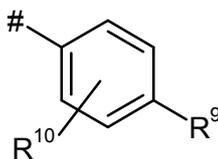
R<sup>2</sup> representa cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi,

15 R<sup>3</sup> representa metilo, etilo, n-propilo, 2-metil-prop-1-ilo o n-butilo,  
 pudiendo metilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por difluorometilo,  
 trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piraniilo, 1,4-dioxaniilo, fenilo  
 y piridilo,  
 en el que ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo,

20 y  
 pudiendo etilo, n-propilo y n-butilo estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto  
 por flúor, metoxi y trifluorometoxi,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula



25 en la que #  
 marca el punto de unión con el átomo de nitrógeno,  
 R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo, oxadiazolilo, pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo,  
 pudiendo oxadiazolilo y pirazolilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 entre sí del grupo compuesto por oxo, hidroxilo y trifluorometilo,

30 y  
 pudiendo triazolilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por trifluorometilo y  
 2-hidroxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,  
 R<sup>10</sup> representa hidrógeno o flúor,

35 o  
 R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo o 1H-  
 indazol-5-ilo,  
 pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo y metilo,

40 y  
 pudiendo el anillo de bencilo en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo estar sustituido con un sustituyente flúor,

y  
 pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 1H-benzimidazol-6-ilo estar sustituido con un sustituyente  
 hidroxicarbonilo,

45 y  
 pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo estar sustituido con un  
 sustituyente oxo,

y  
pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 1H-indazol-5-ilo estar sustituido con un sustituyente cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

5  $R^3$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_5$ , etoxi, 1,1,2,2-pentadeuteroetilo o prop-2-in-1-ilo, pudiendo el alquilo  $C_1$  estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piraniilo, tetrahidro-2H-tiopiraniilo, 1,4-dioxaniilo, fenilo y piridilo,

10 en el que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y oxetanilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y trifluorometilo,

y

en el que tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piraniilo y tetrahidro-2H-tiopiraniilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, metilo y etilo,

15 y  
pudiendo alquilo  $C_2x-C_4$  estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

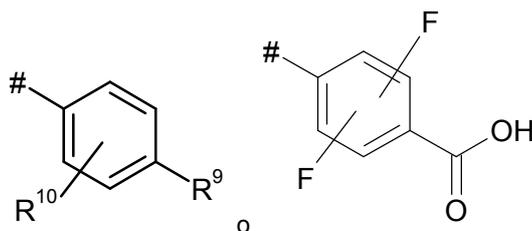
20  $R^3$  representa metilo, etilo, n-propilo, 2-metil-prop-1-ilo o n-butilo, pudiendo metilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piraniilo, 1,4-dioxaniilo, fenilo y piridilo,

en el que ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo,

25 y  
pudiendo etilo, n-propilo y n-butilo estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, metoxi y trifluorometoxi.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

$R^5$  representa un grupo de la fórmula



en la que #

marca el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

35  $R^9$  representa hidroxicarbonilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo o dihidrooxazolilo,

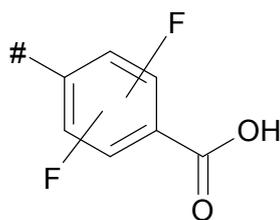
pudiendo oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y dihidrooxazolilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, hidroxilo, tioxo, sulfaniilo, metilo, trifluorometilo y 2-hidroxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,

en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,

$R^{10}$  representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo.

40 Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

$R^5$  representa un grupo de la fórmula



en la que #  
marca el punto de unión con el átomo de nitrógeno.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

5 R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo o 1H-indazol-5-ilo,  
pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo y 1H-indazol-5-ilo estar  
10 sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, cloro, hidroxicarbonilo, metilo y trifluorometilo,  
y  
pudiendo el anillo de bencilo en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo y 1H-indazol-5-ilo estar sustituido  
con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor y metoxi.

15 Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

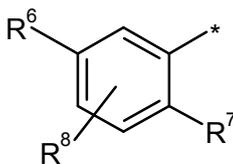
R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo o 1H-indazol-5-ilo,  
pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes  
20 seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo y metilo,  
y  
pudiendo el anillo de bencilo en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo estar sustituido con un sustituyente flúor,  
y  
pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 1H-benzimidazol-6-ilo estar sustituido con un sustituyente  
25 hidroxicarbonilo,  
y  
pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo estar sustituido con un  
sustituyente oxo,  
y  
pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 1H-indazol-5-ilo estar sustituido con un sustituyente cloro.

30 Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo o indol-5-ilo,  
pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo e indol-5-ilo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes  
35 seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, hidroxicarbonilo, metilo y trifluorometilo.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo de la fórmula



40 en la que \*  
marca el punto de unión con el anillo de oxopiridina,  
R<sup>6</sup> representa bromo, cloro, flúor, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,  
R<sup>7</sup> representa bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi,  
difluorometoxi, trifluorometoxi, etinilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-ilo o ciclopropilo,

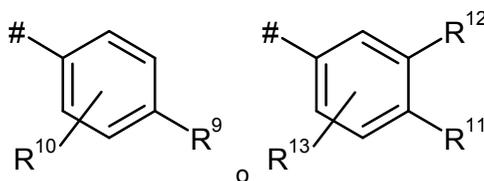
R<sup>8</sup> representa hidrógeno, cloro o flúor,

R<sup>2</sup> representa cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 3,3,3-trifluor-2-hidroxi-prop-1-ilo, 3,3,3-trifluor-2-metoxi-prop-1-ilo, 3,3,3-trifluor-2-etoxi-prop-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, ciclopropiloxi o ciclobutiloxi, pudiendo alquilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6x</sub>, heterociclilo de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxanilo, fenilo y piridilo, en el que cicloalquilo puede estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula



en la que # marca el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo o heterociclilo de 5 miembros, pudiendo heterociclilo estar sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente el uno de otro del grupo compuesto por oxo, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-hidroxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo y 2-metoxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo, en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

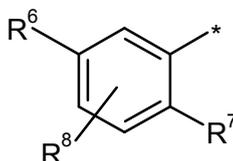
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con los átomos de carbono a los que están unidos conforman un heterociclo de 5 miembros, pudiendo el heterociclo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, cloro, hidroxilo, hidroxicarbonilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 2-hidroxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo y 2-metoxi-carbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,

R<sup>13</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo de la fórmula



en la que \* marca el punto de unión con el anillo de oxopiridina,

R<sup>6</sup> representa cloro,

R<sup>7</sup> representa bromo, cloro, ciano, nitro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, etinilo o ciclopropilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, etoxi o prop-2-in-1-ilo,

pudiendo C<sub>1</sub>-alquilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por difluorometilo,

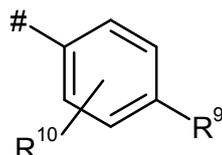
trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydro-2H-piraniilo, 1,4-dioxaniilo, fenilo y piridilo,

en el que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y oxetanilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo y etilo,

5 y  
pudiendo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula



10 en la que #  
marca el punto de unión con el átomo de nitrógeno,  
R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo o dihidrooxazolilo,  
15 pudiendo oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y dihidrooxazolilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, hidroxilo, metilo, trifluorometilo y 2-hidroxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,  
en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,  
R<sup>10</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

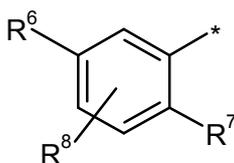
o

20 R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo o indol-5-ilo,  
pudiendo 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo e indol-5-ilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, hidroxicarbonilo, metilo y trifluorometilo,

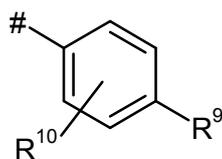
25 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo de la fórmula



30 en la que \*  
marca el punto de unión con el anillo de oxopiridina,  
R<sup>6</sup> representa cloro,  
R<sup>7</sup> representa ciano o difluorometoxi,  
R<sup>8</sup> representa hidrógeno,  
R<sup>2</sup> representa cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi,  
35 R<sup>3</sup> representa metilo, etilo, n-propilo, 2-metil-prop-1-ilo o n-butilo,  
pudiendo metilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydro-2H-piraniilo, 1,4-dioxaniilo, fenilo y piridilo,  
en el que ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo y metilo,  
40 y  
pudiendo etilo, n-propilo y n-butilo estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, metoxi y trifluorometoxi,  
R<sup>4</sup> representa hidrógeno,  
45 R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula



en la que #  
marca el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

5 R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo, oxadiazolilo, pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo,  
pudiendo oxadiazolilo y pirazolilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
entre sí del grupo compuesto por oxo, hidroxilo y trifluorometilo,  
y  
pudiendo triazolilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por trifluorometilo y  
2-hidroxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,

10 R<sup>10</sup> representa hidrógeno o flúor,

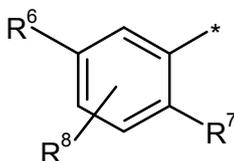
o

15 R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo o 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo,  
pudiendo 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes del grupo compuesto por oxo y  
metilo,  
y  
pudiendo 1H-benzimidazol-6-ilo estar sustituido con un sustituyente hidroxicarbonilo,  
y  
pudiendo 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo estar sustituido con un sustituyente oxo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo de la fórmula



25 en la que \*  
marca el punto de unión con el anillo de oxopiridina,  
R<sup>6</sup> representa cloro,  
R<sup>7</sup> representa ciano o difluorometoxi,  
R<sup>8</sup> representa hidrógeno.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> representa cloro, ciano, metoxi, etoxi, o  
difluorometoxi.

30 Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

35 R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 3,3,3-trifluor-2-  
hidroxiprop-1-ilo, 3,3,3-trifluor-2-metoxiprop-1-ilo, 3,3,3-trifluor-2-etoxiprop-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, ciclopropiloxi o  
ciclobutiloxi,  
pudiendo alquilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, ciano,  
hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6x</sub>, oxo-  
heterociclico de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxanilo, fenilo y piridilo,  
pudiendo cicloalquilo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del  
grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y  
trifluorometoxi.

40 Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, etoxi o prop-2-in-1-ilo,  
pudiendo C<sub>1</sub>-alquilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por difluorometilo,  
trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-pirano, 1,4-

dioxanilo, fenilo y piridilo,  
 en el que ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y oxetanilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo y etilo,  
 y  
 5 pudiendo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi.

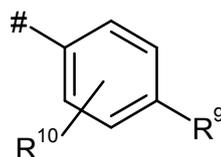
Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>3</sup> representa metilo, etilo, n-propilo, 2-metil-prop-1-ilo o n-butilo,

10 pudiendo metilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piraniilo, 1,4-dioxanilo, fenilo y piridilo,  
 en el que ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo y metilo,  
 y  
 15 pudiendo etilo, n-propilo y n-butilo estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, metoxi y trifluorometoxi.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula



20 en la que #  
 marca el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo, oxadiazolilo, pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo,  
 pudiendo oxadiazolilo y pirazolilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente  
 25 entre sí del grupo compuesto por oxo, hidroxilo y trifluorometilo,  
 y  
 pudiendo triazolilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por trifluorometilo y 2-hidroxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno o flúor.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

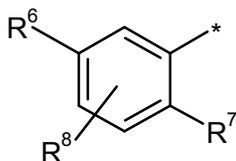
30 R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo o 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo,  
 pudiendo 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo y metilo,  
 y  
 35 pudiendo 1H-benzimidazol-6-ilo estar sustituido con un sustituyente hidroxicarbonilo,  
 y  
 pudiendo 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo estar sustituido con un sustituyente oxo.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo o 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo,  
 40 pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo estar sustituido con uno o dos  
 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo y metilo,  
 y  
 pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 1H-benzimidazol-6-ilo estar sustituido con un sustituyente  
 hidroxicarbonilo,  
 y  
 45 pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo estar sustituido con un  
 sustituyente oxo.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo de la fórmula



en la que \*

marca el punto de unión con el anillo de oxopiridina,

R<sup>6</sup> representa bromo, cloro, flúor, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,

R<sup>7</sup> representa bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etinilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-ilo o ciclopropilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno, cloro o flúor,

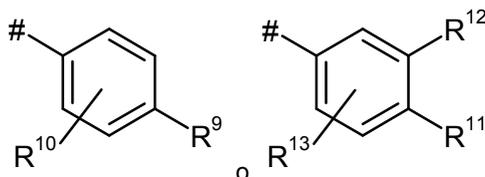
R<sup>2</sup> representa cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi,

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo o prop-2-in-1-ilo,

pudiendo alquilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6x</sub>, oxo-heterociclico de 4 a 6 miembros, fenilo y piridilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula



en la que #

marca el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo o heterociclico de 5 miembros,

pudiendo heterociclico estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por oxo, hidroxilo, metilo, difluorometilo y trifluorometilo,

en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con los átomos de carbono de carbono a los que están unidos forman un heterociclo de 5 miembros,

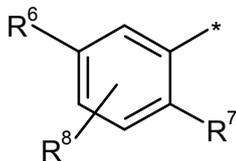
pudiendo el heterociclico estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por oxo, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo,

R<sup>13</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo de la fórmula



en la que \*

marca el punto de unión con el anillo de oxopiridina,

R<sup>6</sup> representa cloro,

R<sup>7</sup> representa bromo, cloro, ciano, nitro, difluorometilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, etinilo o ciclopropilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa cloro, ciano, metoxi o etoxi,

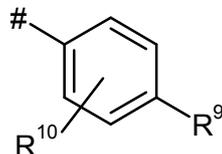
R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o prop-2-in-1-ilo,

pudiendo C<sub>1</sub>-alquilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por ciclopropilo,

fenilo y piridilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula



5 en la que #  
 marca el punto de unión con el átomo de nitrógeno,  
 R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo,  
 pudiendo oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del  
 10 grupo compuesto por oxo, hidroxilo, metilo y trifluorometilo,  
 en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,  
 R<sup>10</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

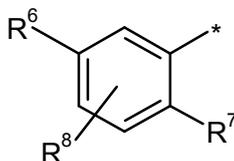
o

15 R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo o 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo,  
 pudiendo 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo y 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo estar sustituidos  
 con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por oxo, metilo y trifluorometilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de sales.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo de la fórmula



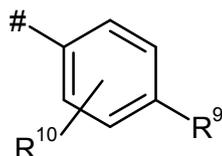
20 en la que \*  
 marca el punto de unión con el anillo de oxopiridina,  
 R<sup>6</sup> representa cloro,  
 R<sup>7</sup> representa ciano o trifluorometilo,  
 R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

25 R<sup>2</sup> representa cloro, flúor, ciano, metoxi o etoxi,

R<sup>3</sup> representa metilo, etilo o 2-metil-prop-1-ilo,  
 pudiendo metilo estar sustituido con un sustituyente ciclopropilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula



30 en la que #  
 marca el punto de unión con el átomo de nitrógeno,  
 R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo,  
 pudiendo oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del  
 35 grupo compuesto por oxo, hidroxilo, metilo y trifluorometilo,  
 en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,  
 R<sup>10</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

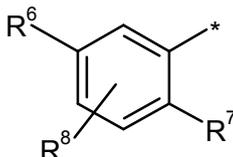
o

R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo o 1H-benzimidazol-6-ilo, pudiendo 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo y 1H-benzimidazol-6-ilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por oxo, metilo y trifluorometilo,

5 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> representa un grupo de la fórmula



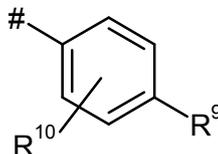
10 en la que \*  
marca el punto de unión con el anillo de oxopiridina,  
R<sup>6</sup> representa Cloro,  
R<sup>7</sup> representa ciano o trifluorometoxi,  
R<sup>8</sup> representa hidrógeno.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> representa cloro, ciano, metoxi o etoxi.

15 Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> representa metilo, etilo o 2-metil-prop-1-ilo, pudiendo metilo estar sustituido con un sustituyente ciclopropilo.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula



20 en la que #  
marca el punto de unión con el átomo de nitrógeno,  
R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo, oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo o tetrazolilo,  
pudiendo oxadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo y triazolilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del  
25 grupo compuesto por oxo, hidroxilo, metilo y trifluorometilo,  
en el que metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,  
R<sup>10</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo.

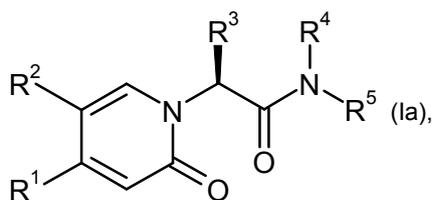
Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que

30 R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo o 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo,  
pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo y 2,3-dihidro-  
1H-indazol-5-ilo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por oxo, metilo y trifluorometilo.

Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo o 1H-benzimidazol-6-ilo, pudiendo 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo y 1H-benzimidazol-6-ilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por oxo, metilo y trifluorometilo.

35 Son preferentes también compuestos de la fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo o 1H-benzimidazol-6-ilo, pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo y 1H-benzimidazol-6-ilo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo compuesto por oxo, metilo y trifluorometilo.

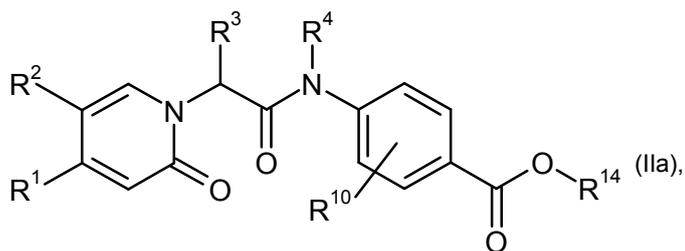
Son preferentes también compuestos que exponen la fórmula (Ia)



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están definidos como se indicó anteriormente.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), o sus sales, sus solvatos, o solvatos de las sales, en el que

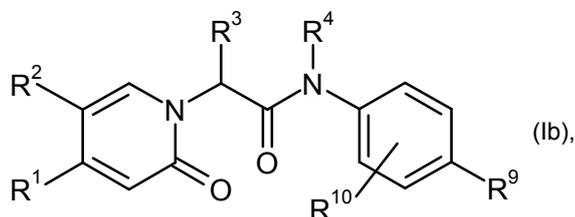
5 [A] los compuestos de la fórmula



en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>10</sup> tienen el significado especificado anteriormente y R<sup>14</sup> representa terc-butilo,

10 se hacen reaccionar con un ácido para dar compuestos de la fórmula

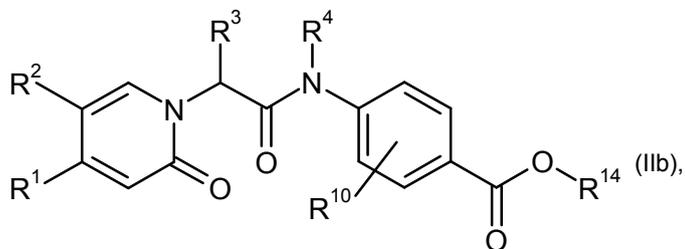


en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>10</sup> tienen el significado especificado anteriormente y R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo,

15 o

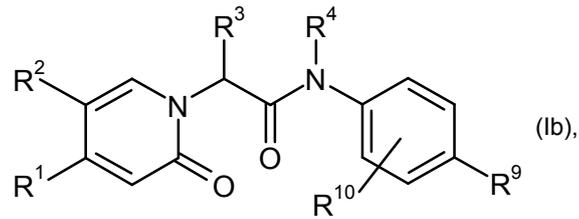
[B] los compuestos de la fórmula



en la que

20 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>10</sup> tienen el significado especificado anteriormente y R<sup>14</sup> representa metilo o etilo,

se hacen reaccionar con una base para dar compuestos de la fórmula

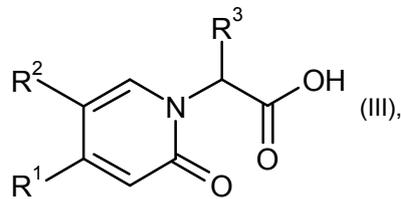


en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>10</sup> tienen el significado especificado anteriormente y R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo,

5 o

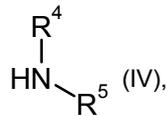
[C] los compuestos de la fórmula



en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado especificado anteriormente, se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula

10

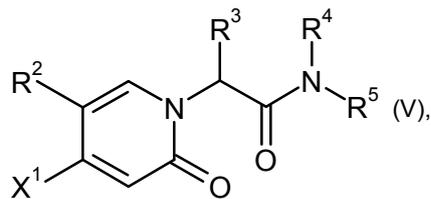


en la que

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado especificado anteriormente, en presencia de un reactivo de deshidrogenación para dar compuestos de la fórmula (I),

15 o

[D] los compuestos de la fórmula



en la que

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado especificado anteriormente y

20

X<sup>1</sup> representa cloro, bromo o yodo,

se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula



en la que

R<sup>1</sup> tiene el significado especificado anteriormente y

25

Q representa -B(OH)<sub>2</sub>, un éster de ácido borónico, preferentemente ácido borónico pinacol éster, o -BF<sub>3</sub>-K<sup>+</sup>, bajo condiciones de acoplamiento Suzuki para compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (Ib) son un subconjunto de los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de las fórmulas (IIa) y (IIb) en su conjunto forman la cantidad de los compuestos de la fórmula (II).

La transformación de acuerdo al procedimiento [A] se lleva a cabo en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 60 °C a presión normal.

- 5 Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, o éteres como tetrahidrofurano o dioxano, se prefiere diclorometano.

Ácidos son por ejemplo ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en dioxano, se prefiere ácido trifluoroacético.

- 10 La transformación de acuerdo al procedimiento [B] se lleva a cabo en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta el reflujo del disolvente a presión normal.

- 15 Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes como metanol o etanol, éter como dietiloéter, metilo terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano u otros disolventes como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes, o mezclas de disolventes con agua, se prefiere una mezcla de tetrahidrofurano y agua o una mezcla de metanol y agua.

Bases son por ejemplo hidróxidos alcalinos como hidróxido de sodio, de litio, o de potasio, o carbonatos alcalinos como carbonato de cesio, de sodio, o de potasio, alcoholatos como terc-butilato de potasio o terc-butilato de sodio, se prefiere hidróxido de litio o carbonato de cesio.

- 20 La transformación de acuerdo al procedimiento [C] se lleva a cabo en general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde 0 °C hasta la temperatura ambiente a presión normal.

- 25 Como reactivos de deshidrogenación son adecuados para este caso a modo de ejemplo carbodiimida como por ejemplo *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) (dado el caso en presencia de pentafluorofenol (PFP)), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N'*-propiloximetil-poliestireno (PS-carbodiimida) o compuestos carbonilos como carbonildiimidazol, o 1,2-compuestos oxazol como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazol-3-sulfato o 2-terc-butil-5-metil-isoxazol-perclorato, o compuestos acilaminos como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o anhídrido de ácido propanofosfónico, o cloroformiato de isobutilo, o bis-(2-oxo-3-oxazolidona)-cloruro de fosforilo o benzotriazoliloxitri(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato, o *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetra-metiluro-hexafluorofosfato (HBTU),  
30 2-(2-oxo-1-(2H)-piridilo)-1,1,3,3-tetrametilurotetrafluoroborato (TPTU), (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetilamino-fluorboratometilo (TBTU) o *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametil-uronio-hexafluorofosfato (HATU), o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato (BOP), o mezclas de estos con bases. Preferentemente se lleva a cabo la condensación con HATU.

- 35 Bases son a modo de ejemplo carbonatos alcalinos, como por ejemplo carbonato de sodio o de potasio, o carbonato hidrogenado de potasio, o bases orgánicas como trialkiloamino, por ejemplo trietilamina, *N*-metilomorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina. Preferentemente se lleva a cabo la condensación con diisopropiletilamina.

- 40 Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano o triclorometano, hidrocarburos como benceno, u otros disolventes como nitrometano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo. También es posible aplicar mezclas de los disolventes. Especialmente se prefiere dimetilformamida.

- 45 La transformación de acuerdo al procedimiento [D] se lleva a cabo en general en disolventes inertes, en presencia de un catalizador, dado el caso en presencia de un reactivo adicional, dado el caso en un horno a microondas, preferentemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta 150 °C a presión normal hasta 3 bar.

- 50 Catalizadores son a modo de ejemplo para condiciones de reacción Suzuki catalizadores paladio frecuentes, preferentemente son catalizadores como por ejemplo diclorobis(trifenilfosfina)-paladio, tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0), paladio(II)acetato/trisciclohexilfosfina, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, cloruro de bis-(difenilfosfanferrocenil)-paladio-(II), 1,3-bis(2,6-diisopropilfenilo)imidazol-2-ilideno(1,4-naftoquinona)dímero de paladio, alil(cloro)-(1,3-dimesitil-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ilideno)paladio, acetato de paladio (II)/diclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfina, aducto de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-clorhidrato de paladio(II)-monoclorometano o precatalizador XPhos [(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diclohexilo(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (1:1)], se prefiere tetraquitrifenilfosfina-paladio(0), aducto de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-clorhidrato de paladio(II)-monoclorometano o precatalizador XPhos [(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diclohexilo(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (1:1)].  
55

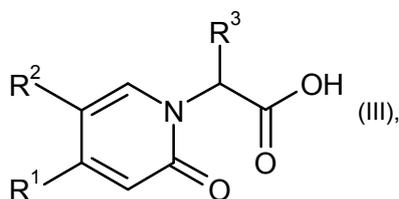
Reactivos adicionales son a modo de ejemplo acetato de potasio, carbonato de cesio, de potasio, o de sodio, terc-butilato de potasio, fluoruro de cesio o fosfato de potasio, pudiendo estos presentarse en solución acuosa, se prefieren reactivos adicionales como carbonato de potasio o solución acuosa de fosfato de potasio.

5 Disolventes inertes son a modo de ejemplo éteres como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, hidrocarburos como benceno, xileno, o tolueno, o amidas de ácido carboxílico como dimetilformamida o dimetilacetamida, alquilsulfóxidos como dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidona o acetonitrilo, o mezclas de disolventes con alcoholes como metanol o etanol y/o agua, se prefiere tetrahidrofurano, dioxano o acetonitrilo.

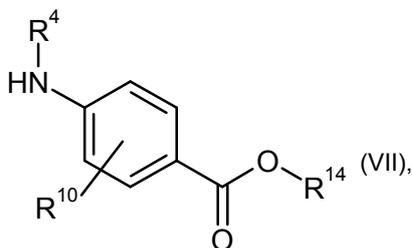
10 Los compuestos de la fórmula (IV) son conocidos, se sintetizan mediante procedimientos conocidos de los compuestos de partida respectivos, o se pueden producir de manera análoga a los procedimientos descritos en la parte de ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (VI) son conocidos o se sintetizan mediante procedimientos conocidos de los compuestos de partida respectivos.

Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos o se pueden producir transformando compuestos de la fórmula



15 en la que  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado especificado anteriormente,  
con compuestos de la fórmula



en la que

20 R<sup>4</sup> y R<sup>10</sup> tienen el significado especificado anteriormente y  
R<sup>14</sup> representa metilo, etilo o terc-butilo,

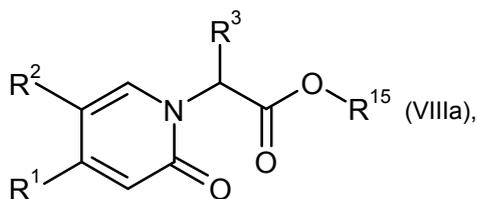
en presencia de un reactivo de deshidrogenación.

La transformación se lleva a cabo como se ha descrito para el procedimiento [C].

25 Los compuestos de la fórmula (VII) son conocidos, se sintetizan mediante procedimientos conocidos de los compuestos de partida respectivos o se pueden producir de manera análoga a los procedimientos descritos en la parte de ejemplos.

Los compuestos de la fórmula (III) son conocidos o se pueden producir haciendo reaccionar

[E] compuestos de la fórmula



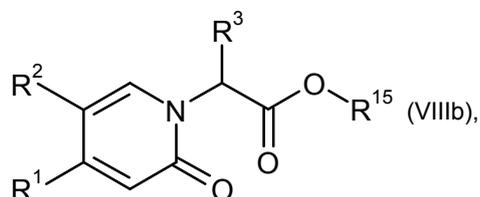
30 en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado especificado anteriormente y

R<sup>15</sup> representa terc-butilo,

con un ácido,  
o

[F] los compuestos de la fórmula



5

en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado especificado anteriormente y  
R<sup>15</sup> representa metilo, etilo o bencilo,

con una base.

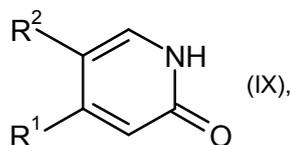
10 Los compuestos de las fórmulas (VIIIa) y (VIIIb) en conjunto forman la cantidad de compuestos de la fórmula (VIII).

La reacción de acuerdo al procedimiento [E] se lleva a cabo como se ha descrito para el procedimiento [A].

La reacción de acuerdo al procedimiento [F] se lleva a cabo como se ha descrito para el procedimiento [B].

Los compuestos de la fórmula (VIII) son conocidos o pueden producirse haciendo reaccionar

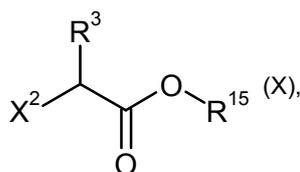
[G] compuestos de la fórmula



15

en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado establecido anteriormente,  
con compuestos de la fórmula



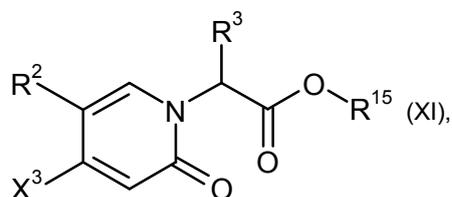
20

en la que

R<sup>3</sup> tiene el significado establecido anteriormente,  
R<sup>15</sup> representa metilo, etilo, bencilo o terc-butilo y  
X<sup>2</sup> representa cloro, bromo, yodo, metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi,

o

25 [H] haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



en la que

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado establecido anteriormente,  
R<sup>15</sup> representa metilo, etilo, bencilo o terc-butilo y  
X<sup>3</sup> representa cloro, bromo o yodo,

5 con compuestos de la fórmula (VI) bajo condiciones de acoplamiento Suzuki.

La reacción de acuerdo al procedimiento [G] se lleva a cabo en general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente hasta el reflujo del disolvente a presión normal.

10 Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes como metanol o etanol, éter como dietiloéter, metilo terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano u otros disolventes como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes, o mezclas de disolvente con agua, se prefiere dimetilformamida

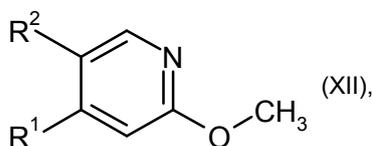
15 Bases son por ejemplo hidróxidos alcalinos como hidróxido de sodio, de litio, o de potasio, o carbonatos alcalinos como carbonato de cesio, de sodio, o de potasio, o terc-butilato de potasio o terc-butilato de sodio, hidruro de sodio o una mezcla de estas bases o una mezcla de hidruro de sodio y bromuro de litio, se prefiere carbonato de potasio o hidruro de sodio.

Los compuestos de la fórmula (X) son conocidos o se sintetizan de acuerdo con los procedimientos conocidos de los compuestos de partida respectivos.

La reacción de acuerdo al procedimiento [H] se lleva a cabo como se ha descrito para el procedimiento [D].

20 Procedimientos adicionales acerca de cómo pueden producirse los compuestos de la fórmula (VIII) se hallan bajo los compuestos de partida en los ejemplos 32.1A-C, 41.1A-C, 43.1B, 43.1C, 44.1B y 44.1C.

Los compuestos de la fórmula (IX) son conocidos o pueden producirse transformando los compuestos de la fórmula

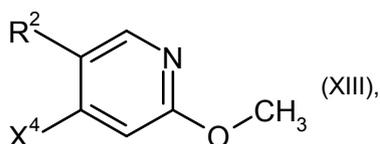


25 en la que  
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados especificados anteriormente,  
con clorhidrato de piridinio o bromhidrato de piridinio.

La transformación se lleva a cabo en general en disolventes inertes, preferentemente en un intervalo de temperatura desde 80 °C hasta 120 °C a presión normal.

30 Disolventes inertes son a modo de ejemplo hidrocarburos como benceno u otros disolventes como nitrometano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetonitrilo. También es posible aplicar mezclas de disolventes. Especialmente preferido es dimetilformamida.

Los compuestos de la fórmula (XII) son conocidos o pueden producirse haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula



35 en la que  
R<sup>2</sup> tiene el significado especificado anteriormente y

X<sup>4</sup> representa cloro, bromo o yodo,

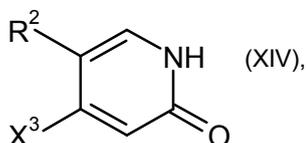
con compuestos de la fórmula (VI) bajo condiciones de acoplamiento Suzuki.

La reacción se lleva a cabo como se ha descrito en el procedimiento [D].

40 Los compuestos de la fórmula (XIII) son conocidos o se sintetizan de acuerdo con los procedimientos conocidos de

los compuestos de partida respectivos.

Los compuestos de la fórmula (XI) son conocidos o pueden producirse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



5 en la que

R<sup>2</sup> tiene el significado especificado anteriormente y

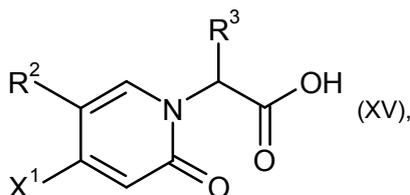
X<sup>3</sup> representa cloro, bromo o yodo,

con compuestos de la fórmula (X).

La reacción se lleva a cabo como se ha descrito en el procedimiento [G].

10 Los compuestos de la fórmula (XIV) son conocidos o se sintetizan de acuerdo con procedimientos conocidos de los compuestos de partida respectivos.

Los compuestos de la fórmula (V) son conocidos o pueden producirse haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula



15 en la que

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados especificados anteriormente y

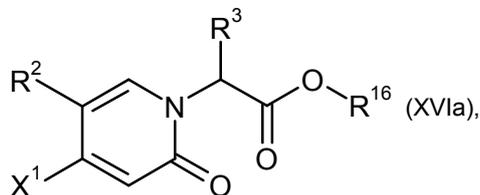
X<sup>1</sup> representa cloro, bromo o yodo,

con compuestos de la fórmula (IV) en presencia de un reactivo de deshidrogenación.

La reacción se lleva a cabo como se ha descrito en el procedimiento [C].

20 Los compuestos de la fórmula (XV) son conocidos o pueden producirse transformando

[I] compuestos de la fórmula



en la que

25 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados establecidos anteriormente,

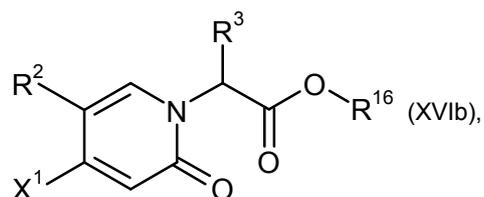
R<sup>16</sup> representa terc-butilo y

X<sup>1</sup> representa cloro, bromo o yodo,

con un ácido,

o

[J] haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



en la que

- 5         $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados especificados anteriormente,  
            $R^{16}$  representa metilo, etilo o bencilo y  
            $X^1$  representa cloro, bromo o yodo,

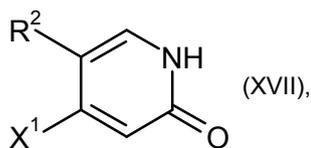
con una base.

Los compuestos de las fórmulas (XVIa) y (XVIb) en conjunto forman la cantidad de compuestos de la fórmula (XVI).

La reacción de acuerdo al procedimiento [I] se lleva a cabo como se ha descrito para el procedimiento [A].

La reacción de acuerdo al procedimiento [J] se lleva a cabo como se ha descrito para el procedimiento [B].

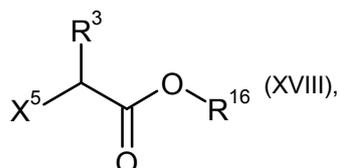
- 10      Los compuestos de la fórmula (XVI) son conocidos o pueden producirse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



en la que

- 15         $R^2$  tiene el significado especificado anteriormente y  
            $X^1$  representa cloro, bromo o yodo,

con compuestos de la fórmula



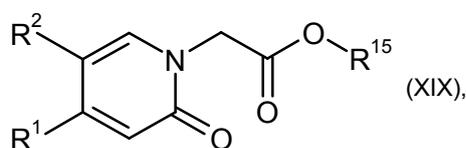
en la que

- 20         $R^3$  tiene el significado especificado anteriormente,  
            $R^{16}$  representa metilo, etilo, bencilo o terc-butilo y  
            $X^5$  representa cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo.

La reacción se lleva a cabo de acuerdo con lo descrito en el procedimiento [G].

Los compuestos de las fórmulas (XVII) y (XVIII) son conocidos o se sintetizan de acuerdo con procedimientos conocidos de los compuestos de partida respectivos.

- 25      En un procedimiento alternativo pueden producirse los compuestos de la fórmula (VIII) haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula



en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado establecido anteriormente y  
R<sup>15</sup> representa metilo, etilo, bencilo o terc-butilo,

con compuestos de la fórmula



5 en la que

R<sup>3</sup> tiene el significado establecido anteriormente y  
X<sup>6</sup> representa cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo o para-toluensulfonilo.

La reacción se lleva a cabo en general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde -78 °C hasta la temperatura ambiente a presión normal.

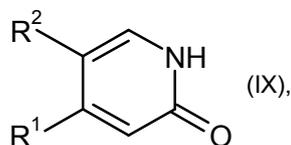
10 Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes como metanol o etanol, éter como dietiléter, metil terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano u otros disolventes como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes, o mezclas de disolventes con agua, se prefiere tetrahidrofurano.

15 Bases son por ejemplo terc-butilato de potasio o terc-butilato de sodio, hidruro de sodio, N-butil-litio o bis-(trimetilosilil)-amida de litio, preferentemente bis-(trimetilosilil)-amida de litio.

Los compuestos de la fórmula (XIX) son conocidos o se sintetizan de acuerdo con los procedimientos anteriormente descritos, por ejemplo el procedimiento [G], de los compuestos de partida respectivos.

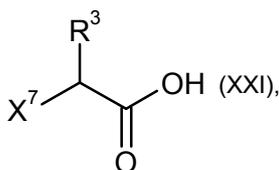
Los compuestos de la fórmula (XX) son conocidos o se sintetizan de acuerdo con procedimientos conocidos de los compuestos de partida respectivos.

20 En un procedimiento alternativo se pueden producir los compuestos de la fórmula (III) haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



en la que  
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado especificado anteriormente,  
con compuestos de la fórmula

25



en la que

R<sup>3</sup> tiene el significado especificado anteriormente y

X<sup>7</sup> representa cloro, bromo o yodo.

30 La reacción se lleva a cabo en general en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferentemente en un intervalo de temperatura desde -10 °C hasta 90 °C a presión normal.

Disolventes inertes son por ejemplo hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano o 1,2-dicloroetano, alcoholes como metanol o etanol, éter como dietiléter, metilo terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, dioxano o tetrahidrofurano u otros disolventes como dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo o piridina, o mezclas de disolventes, o mezclas de disolventes con agua, se prefiere tetrahidrofurano.

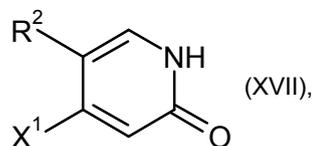
35

Bases son por ejemplo terc-butilato de potasio o terc-butilato de sodio, hidruro de sodio o bis-(trimetilosilil)-amida de litio o una mezcla de magnesio di-terc-butilato y terc-butilato de potasio, se prefiere una mezcla de magnesio di-terc-butilato y terc-butilato de potasio.

Los compuestos de la fórmula (XXI) son conocidos a se sintetizan de acuerdo con procedimientos conocidos de los

compuestos de partida respectivos.

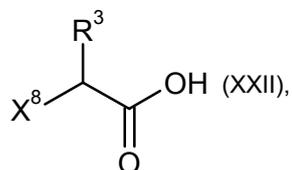
En un procedimiento alternativo se pueden producir los compuestos de la fórmula (XV) haciendo reaccionar compuestos de la fórmula



5 en la que

R<sup>2</sup> tiene el significado especificado anteriormente y X<sup>1</sup> representa cloro, bromo o yodo,

con compuestos de la fórmula



10 en la que

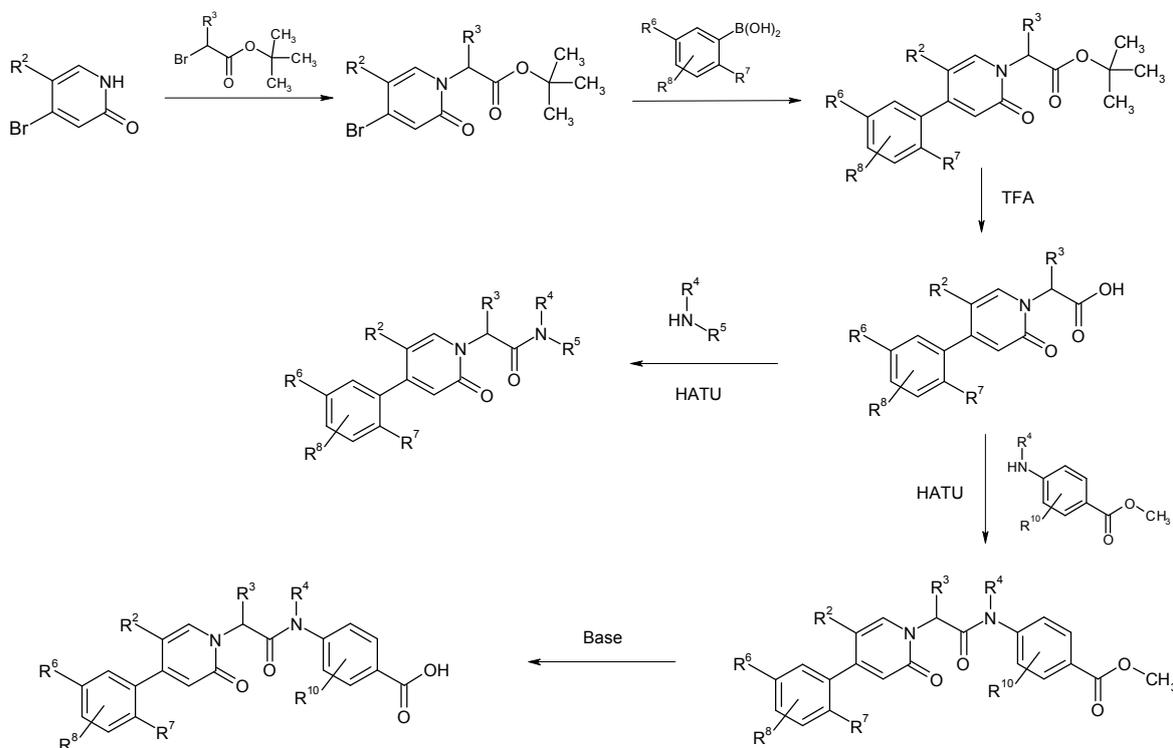
R<sup>3</sup> tiene el significado especificado anteriormente y X<sup>8</sup> representa cloro, bromo o yodo.

La reacción se lleva a cabo como se ha descrito para la transformación de compuestos de la fórmula (IX) con compuestos de la fórmula (XXI).

15 Los compuestos de la fórmula (XXII) son conocidos o se sintetizan de acuerdo con procedimientos conocidos de los compuestos de partida respectivos.

La producción de los compuestos de partida y los compuestos de la fórmula (I) puede ser esclarecida a través del siguiente esquema de síntesis.

**Esquema 1:**



5 Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un espectro no previsible, valioso en el aspecto farmacológico y farmacocinético. En este caso se trata de compuestos que influyen la actividad proteolítica de las serina proteasas FXIa. Los compuestos de acuerdo con la invención inhiben la división enzimática de sustratos que toman un papel esencial en la activación de la cascada de coagulación sanguínea y en el agregado de plaquetas sanguíneas. Asimismo, algunos de los compuestos inhiben también la calicreína plasmática.

10 Debido a esto son apropiados para el uso como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

15 Otro objetivo de la presente invención es la aplicación de compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular de enfermedades cardiovasculares, preferentemente de enfermedades trombóticas o tromboembólicas y/o complicaciones trombóticas o tromboembólicas y/o enfermedades oftalmológicas, en particular de retinopatía diabética o bien edema macular y/o enfermedades inflamatorias, en particular aquellas que estén relacionadas con la actividad desmesurada de la calicreína plasmática.

20 Se incluyen en las "enfermedades tromboembólicas" en el sentido de la presente invención en particular a las enfermedades como el síndrome coronario agudo (ACS), el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) y sin elevación del segmento ST (non-STEMI), la angina de pecho estable, la angina de pecho inestable, reoclusión y restenosis luego de intervenciones coronarias como angioplastia, injerto de stent o bypass aortocoronario, enfermedad arterial oclusiva periférica, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosas, en particular en venas profundas de las piernas y los riñones, ataques isquémicos transitorios, así como derrame cerebral trombótico o tromboembólico.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados entonces para la prevención y tratamiento de tromboembolias cardiogénicas, como por ejemplo isquemias cerebrales, ataques de apoplejía y tromboembolias sistémicas e isquemias en pacientes con arritmias cardíacas agudas, intermedias o persistentes, como por ejemplo fibrilación auricular y aquellas que se someten a una cardioversión, además en pacientes con enfermedades en las válvulas cardíacas o con válvulas cardíacas artificiales.

30 Asimismo, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y prevención de una coagulación intravascular diseminada (DIC) que surge, entre otros, en el marco de una sepsis pero también a causa de operaciones, enfermedades tumorales, quemaduras, u otras lesiones y que puede conducir a daños graves en los órganos a través de microtrombosis.

Complicaciones tromboembólicas surgen además en caso de anemias hemolíticas microangiopáticas y a través del

contacto de la sangre con superficies ajenas al organismo en el marco de circulaciones sanguíneas extracorporales, como por ejemplo hemodiálisis, ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea, "extracorporal membrane oxygenation"), LVAD (dispositivo de asistencia ventricular izquierda, "left ventricular assist device") y procedimientos similares, fístulas arteriovenosas, prótesis vasculares, así como prótesis valvular cardíaca.

- 5 Además los compuestos de acuerdo con la invención son considerados también para la influencia de la cicatrización, para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades vasculares arteroscleróticas y enfermedades inflamatorias como enfermedades reumáticas del aparato locomotor, enfermedades cardíacas coronarias, de insuficiencias cardíacas, de hipertensión arterial, de enfermedades inflamatorias, como por ejemplo asma, enfermedades pulmonares inflamatorias, glomerulonefritis y enfermedades inflamatorias del intestino, como por ejemplo la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asimismo, también para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades demenciales, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer. Además los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser aplicados para la inhibición del crecimiento de tumores y la formación de metástasis, en el caso de microangiopatías, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, nefropatía diabética y otras enfermedades microvasculares así como para la prevención y tratamiento de complicaciones tromboembólicas, como por ejemplo tromboembolias venosas, en caso de pacientes con tumores, en particular aquellos que se someten a intervenciones quirúrgicas mayores o a quimioterapia o radioterapia.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados además para influenciar enfermedades que provocan una permeabilidad vascular fuerte e inflamación, como por ejemplo el angioedema hereditario (HAE), en el que es fundamental una desregulación de la permeabilidad vascular producida por una activación desmesurada de caliceína plasmática.

Además los compuestos de acuerdo con la invención son efectivos en particular con caliceína plasmática para la aplicación en trasplantes de pulmón, trasplantes ortotópicos de hígado, complicaciones en el marco de operaciones CABG (derivación aortocoronaria por injerto "*coronary artery bypass graft*"). Asimismo, los compuestos de acuerdo con la invención son apropiados para el cuidado de órganos en el marco de un trasplante.

- 25 Además los compuestos de acuerdo con la invención son considerados también para la profilaxis y/o el tratamiento de hipertensión pulmonar.

El concepto "hipertensión pulmonar" integra formas determinadas de la hipertensión pulmonar como está establecida por ejemplo por la organización mundial de la salud (OMS).

- 30 Como ejemplos se enuncian la hipertensión pulmonar arterial, la hipertensión pulmonar en caso de enfermedades del sector izquierdo del corazón, la hipertensión pulmonar en caso de enfermedad pulmonar y/o hipoxia y la hipertensión pulmonar a causa de tromboembolias crónicas (CTEPH).

La "hipertensión pulmonar arterial" incluye la hipertensión pulmonar arterial idiopática (IPAH, antes también llamada hipertensión pulmonar primaria), la hipertensión pulmonar arterial familiar (FPAH) y la hipertensión pulmonar arterial asociada (APAH) que está asociada con colagenos, malformaciones del desvío congénitas sistémicas pulmonares, hipertensión portal, infecciones de VIH, la toma de determinados principios activos y medicamentos, con otras enfermedades (enfermedades en glándulas tiroideas, glucogenosis, enfermedad de Gaucher, teleangiectasia, hemoglobinopatía, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía), con enfermedades con una participación venosa/capilar significativa como la enfermedad venooclusiva pulmonar y la hemangiomatosis capilar pulmonar, así como la hipertensión pulmonar persistente de los recién nacidos.

- 40 La hipertensión pulmonar en el caso de enfermedades del sector izquierdo del corazón comprende la enfermedad de la aurícula izquierda o el ventrículo izquierdo y la insuficiencia mitral o de la válvula aórtica.

La hipertensión pulmonar en caso de enfermedad pulmonar y/o hipoxia comprende enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de apnea de sueño, hipoventilación alveolar, enfermedad de altitud crónica y malformaciones congénitas.

- 45 La hipertensión pulmonar a causa de tromboembolias crónicas (CTEPH) comprende oclusión tromboembólica de arterias pulmonares proximales, oclusión tromboembólica de arterias pulmonares distales y embolias pulmonares no trombóticas (tumor, parásitos, cuerpos extraños).

Otro objetivo de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de hipertensión pulmonar en sarcoidosis, histiocitosis X y linfangiomatosis.

Además se consideran las sustancias de acuerdo con la invención también para el tratamiento de fibrosis pulmonares y hepáticas.

Además se consideran los compuestos de acuerdo con la invención también para el tratamiento y/o profilaxis de sepsis (o septicemia), síndrome inflamatorio sistémico (SIRS), disfunción orgánica séptica, síndrome de disfunción orgánica séptica y síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), lesión

55

pulmonar aguda (ALI), shock séptico, DIC (“Disseminated Intravascular coagulation”, o “coagulopatía por consumo”) y/o del síndrome de disfunción orgánica séptica.

Se define “sepsis” como la existencia de una infección y un “systemic inflammatory response syndrome” (denominado en lo sucesivo “SIRS”). El SIRS tiene lugar en el marco de infecciones pero también de otros estados como lesiones, quemaduras, shocks, operaciones, isquemias, pancreatitis, reanimación, o tumores. Conforme a la definición del ACCP/SCCM Consensus Conference Committee de 1992 (Crit Care Med 1992;20:864-874) los síntomas necesarios para el diagnóstico “SIRS” son descriptos para diagnóstico y parámetro de medida (entre otros temperatura corporal modificada, frecuencia cardíaca alta, complicaciones para respirar y cuadro hemático modificado). En la (2001) SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference posterior se mantuvieron los criterios fundamentalmente pero se perfeccionaron en lo que respecta a los detalles (Levy et al., Crit Care Med 2003;31:1250-1256).

En el transcurso de una sepsis puede surgir la activación generalizada del sistema de coagulación (“Disseminated Intravascular coagulation”, o “coagulación intravascular diseminada”, denominada en lo sucesivo “DIC”) con microtrombosis en distintos órganos y complicaciones hemorrágicas secundarias. Además puede surgir el daño endotelial con aumento de permeabilidad vascular y salida de líquido y proteínas hacia el espacio extravascular. En el transcurso adicional una deficiencia de un órgano (por ejemplo en el riñón, el hígado, en la respiración, deficiencias nervioso centrales y en el corazón/la circulación) puede tornarse una deficiencia multiorgánica. “Shock séptico” refiere al surgimiento de una disminución de la presión sanguínea obligada a ser tratada que favorece a un daño orgánico adicional y está acompañado de un pronóstico de empeoramiento.

Los agentes patógenos pueden ser bacterias (gram negativa y gram positiva), hongos, virus y/o eucariotas. La puerta de entrada, o bien infección primaria pueden ser por ejemplo neumonía, infección urinaria, peritonitis. La infección puede, pero no debe obligatoriamente, estar acompañada de una bacteremia.

DIC y/o SIRS pueden tener lugar en el marco de una sepsis, pero también a causa de operaciones, enfermedades tumorales, quemaduras, u otras lesiones. En el caso del DIC tiene lugar la activación masiva del sistema de coagulación en la superficie de células endoteliales, superficies de cuerpos extraños, o tejidos extravasculares heridos. Como consecuencia se desarrolla la coagulación en pequeños vasos de distintos órganos con hipoxia y disfunción orgánica posterior. De manera secundaria tiene lugar el consumo de factores de coagulación (por ejemplo factor X, protrombina y fibrinógeno) y plaquetas, por lo que se reduce la capacidad de coagulación de la sangre y pueden generarse hemorragias fuertes.

La terapia de la sepsis consiste por un lado en la eliminación consecuente del foco infeccioso, por ejemplo mediante el saneamiento operativo del foco y antibiosis. Por otro lado consiste en la asistencia medicinal intensiva temporal de los sistemas orgánicos afectados. Las terapias de los distintos estadios de esta enfermedad están descriptas por ejemplo en la siguiente publicación (Dellinger et al., Crit Care Med 2004;32:858-873). Para los DIC no existe ninguna terapia notoriamente efectiva.

Corresponden a las “enfermedades oftalmológicas” en el sentido de la presente invención en particular enfermedades como retinopatía diabética, edema macular diabético (diabetic macular edema, DME), edema macular, edema macular asociado con oclusión de las venas retinianas, degeneración macular asociada a la edad (AMD), neovascularización coroidea (CNV), membranas neovasculares coroideas (CNVM), edema macular cistoide (cistoid macula edema, CME), membranas epirretinianas (ERM) y perforación de macula, neovascularización coroidea asociada a miopía, venas angiomas o bien vasculares (angioid streaks, vascular streaks), desprendimiento de retina, modificaciones atróficas del epitelio pigmentario retinal, modificaciones hipertróficas del epitelio pigmentario retinal, oclusión venosa retiniana, oclusión venosa coroidea retiniana, retinosis pigmentaria, enfermedad de Stargardt, retinopatía prematura, glaucoma, enfermedades inflamatorias del ojo como por ejemplo uveítis, escleritis, o endoftalmítis, cataratas, anomalías refractivas como por ejemplo miopía, hiperopía, o astigmatismo y queratocono, enfermedades del ojo anterior como por ejemplo angiogénesis corneal como consecuencia de por ejemplo queratitis, trasplante de córnea o queratoplastia, angiogénesis corneal como consecuencia de hipoxia (por ejemplo a través del uso durante mucho tiempo de lentes de contacto), Pterigión, edema subcorneal e intracorneal.

Otro objeto de la presente invención son los medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención o una o más sustancias activas adicionales, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como sustancias combinadas adecuadas se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:

- Terapia antibiótica  
Se consideran distintos antibióticos o combinaciones de medicamentos antifúngicos, o como terapia calculada (previo a la existencia del diagnóstico microbiano) o bien como terapia específica.
- Terapia de fluidos  
Por ejemplo cristaloides o fluidos coloidales.
- Vasopresores  
Por ejemplo noradrenalina, dopamina u hormona antidiurética.

- Terapia inótropa  
Por ejemplo dobutamina
  - Corticosteroides  
Por ejemplo hidrocortisona o fluodrocortisona.
  - 5 • Proteína C activada recombinante humana  
Xigris
  - Productos sanguíneos  
Por ejemplo concentrado eritrocitario, concentrado de trombocitos, eritropoyetina o plasma fresco congelado.
  - 10 • Ventilación mecánica en caso de Acute Lung Injury (ALI) inducida por sepsis, o bien Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)  
Por ejemplo hipercapnia permisiva, volumen corriente bajo
  - Sedación, suministro de analgésicos y bloque neuromuscular  
Sedación: por ejemplo diazepam, lorazepam, midazolam, o propofol. Opioides: por ejemplo fentanilo, hidromorfona, morfina, meperidina, o remifentanilo. NSAIDs: por ejemplo ketorolac, ibuprofeno, o acetaminofen. Bloqueo neuromuscular: por ejemplo pancuronio.
  - 15 • Control de glucosa  
Por ejemplo insulina, glucosa
  - Procedimiento de reemplazo renal  
Por ejemplo hemofiltración venovenosa continua o hemodiálisis intermitente. Dopamina dosificada de manera baja para la protección renal.
  - 20 • Anticoagulantes  
Por ejemplo profilaxis de trombosis o en caso del procedimiento de reemplazo renal, por ejemplo heparina no fraccionada, low molecular weight Heparine, heparinoides, hirudina, bivalirudina o argatroban.
  - Terapia de bicarbonato
  - 25 • Profilaxis de úlceras por estrés  
Por ejemplo antagonistas H2, antiácidos.
- Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser aplicados, asimismo, para el impedimento de coagulación *ex vivo*, por ejemplo para la conservación de los productos sanguíneos y plasmáticos, para la limpieza/tratamiento previo de catéteres y otros recursos y artefactos medicinales, para la vista de superficies artificiales de recursos y artefactos medicinales colocados *in vivo* o *ex vivo*, o en el caso de pruebas biológicas que pueden contener factor X1a y/o caliceína plasmática.
- 30
- Otro objetivo de la presente invención, son compuestos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular las mencionadas anteriormente.
- Otro objetivo de la presente invención es el uso de compuestos de acuerdo con la invención para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular las mencionadas anteriormente.
- 35
- Otro objetivo de la presente invención es un compuesto para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular las mencionadas anteriormente, usando una cantidad eficaz terapéuticamente de un compuesto de acuerdo con la invención.
- Otro objeto de la presente invención son los medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y una o más sustancias activas adicionales.
- 40
- Otro objetivo de la presente invención es el procedimiento para el impedimento de la coagulación sanguínea *in vitro*, en particular en el caso de sangre conservada o pruebas biológicas que podrían contener factor X1a y/o caliceína plasmática caracterizada por la aplicación de una cantidad eficaz anticoaguladora del compuesto de acuerdo con la invención.
- Otro objeto de la presente invención son los medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y una o más sustancias activas adicionales, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como sustancias activas combinadas apropiadas se enuncian a modo de ejemplo y preferentemente:
- Controlador de lípidos, en particular inhibidores de reductasa HMG-CoA-(3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A) como por ejemplo lovastatina (Mevacor), simvastatina (Zocor), pravastatina (Pravachol), fluvastatina (Lescol) y atorvastatina (Lipitor);
- 50

- 5

  - Terapia coronaria/vasodilatadores, en particular inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) como por ejemplo captoprilo, lisinoprilo, enalaprilo, ramiprilo, cilazapril, benazeprilo, fosinoprilo, quinapril y perindopril, o antagonistas de receptores de angiotensina II (angiotensina II) como por ejemplo embusartan, losartan, valsartan, irbesartan, candesartan, eprosartan y temisarta, o antagonistas de receptores adrenérgicos beta como por ejemplo carvedilol, alprenolol, bisoprolol, acebutolol, atenolol, betaxolol, carteolol, metoprolol, nadolol, penbutolol, pindolol, propanolol y timolol, o antagonistas de receptores andrenérgicos alfa 1 como por ejemplo prazosin, bunazosin, doxazosin y terazosin, o diuréticos como por ejemplo hidroclorotiazida, furosemida, bumetanida, piretanida, torasemida, amilorida y dihidralazina, o bloqueadores de los canales de calcio como por ejemplo verapamil y diltiazem, o derivados de dihidropiridina como por ejemplo nifedipina (Adalat) y nitrendipina (Bayotensin), o preparados de nitrógeno como por ejemplo isosorbida-5-mononitrato, isosorbida-dinitrato y gliceroltrinitrato, o sustancias que generan un aumento de guanósil monofosfato cíclico (cGMP), como por ejemplo simuladores de los guanilatos ciclasa solubles, como por ejemplo riociguat;
- 10

  - Activadores del plasminógeno (trombólítico/fibrinolítico) y los compuestos trombólisis/fibrinólisis en aumento como inhibidores del inhibidor del activador del plasminógeno (Inhibidores PAI) o inhibidores del inhibidor de fibrinólisis con trombina activa (inhibidores TAFI) como por ejemplo activador tisular del plasminógeno (t-PA), estreptoquinasa, reteplasa y uroquinasa, o sustancias moduladoras de plasminógeno que conducen hacia la formación de plasmina fortalecida;
- 15

  - Sustancias anticoagulatorias eficaces (Anticoagulantes) como por ejemplo heparina (UFH), heparina de bajo peso molecular (NMH) como por ejemplo tinzaparina, certoparina, pamaparina, nadroparina, ardeparina, enoxaparina, reviparina, dalteparina, danaparoid, semuloparina (AVE 5026), adomiparina (M118) y EP-42675/ORG42675,
- 20

  - Inhibidores de trombina directos (DTI) como por ejemplo pradaxa (Dabigatran), atecogatrano (AZD-0837), DP-4088 y SSR-182289A,
- 25

  - Inhibidores de factor Xa directos como por ejemplo rivaroxaban, apixaban, edoxaban (DU-176b), betrixaban (PRT-54021), R-1663, darexaban (YM-150), otamixaban (FXV-673/RPR-130673), letaxaban (TAK-442), razaxaban (DPC-906), DX-9065a, LY-517717, tanogitran (BIBT-986, prodrug: BIBT-1011), idraparinux y fondaparinux,
- 30

  - Sustancias inhibidoras de agregado de plaquetas (inhibidores de agregado de plaquetas, inhibidores de agregado de trombocitos) como por ejemplo ácido acetilsalicílico (como por ejemplo aspirina), antagonistas de P2Y12 como por ejemplo ticlopidina (Ticlid), clopidogrel (Plavix), prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel, antagonistas de PAR-1 como por ejemplo vorapaxar, antagonistas de PAR-4, antagonistas de EP3 como por ejemplo DG041;
- 35

  - Inhibidores de adhesión de plaquetas como GPVI- y/o antagonistas de GPIIb como por ejemplo revacept o caplacizumab;
  - Antagonistas de receptores de fibrinógeno (glicoproteína IIb/Antagonistas de IIIa) como por ejemplo abciximab, eptifibatide, tirofiban, lamifiban, lefradafiban y fradafiban;
  - así como antiarrítmicos;
- 40

  - Inhibidores de las vías de señalización VEGF y/o PDGF como por ejemplo aflibercept, ranibizumab, bevacizumab, kh-902, pegaptanib, ramucirumab, squalamin o bevasiranib, apatinib, axitinib, brivanib, cediranib, dovitinib, lenvatinib, linifanib, motesanib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, tivozanib, vandetanib, vatalanib, vargafef y e-10030;
  - Inhibidores de las vías de señalización de la angiopoyetina Tie como por ejemplo AMG386;
  - Inhibidores de receptores tirosina quinasa Tie2;
- 45

  - Inhibidores de las vías de señalización de integrina como por ejemplo volociximab, cilengitid y ALG1001;
  - Inhibidores de las vías de señalización PI3K-Akt-mTor como por ejemplo XL-147, perifosín, MK2206, sirolimus, temsirolimus y everolimus;
  - Corticosteriode como por ejemplo anecortave, betametasona, dexametasona, triamcinolona, fluocinolona y fluocinolonaacetona;
- 50

  - Inhibidores de la vía de señalización ALK1-Smad1/5 como por ejemplo ACE041;
  - Inhibidores de ciclooxigenasa como por ejemplo bromofenac y nepafenac;
  - Inhibidores del sistema calicreína-cinina como por ejemplo safotibant y ecallantido;

- Inhibidores de las vías de señalización de esfingosina 1-fosfato como por ejemplo sonepcizumab;
- Inhibidores del receptor del complemento C5a como por ejemplo eculizumab;
- Inhibidores del receptor 5HT1a como por ejemplo tandospirona;
- Inhibidores de la vía de señalización Ras-Raf-Mek-Erk; inhibidores de las vías de señalización MAPK; inhibidores de las vías de señalización FGF; inhibidores de la proliferación de la célula endotelial; sustancias activas que inducen la apoptosis;
- Terapia fotodinámica, compuesta por una sustancia activa y la influencia de luz, siendo la sustancia activa verteporfina por ejemplo.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de manera sistémica y/o local. A estos efectos pueden ser aplicados de manera apropiada como por ejemplo oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dermal, transdermal, conjuntival, extraocular, intraocular, óptica o como injerto o bien stent.

Para estos medios de aplicación se pueden administrar los compuestos de acuerdo con la invención en formas de aplicación adecuadas.

15 Para la aplicación oral son adecuadas las formas de aplicación emitidas según el estado de la técnica que funcionan velozmente y/o que modifican los compuestos de acuerdo con la invención y, asimismo, contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, a modo de ejemplo con capas gastro-resistentes o de disolución retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos de descomposición rápida en la cavidad bucal o películas/obleas, películas/liofilizado, cápsulas (por ejemplo cápsulas duras o blandas), grageas, granulados, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles, o soluciones.

20 La aplicación parenteral puede suceder pasando por alto un paso de reabsorción (por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal, o intralumbar) o bajo la intervención de una reabsorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea, o intraperitoneal). Para la aplicación parenteral son adecuadas como formas de aplicación, entre otras, preparaciones de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizatos o polvos estériles

25 Para la aplicación extraocular (tópica) son adecuadas las formas de aplicación emitidas según el estado de la técnica que funcionan velozmente y/o que modifican o controlan la sustancia activa y, asimismo, contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, como por ejemplo gotas oculares, sprays y lociones (por ejemplo soluciones, suspensiones, sistemas vesiculares/coloidales, emulsiones, aerosoles), polvo para gotas oculares, sprays y lociones (por ejemplo sustancia activa molida, mezclas, liofilizatos, sustancia activa precipitada), preparaciones oculares semiduras (por ejemplo hidrogeles, hidrogeles in-situ, cremas y pomadas), insertos oculares (preparaciones duras y semiduras, por ejemplo bioadhesivos, películas/obleas, comprimidos, lentes de contacto).

30 La aplicación intraocular comprende por ejemplo la aplicación intravitreal subretinal, subescleral, intracoroidal, subconjuntival, retrobulbar y subtenoniana. Para la aplicación intraocular son adecuadas las formas de aplicación emitidas según el estado de la técnica que funcionan velozmente y/o que modifican o controlan la sustancia activa y, asimismo, contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo inyecciones y concentrados para inyecciones (por ejemplo soluciones, suspensiones, sistemas vesiculares/coloidales, emulsiones, polvo para inyecciones (por ejemplo sustancia activa molida, mezclas, liofilizados, sustancia activa precipitada), geles para inyecciones (preparaciones semiduras, por ejemplo injertos biodegradables y no biodegradables, corazones pasibles de ser implantados).

Se prefiere la aplicación oral, o bien en caso de enfermedades oftalmológicas, la aplicación extraocular e intraocular.

35 Para los medios de aplicación restantes son adecuados por ejemplo formas de medicamentos inhalatorios (entre ellos inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales, sprays nasales; comprimidos de aplicación lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdermales (como por ejemplo apósitos), leche, ungüentos, espumas, polvo de masa, injertos, o stents.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser convertidos en las formas de aplicación mencionadas. Esto puede suceder de forma conocida en sí a través de la mezcla con sustancias auxiliares inertes, no tóxicas, adecuadas desde el punto de vista farmacéutico. Dentro de estas sustancias auxiliares se encuentran, entre otras, sustancias portadoras (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), diluyentes (por ejemplo polietilenglicol líquido), emulsionantes y agentes de dispersión o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato sódico, polioxisorbitanooleato), aglomerantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albumina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo

pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores de sabor y/o aroma.

Otro objeto de la presente invención son los medicamentos que contienen mínimo un compuesto de acuerdo con la invención, preferentemente junto con una o más sustancias auxiliares inertes no tóxicas, adecuadas desde el punto de vista farmacéutico, así como su uso a los fines antes mencionados.

- 5 En líneas generales se ha mostrado ventajoso suministrar mediante aplicación parenteral cantidades de aproximadamente 5 a 250 mg cada 24 horas con el fin de obtener resultados más eficaces. En el caso de la aplicación oral, la cantidad es de aproximadamente 5 a 500 mg cada 24 horas.

10 No obstante, dado el caso puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas dependiendo del peso corporal, modo de aplicación, conducta individual ante la sustancia activa, tipo de preparación y momento, o bien intervalo en el que se lleva a cabo la aplicación.

15 Los datos porcentuales en los siguientes tests y ejemplos son, salvo disposición en contrario, porcentajes de peso; partes son partes de peso. Las conductas de disolventes, conductas de diluyentes y datos de concentración de soluciones líquido-líquido refieren respectivamente al volumen. La indicación "w/v" significa "weight/volumen" (peso/volumen). De este modo, "10 % w/v" significa por ejemplo: 100 ml de solución o suspensión contienen 10 g de sustancia.

### A) Ejemplos

#### Abreviaturas:

aprox.	aproximadamente
CDI	Carbonildiimidazol
d	Día(s), duplete (en RMN)
DAD	Detector del arreglo de diodos
DC	Cromatografía de capa fina
DCM	Diclorometano
DCI	Ionización química directa (en EM)
dd	Duplete doble (en RMN)
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
DIEA	<i>N,N'</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	Del teórico (en Rendimiento)
eq.	equivalente(s)
ESI	Ionización por electrospray (en EM)
h	hora(s)
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio-Hexafluorofosfato
HPLC	Cromatografía de alto rendimiento, de alta presión
HV	Alto vacío
CL-EM	Espectroscopía de masa acoplada con cromatografía líquida
LDA	Diisopropilamida de litio
m	Multiplete (en RMN)
min	Minuto(s)
EM	Espectroscopía de masas
RMN	Espectroscopía de resonancia magnética
oxima	Etiléster de ácido hidroximinocianoacético
cuant.	cuantitativo
RP	fase reversa (en HPLC)
TA	temperatura ambiente
R <sub>t</sub>	Tiempo de retención (en HPLC)
s	Singlete (en RMN)
SFC	Cromatografía líquida supercrítica (con dióxido de carbono supercrítico como fase móvil)
THF	tetrahidrofurano o
TFA	ácido trifluoroacético
T3P	2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinan-2,4,6-trióxido
Xantfos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
XPhos precatalizador	[(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (1:1)], J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14073–14075

**Procedimientos de HPLC, CL/EM y CG:**

5 Procedimiento 1: instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8  $\mu$  50x1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % A  $\rightarrow$  1,2 min 5 % A  $\rightarrow$  2,0 min 5 % A; horno: 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; detección UV: 208–400 nm.

Procedimiento 2: instrumento: Waters ACQUITY SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8  $\mu$  50x1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 95 % A  $\rightarrow$  6,0 min 5 % A  $\rightarrow$  7,5 min 5 % A; horno: 50 °C; caudal: 0,35 ml/min; detección UV: 210–400 nm.

10 Procedimiento 3: instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersilo GOLD 1,9  $\mu$  50x1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 97 % A  $\rightarrow$  0,5 min 97 % A  $\rightarrow$  3,2 min 5 % A  $\rightarrow$  4,0 min 5 % A; horno: 50 °C; caudal: 0,3 ml/min; detección UV: 210 nm.

15 Procedimiento 4: instrumento EM: Waters (Micromass) Quattro Micro; instrumento HPLC: Agilent 1100 Serie; columna: YMC-Triart C18 3 $\mu$  50x3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,01 mol carbonato de amonio, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 100 % A  $\rightarrow$  2,75 min 5 % A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % A; horno: 40 °C; caudal: 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm.

20 Procedimiento 5: instrumento EM: Waters (Micromass) QM; instrumento HPLC: Agilent 1100 Serie; columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0x50 mm 3,5-Micron; eluyente A: 1 l de agua + 0,01 mol carbonato de amonio, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98 % A  $\rightarrow$  0,2 min 98 % A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % A; horno: 40 °C; caudal: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

25 Procedimiento 6: instrumento EM: Waters (Micromass) ZQ; instrumento HPLC: Agilent 1100 Serie; columna: Agilent ZORBAX Extend-C18 3,0x50 mm 3,5-micrones; eluyente A: 1 l de agua + 0,01 mol carbonato de amonio, eluyente B: 1 l de acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 98 % A  $\rightarrow$  0,2 min 98 % A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % A  $\rightarrow$  4,5 min 5 % A; horno: 40 °C; caudal: 1,75 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 7: instrumento: Thermo DFS, Trace CG Ultra; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200  $\mu$ m x 0,33  $\mu$ m; caudal constante con helio: 1,20 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 220 °C; gradiente: 60 °C, 30 °C/min  $\rightarrow$  300 °C (3,33 min retención).

30 Procedimiento 8: instrumento: Agilent EM Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8  $\mu$  50 mm x 2,1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % A  $\rightarrow$  0,3 min 90 % A  $\rightarrow$  1,7 min 5 % A  $\rightarrow$  3,0 min 5 % A; horno: 50 °C; caudal: 1,20 ml/min; detección UV: 205–305 nm.

35 Procedimiento 9: instrumento: Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace CG Ultra; columna: Restek RTX-35MS, 15 m x 200  $\mu$ m x 0,33  $\mu$ m; caudal constante con helio: 1,20 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 220 °C; gradiente: 60 °C, 30 °C/min  $\rightarrow$  300 °C (3,33 min de retención).

Procedimiento 10: instrumento EM: Waters SQD; instrumento HPLC: Waters UPLC; columna: Zorbax SB-Aq (Agilent), 50 mm x 2,1 mm, 1,8  $\mu$ m; eluyente A: agua + 0,025 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo (ULC) + 0,025 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 98 % A - 0,9 min 25 % A - 1,0 min 5 % A - 1,4 min 5 % A - 1,41 min 98 % A - 1,5 min 98 % A; horno: 40 °C; caudal: 0,600 ml/min; detección UV: DAD, 210 nm.

40 Procedimiento 11: tipo de instrumento EM: Waters Synapt G2S; tipo de instrumento UPLC: Waters Acquity I-CLASS; columna: Waters, HSST3, 2,1 mm x 50 mm, C18 1,8  $\mu$ m; eluyente A: 1 l de agua + 0,01 % de ácido fórmico; eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,01 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 10 % B  $\rightarrow$  0,3 min 10 % B  $\rightarrow$  1,7 min 95 % B  $\rightarrow$  2,5 min 95 % B; horno: 50 °C; caudal: 1,20 ml/min; detección UV: 210 nm.

Microondas: como reactor de microondas se usó un equipo "single mode" del tipo Emrys™ Optimizer.

45 **Compuestos de partida**

**Procedimiento general 1A: preparación de un ácido borónico**

50 Una solución del correspondiente derivado de piridina en THF (3 ml/mmol) se mezcló a -78 °C con LDA (2 molar en THF/heptano/etilbenceno), se agitó de 2-4 h y a continuación se mezcló rápidamente con triisopropilborato. La mezcla de reacción se mantuvo otras 2-3 h a -78 °C y a continuación se descongeló lentamente durante la noche a TA. Después de la adición de agua se eliminó el THF al vacío y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 2 M, produciéndose por lo general una precipitación que se filtró, se lavó con agua y se secó. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas

combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío.

**Procedimiento general 2A: acoplamiento de Suzuki**

5 En un matraz calentado, purgado con argón, se dispusieron 1,0 eq. de los correspondientes ácidos borónicos, 1,0 eq. del bromuro de arilo o bromuro de arilo, 3,0 eq. de carbonato de potasio y 0,1 eq. del aducto de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II) monodichlorometano o tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). El matraz a  
 10 continuación se evacuó tres veces y cada vez se inyectó nuevamente argón. A la mezcla de reacción se agregó dioxano (6 ml/mmol) y se agitó durante varias horas hasta la transformación prácticamente completa a 110 °C. La mezcla de reacción se filtró a continuación sobre celite, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se mezcló con agua. Después de la adición de acetato de etilo y la separación de fases la fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o con mezclas de diclorometano-metanol) o HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 2B: acoplamiento de Suzuki**

15 En un matraz calentado, purgado con argón, se dispusieron 1,0 eq. del correspondiente ácido borónico, 1,0 eq. del bromuro de arilo o bromuro de arilo y 0,05 eq. del precatalizador XPhos [(2'-aminobifenil-2-il)(cloro)paladio-diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (1:1)], *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14073–14075]. El matraz a  
 20 continuación se evacuó tres veces y cada vez se inyectó nuevamente argón. A la mezcla de reacción se agregó THF desgasificada en el baño de ultrasonido (aprox. 12 ml/mmol) y 3,0 eq. de solución acuosa de fosfato de potasio (0,5 molar) y se agitó a 60 °C. A continuación se agregó a la mezcla de reacción con agua y acetato de etilo. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o con mezclas de diclorometano-metanol) o HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo o  
 25 gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 3A: escisión de metoxipiridina**

Una solución de la correspondiente metoxipiridina en DMF (12,5 ml/mmol) se mezcló con 20 eq. de clorhidrato de piridinio o hidrobromuro de piridinio y a 100 °C se agitó durante varias horas incluso días, eventualmente se agrega más clorhidrato de piridinio o bromohidrato de piridinio, hasta su transformación prácticamente completa. A  
 30 continuación, la solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se mezcló agitando con agua. La precipitación producida se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío.

**Procedimiento general 4A: N-alquilación de derivados de 2-piridinona con los correspondientes derivados de ácido 2-bromo- o 2-cloropropanoico**

35 Una suspensión de 1,0 eq. del correspondiente derivado de 2-piridinona, 2,0 eq. de di-terc-butilato de magnesio y 1,05 eq. de terc-butilato de potasio en THF (5-10 ml/mmol) se agitó bajo argón 10-20 min a TA. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se mezcló con 1,5 eq. del correspondiente derivado de ácido 2-bromo- o 2-cloropropanoico. A continuación, la mezcla de reacción en primer lugar se agitó 2,5 h a TA y a continuación durante la noche a 35-90 °C y se desactivó con ácido clorhídrico 6 N. Después de la adición de acetato de etilo y la separación de fases, la fase orgánica se lavó una vez con agua y una vez con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o con mezclas de diclorometano-metanol) o HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 4B: N-alquilación de derivados de 2-piridinona con los correspondientes derivados de éster del ácido 2-bromo- o 2-cloropropanoico en presencia de carbonato de potasio**

45 Una solución de 1,0 eq. del correspondiente derivado de 2-piridinona en dimetilformamida (5-10 ml/mmol) se mezcló bajo argón a TA con 1,2 eq. del correspondiente derivado de éster del ácido 2-bromo- o 2-cloropropanoico y 1,5 eq. de carbonato de potasio y se agitó a 100 °C. Después de eliminar el DMF y la adición de agua/acetato de etilo y la separación de fases, se lavó la fase orgánica con agua y con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o con mezclas de diclorometano-metanol) o HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 4C: N-alquilación de derivados de 2-piridinona con los correspondientes derivados de éster de ácido 2-bromo- o 2-cloropropanoico en presencia de hidruro de sodio/ bromuro de litio**

55 Una solución de 1,0 eq. del correspondiente derivado de 2-piridinona en dimetilformamida (5-10 ml/mmol) se mezcló

bajo argón a 0 °C con 1,25 eq. de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y se agitó durante 10-20 min a 0 °C. A la mezcla de reacción a continuación se añadió 2,0 eq. de bromuro de litio, se agitó 15 min a TA, se añadió 1,25 eq. del correspondiente derivado del éster de ácido 2-bromo- o 2-cloropropanoico y se agitó a 65 °C. Después de eliminar el DMF y la adición de agua/acetato de etilo y la separación de fases, la fase orgánica se lavó con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o con mezclas de diclorometano-metanol) o HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 4D: N-alkilación de derivados de 2-piridinona con los correspondientes derivados de éster del ácido 2-bromo- o 2-cloropropanoico en presencia de hidruro de sodio**

Una suspensión de hidruro de sodio (1,2 eq.) en dimetilformamida (5-10 ml/mmol) se mezcló bajo argón a TA con el correspondiente derivado de 2-piridinona. La mezcla de reacción se agitó 30-90 min a TA, se enfrió a 0 °C, se mezcló con el correspondiente derivado de éster del ácido 2-bromo- o 2-cloropropanoico (1,2 eq.) y se agitó 2-5 h a TA. Después de la adición de agua y la separación de fases, se extrajo la fase acuosa con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: mezclas de ciclohexano-etiléster de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 4E: N-alkilación de derivados de 2-piridinona con los correspondientes triflatos en presencia de hidruro de sodio**

Una solución del correspondiente derivado de 2-piridinona (1 eq.) en tetrahidrofurano (0,05-0,2M) se mezcló bajo argón a TA con hidruro de sodio (1,1-1,5 eq.) y se agitó durante 30-90 min. A continuación se adicionó el correspondiente triflato (1,0-2,0 eq.) como sustancia pura o como solución en THF. La mezcla de reacción resultante se continuó agitando 1-5 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: mezclas de ciclohexano-etiléster de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o por medio de RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 5A: acoplamiento de amida con HATU/DIEA**

Una solución del correspondiente ácido carboxílico (1,0 eq.) en dimetilformamida (7-15 ml/mmol) se mezcló bajo argón a TA con la amina (1,1eq.), con *N,N*-diisopropiletilamina (2,2 eq.) y una solución de HATU (1,2 eq.) en poca cantidad de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA. Después de la adición de agua/acetato de etilo y la separación de fases, se lavó la fase orgánica con agua y con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o con mezclas de diclorometano-metanol) o HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 5B: acoplamiento de amida con OXIMA/DIC**

A una solución desgaseada del correspondiente ácido carboxílico (1 eq.), anilina (1 eq.) y etiléster del ácido hidroximiinoacético (oxima) (1 eq.) en dimetilformamida (0,1M) se adicionó gota a gota *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (1 eq.) y la solución de reacción resultante se agitó de 8-24 h de TA a 40 °C. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se mezcló con agua y se filtró el producto deseado o se purificó mediante cromatografía de fases normales (gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 5C: acoplamiento de amida con T3P/piridina**

Una solución del ácido carboxílico (1 eq.) y de la correspondiente amina (1,5 eq.) en piridina (0,15-0,05M) se mezcló bajo argón a 0 °C gota a gota con anhídrido de ácido propilfosfónico (T3P, al 50 % en etiléster de ácido acético, 4 eq.). Esta mezcla se calentó a 90 °C y se agitó 1-20 h a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se mezcló con agua y etiléster de ácido acético. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución tampón acuosa (pH 5), con solución saturada acuosa de hidrocabonato de sodio y con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto dado el caso a continuación se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: mezclas de ciclohexano-etiléster de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o por medio de RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 6A: saponificación de un terc-butiléster mediante TFA**

Una solución de 1,0 eq. del correspondiente derivado de *terc*-butiléster en diclorometano (aprox. 7 ml/mmol) se mezcló a TA con 20 eq. de TFA y se agitó a TA durante 1-8 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se coevaporó varias veces con diclorometano y/o tolueno y se secó al vacío. El producto en bruto dado el caso a continuación se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 6B: saponificación de un metil-/etil- o *terc*-butiléster con hidróxido de litio**

Una solución de 1,0 eq. del correspondiente metil- o etiléster en tetrahidrofurano /agua (3:1, aprox. 10 ml/mmol) se mezcló a TA con 3,0 eq. de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de TA a 60 °C y a continuación se ajustó con una solución acuosa, 1 N de ácido clorhídrico a pH 1. Después de la adición de agua/acetato de etilo y la separación de fases, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o con mezclas de diclorometano-metanol) o HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 6C: saponificación de un metil- o etiléster con carbonato de cesio**

A una solución del correspondiente metilo o etiléster (1 eq.) en una mezcla de metanol/agua (4/1, 0,05-0,2M) se adicionó carbonato de cesio (2 eq.) y la suspensión resultante se agitó 3-8 h a temperaturas de TA a 60 °C. La mezcla de reacción dado el caso se enfrió a TA y se ajustó con ácido clorhídrico acuoso (1N) a pH 3. Metanol se eliminó a 30 °C al vacío. La fase acuosa se extrajo con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: mezclas de ciclohexano-etiléster de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 7A: alquilación de ésteres de ácido acético con halogenuros**

Una solución del correspondiente éster del ácido acético en THF (aprox. 10 ml/mmol) se mezcló bajo argón a -78 °C con 1,1 eq. de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1,0M en THF) y se agitó 10 min a -78 °C. A continuación se añadió a la mezcla de reacción una solución del correspondiente yoduro / bromuro / cloruro en THF, se agitó 10 min a -78 °C y después en un baño de hielo y a continuación se desactivó con agua. Después de la adición de acetato de etilo y la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o mezclas de diclorometano-metanol) o mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 7B: alquilación de ésteres de ácido acético con triflatos**

Una solución del correspondiente éster de ácido acético (1 eq.) en tetrahidrofurano (0,1-0,2M) se mezcló bajo argón a -78 °C gota a gota con amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1,0M en THF, 1,1-1,3 eq.) y se agitó durante 15 min. A continuación se adicionó el correspondiente triflato de alquilo (1,5-2,0 eq.) como sustancia pura o solución en THF. La mezcla de reacción resultante se continuó agitando durante 15 min a -78 °C y 1 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: mezclas de ciclohexano-etiléster de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 8A: preparación de triflatos**

Una solución del correspondiente alcohol (1 eq.) se dispuso en diclorometano (0,1M) y a -20 °C se mezcló sucesivamente con lutidina (1,1-1,5 eq.) o trietilamina (1,1-1,5 eq.) y con anhídrido de ácido trifluorometansulfónico (1,05-1,5 eq.). La mezcla de reacción se continuó agitando durante 1 h a -20 °C y a continuación se diluyó con la cantidad triple (referido al volumen de reacción) de *terc*-butiléter de metilo. La fase orgánica se lavó tres veces con una mezcla 3:1 de solución saturada acuosa de cloruro de sodio/1N ácido clorhídrico y finalmente con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se secó (sulfato de sodio o de magnesio), se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso.

**Procedimiento general 9A: reducción de nitro con cloruro de hierro / amonio**

Se disolvieron 10 eq. de cloruro de amonio en una mezcla de etanol/agua (2:1) (aprox. 2M), se calentó a 95 °C y se mezcló con el compuesto nitroarilo (1 eq.). Se adicionaron 3 eq. de hierro en polvo en pequeñas porciones durante

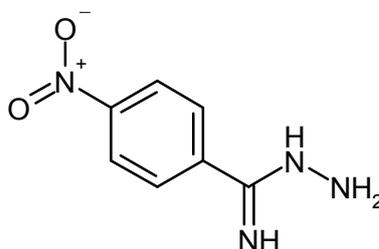
- 1 h. La mezcla de reacción a continuación se agitó 30 min a 95 °C y se filtró en caliente sobre tierra de diatomeas. La torta de filtro se lavó con etanol y se eliminó el etanol al vacío del filtrado. La fase acuosa restante se extrajo tres veces con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: mezclas de ciclohexano-etiléster de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o mediante RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

#### Procedimiento general 10A: preparación de *terc*-butilésteres

- Una solución del correspondiente ácido carboxílico (1 eq.) en tolueno (0,15-0,05 M) se calentó a 60-100 °C y se mezcló gota a gota con *N,N*-dimetilformamida di-*terc*-butilacetalo (4 eq.). La mezcla de reacción se agitó durante 1-5 h a 60-100 °C, se enfrió a TA y se mezcló con etiléster de ácido acético. La fase orgánica se lavó con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación en el próximo paso.

#### Ejemplo 1.1A

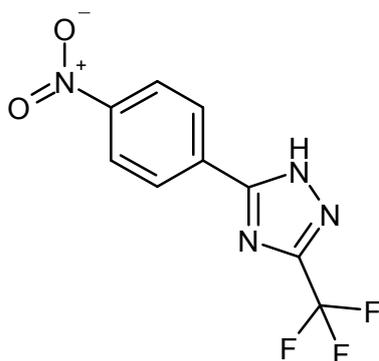
- 4-Nitrobencencarboximidohidrazida



- Una solución de 2,0 g (9,92 mmol) de 4-nitrobencencarboximidamida-monoclorhidrato en 20 ml de metanol se mezcló a 0 °C con 5,2 ml (29,8 mmol, 3 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,62 g (80 % de pureza, 9,92 mmol, 1,0 eq.) hidrazina-monohidrato y se agitó durante 64 h a TA. A continuación se virtió la mezcla de reacción en una solución al 10 % de cloruro de sodio y después de la adición de acetato de etilo y la separación de fases se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento: 1,7 g (93 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 4]:  $R_t = 1,77$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 181$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 1.1B

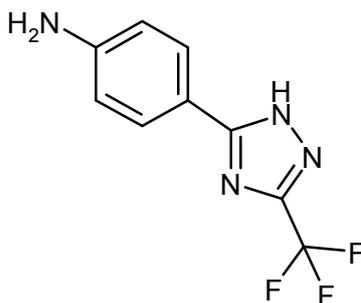
- 5-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol



- Una solución de 1,7 g (9,3 mmol) de 4-nitrobencencarboximidohidrazida en 50 ml de diclorometano se mezcló a 0 °C con 1,95 g (9,3 mmol, 1 eq.) anhídrido de ácido trifluoroacético y se agitó a TA, adicionándose después de 20 min 50 ml de acetonitrilo para una mejor solubilidad de la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó 3 h a 50 °C y a continuación se concentró al vacío. El residuo se coevaporó tres veces con diclorometano y se secó al vacío. Rendimiento: 2,7 g (cuant.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,94$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 259$  (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 1.1C

- 4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]anilina

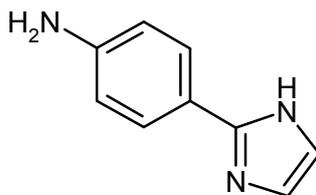


Una solución de 2,7 g (9,9 mmol) de 5-(4-nitrofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol en 110 ml de etanol se mezcló con 8,9 g (39,7 mmol, 4 eq.) de cloruro de estaño(II)-dihidrato y se agitó 1 h a 70 °C. La mezcla de reacción se virtió sobre agua helada y se mezcló cuidadosamente con hidrogenocarbonato de sodio hasta alcanzar un valor de pH de 8. La mezcla se filtró a través de una capa filtrante y el residuo se lavó posteriormente con acetato de etilo. Después de la separación de fases se lavó la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento: 1,9 g (79 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 4]:  $R_t = 1,66$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 229$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 10 **Ejemplo 1.2A**

4-(1*H*-imidazol-2-il)anilina

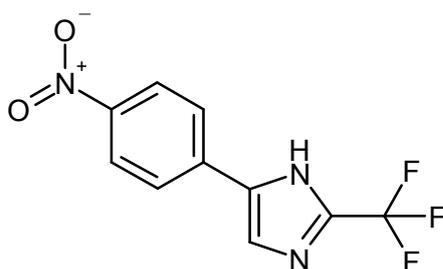


Una solución de 95 mg (0,5 mmol) de 2-(4-nitrofenil)-1*H*-imidazol en 3 ml de etanol se hidrogenó en presencia de 20 mg de paladio (al 10 % sobre carbón activado) a TA y presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción sobre celite, el filtrado se concentró al vacío y se secó. Rendimiento: 91 mg (cuant.)

CL/EM [procedimiento 5]:  $R_t = 1,06$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 160$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 1.3A**

5-(4-nitrofenil)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol

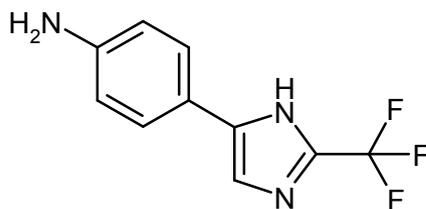


Una suspensión de 200 mg (0,82 mmol) de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona y 500 mg de sulfato de sodio en 10 ml de acetonitrilo con 324 mg (85 % de pureza, 2,5 mmol, 3 eq.) de 2,2,2-trifluoroetanimidamida, se trató 1 h en el baño de ultrasonido y se continuó agitando a TA. A continuación se separó por filtración el sulfato de sodio y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Reposil C 18, gradiente de agua-metanol). Rendimiento: 104 mg (49 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 258$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 1.3B**

4-[2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-5-il]anilina

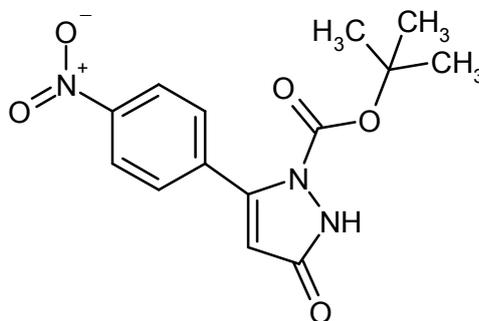


Una solución de 104 mg (0,4 mmol) de 5-(4-nitrofenil)-2-(trifluorometil)-1*H*-imidazol en 10 ml de etanol se hidrogenó en presencia de 15 mg de paladio (al 10 % sobre carbón activado) a TA y presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción sobre celite, el filtrado se concentró al vacío y se secó. Rendimiento: 98 mg (cuant.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,47$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 228$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 1.4A**

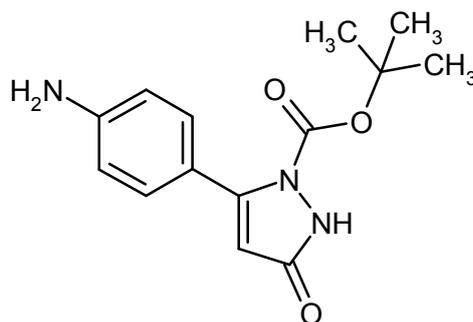
terc.-butiléster de ácido 5-(4-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico



10 Una solución de 2,5 g (12,2 mmol) de 5-(4-nitrofenil)-1,2-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona en 50 ml de diclorometano se mezcló a TA con 2,7 g (12,2 mmol, 1,0 eq.) de di-terc.-butildicarbonato y 1,7 ml (12,2 mmol, 1,0 eq.) de trietilamina y se agitó 4 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Después de la separación de fases se secó la fase orgánica (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de diclorometano-metanol). Rendimiento: 2,23 g (58 % d. t.).  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 306$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 1.4B**

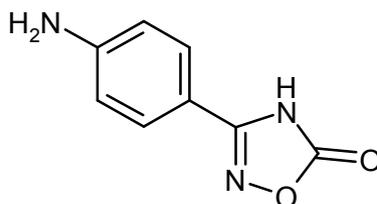
terc-Butiléster del ácido 5-(4-aminofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico



20 Una solución de 2,2 g (7,1 mmol) de terc-butiléster del ácido 5-(4-nitrofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico en 100 ml de etanol se hidrogenó en presencia de 253 mg de paladio (al 10 % sobre carbón activado) a TA y presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción sobre celite y el filtrado se concentró al vacío y se secó. Rendimiento: 1,99 g (90 % de pureza, 92 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 6]:  $R_t = 2,06$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 276$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 1.5A**

3-(4-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona



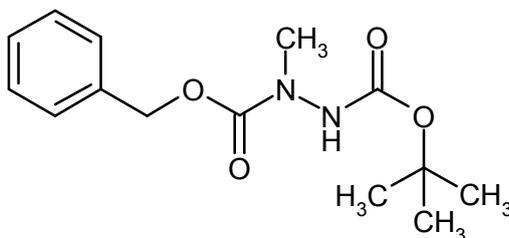
Una solución de 1,5 g (7,2 mmol) de 3-(4-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona en 75 ml de etanol se mezcló con 6,5 g (29 mmol, 4 eq.) dihidrato de cloruro de estaño(II) y se agitó 1 h a 70 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se mezcló cuidadosamente con hidrogenocarbonato de sodio hasta alcanzar un valor de pH de 8. La mezcla se filtró a través de una capa filtrante y el residuo se lavó nuevamente con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se mezcló agitando con diclorometano y metanol, se trató 10 min en el baño de ultrasonido y a continuación se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se secó. Rendimiento: 1,4 g (cuant.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,44$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 178$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,42 (d, 2H), 6,51 (d, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,13 (s ancho, 1H).

### Ejemplo 1.6A

1-Bencil-2-terc-butiléster del ácido 1-metilhidrazin-1,2-dicarboxílico

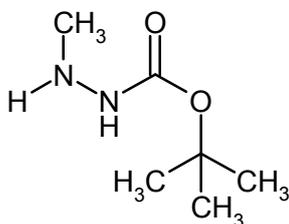


Una solución de 14,2 g (78,8 mmol) de benciléster del ácido 1-metilhidrazincarboxílico en 100 ml de propan-2-ol se mezcló a TA con 20,6 g (94,6 mmol, 1,2 eq.) de di-*terc*-butildicarbonato en 42 ml de diclorometano y se agitó 24 h a TA. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Después de la separación de fases se secó la fase orgánica (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 24,8 g (80 % de pureza, 90 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,00$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 279$  (M-H)<sup>-</sup>

### Ejemplo 1.6B

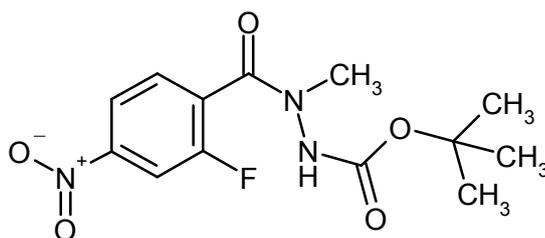
terc-Butiléster del ácido 2-metilhidrazincarboxílico



Una solución de 24,8 g (70,8 mmol) de 1-bencil-2-terc-butiléster del ácido 1-metilhidrazin-1,2-dicarboxílico en 500 ml de etanol se hidrogenó en presencia de 1,24 g paladio (al 10 % sobre carbón activado) a TA y presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción sobre celite y el filtrado se concentró al vacío y se secó. Rendimiento: 12,3 g (48 % de pureza, 57 % d. t.)

### Ejemplo 1.6C

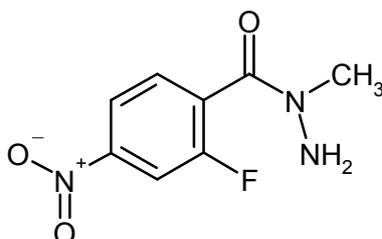
terc-Butiléster del ácido 2-(2-fluoro-4-nitrobenzoil)-2-metilhidrazincarboxílico



- Una solución de 9,1 g (49,3 mmol, 1,2 eq.) de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico en 200 ml de DMF se mezcló bajo argón a TA con 17,1 g (53,4 mmol, 1,3 eq.) (benzotriazol-1-iloxi)bisdimetil-aminometilio-fluoroborato y 21,4 ml (123,1 mol, 3,0 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina y 20 min se agitó a TA. Se adicionó una solución de 12,5 g (48 % de pureza, 41 mmol) de *tert*-butiléster del ácido 2-metilhidrazincarboxílico en 50 ml de DMF y la mezcla de reacción se agitó 6 h a TA. Después de eliminar el DMF al vacío y la adición de agua/acetato de etilo y la separación de fases, se lavó la fase orgánica con ácido cítrico acuoso al 10 % y con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 8,35 g (65 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,91$  min; EM (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 312$  (M-H)<sup>-</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,78 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 3,13 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

### Ejemplo 1.6D

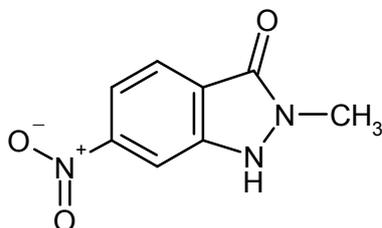
2-Fluoro-*N*-metil-4-nitrobenzohidrazida



- Una solución de 3,6 g (11,5 mmol) de *tert*-butiléster del ácido 2-(2-fluoro-4-nitrobenzoil)-2-metilhidrazincarboxílico en 57 ml de 4 solución molar de ácido clorhídrico/dioxano se agitó 3 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 2,0 g (81 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,50$  min; EM (ESI<sub>pos</sub>):  $m/z = 214$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,09 (m, 2H), 7,61 (dd, 1H), 3,2 (s, 3H).

### Ejemplo 1.6E

2-metil-6-nitro-1,2-dihidro-3*H*-indazol-3-ona



- Una solución de 2,4 g (10,9 mmol) de 2-fluoro-*N*-metil-4-nitrobenzohidrazida en 25 ml de DMF se mezcló a TA con 6,6 ml (37,9 mmol, 3,5 eq.) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo. Se filtró el sólido precipitado y se secó al vacío. Rendimiento: 595 mg (28 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,49$  min; EM (ESI<sub>pos</sub>):  $m/z = 194$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,14 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 3,48 (s, 3H).

### Síntesis alternativa:

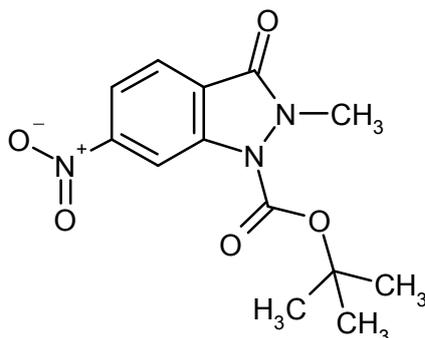
1,66 g (9,27 mmol) de 6-nitro-1,2-dihidro-3*H*-indazol-3-ona se dispusieron en 20 ml de DMF y se adicionaron 1,75 ml (18,5 mmol, 2,0 eq.) de dimetilsulfato. Se calentó la mezcla de reacción 8 h a 60 °C, después se diluyó con

diclorometano y se agitó con solución saturada acuosa de carbonato de sodio. La fase acuosa se lavó en cada caso tres veces con diclorometano y con etiléster de ácido acético y se desecharon las fracciones orgánicas. A continuación se ajustó cuidadosamente la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso 4 N al valor de pH 4,5 gebracht y se extrajo tres veces con etiléster de ácido acético. Estas fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50, eluyente: gradiente ciclohexano/etiléster de ácido acético 1:1 llegando a etiléster de ácido acético/metanol 15:1) y dio el compuesto del título. Rendimiento: 770 mg (43 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,50$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 194$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,2 (s ancho, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 3,48 (s, 3H).

### Ejemplo 1.6F

terc-Butiléster del ácido 2-metil-6-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxílico

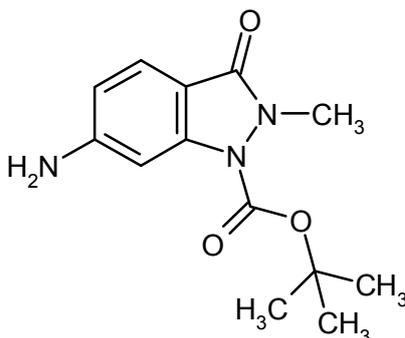


Una solución de 595 mg (3,0 mmol) de 2-metil-6-nitro-1,2-dihidro-3H-indazol-3-ona en 25 ml de propan-2-ol se mezcló a TA con una solución de 0,8 g (3,7 mmol, 1,2 eq.) de Di-*terc*-butildicarbonato en 6 ml de diclorometano y se agitó 12 h a TA. Para una mejor solubilidad de la mezcla de reacción se adicionaron 6 ml de DMF. A la mezcla de reacción se añadió otros 4 eq. de Di-*terc*-butildicarbonato, se agitó 24 h a TA y a continuación se diluyó con diclorometano y agua. Después de la separación de fases se secó la fase orgánica (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 720 mg (80 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,04$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 194$  (M+H-Boc)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,62 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,63 (s, 9H).

### Ejemplo 1.6G

terc-Butiléster del ácido 6-amino-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxílico



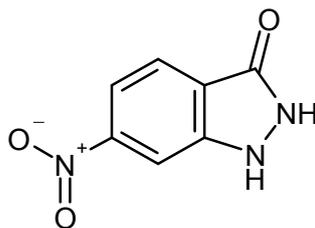
Una solución de 715 mg (2,4 mmol) de *terc*-butiléster del ácido 2-metil-6-nitro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxílico en 30 ml de etanol se hidrogenó en presencia de 52 mg de paladio (al 10 % sobre carbón activado) a TA y presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción sobre celite y el filtrado se concentró al vacío y se secó. Rendimiento: 668 mg (100 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,79$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 264$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,36 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,21 (s, 2H), 1,58 (s, 9H).

### Ejemplo 1.6H

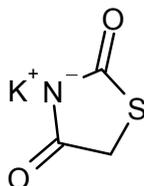
6-nitro-1,2-dihidro-3H-indazol-3-ona



5 En dos porciones iguales se calentaron en total 2,00 g (10,0 mmol) de metiléster del ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico y 2,51 g (50,2 mmol) de hidrazina-monohidrato en 36 ml de etanol en el reactor a microondas 2 h a 120 °C. Las soluciones de reacción combinadas se diluyeron con etiléster de ácido acético y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Rendimiento: 1,66 g (95 % de pureza, 88 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 11]:  $R_t = 0,73$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 180$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,4 (s, 1H), 11,0 (s ancho, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H).

### 10 Ejemplo 1.7A

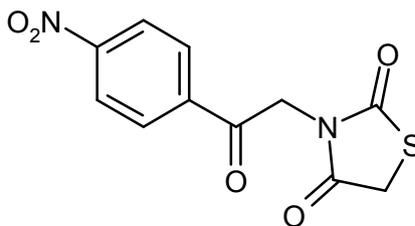
1,3-tiazolidin-2,4-diona sal de potasio



15 Una solución de 2,0 g (17,1 mmol) de 1,3-tiazolidin-2,4-diona en 7 ml de etanol se mezcló a 50 °C con una solución de 1,05 g (18,8 mmol, 1,1 eq.) de hidróxido de potasio en 3 ml de etanol y se agitó 2 h a TA. Se filtró la precipitación formada, se lavó con etanol y se secó al vacío. Rendimiento: 2,3 g (87 % d. t.)

### Ejemplo 1.7B

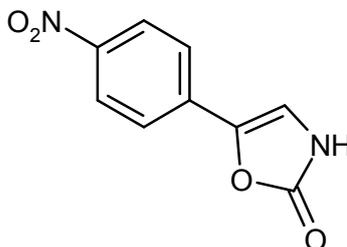
3-[2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona



20 Una solución de 2,0 g (8,2 mmol) de 2-bromo-1-(4-nitrofenil)etanona en 80 ml de acetona se mezcló en porciones con 1,3 g (8,4 mmol) de 1,3-tiazolidin-2,4-diona sal de potasio y se agitó 1 h a 60 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua/diclorometano. Después de la separación de fases se secó la fase orgánica (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío y se secó. Rendimiento: 2,3 g (98 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 3]:  $R_t = 1,81$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 281$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 1.7C

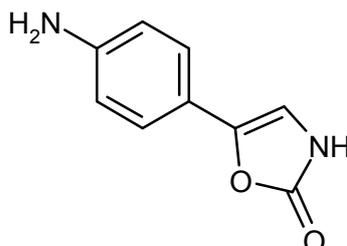
25 5-(4-nitrofenil)-1,3-oxazol-2(3H)-ona



- Una solución de 2,3 g (8,0 mmol) de 3-[2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona en 80 ml de etanol se mezcló con 2,8 ml (20,1 mmol, 2,5 eq.) de trietilamina y se agitó 14 h bajo reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua/etiléster de ácido acético. Después de la separación de fases se secó la fase orgánica (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío y se secó. El residuo se mezcló agitando en diclorometano y se filtró el precipitado y se secó al vacío. Rendimiento: 1,1 g (67 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,71$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 205$  (M-H)<sup>-</sup>.

**Ejemplo 1.7D**

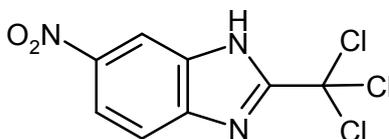
5-(4-aminofenil)-1,3-oxazol-2(3H)-ona



- Una solución de 1,1 g (5,4 mmol) de 5-(4-nitrofenil)-1,3-oxazol-2(3H)-ona en 40 ml de etanol se hidrogenó en presencia de 111 mg de paladio (al 10 % sobre carbón activado) 5 d a TA y presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción sobre celite y el residuo se lavó con etanol. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se usó sin otra purificación en el próximo paso. Rendimiento: 626 mg (88 % de pureza, 58 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 5]:  $R_t = 1,23$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 177$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 1.8A**

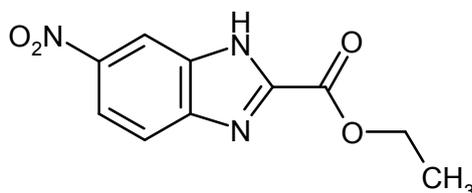
6-nitro-2-(triclorometil)-1H-benzimidazol



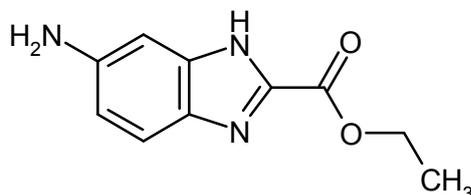
- Una solución de 5,0 g (32,7 mmol) de 4-nitrobenzen-1,2-diamina en 150 ml de ácido acético glacial se mezcló gota a gota a 0 °C con 6,3 g (35,9 mmol, 1,1 eq.) de metil-2,2,2-tricloroetanimidoato. La mezcla de reacción se agitó 3 h a TA, a continuación se vertió sobre 400 ml de agua y se mezcló con 300 ml de etiléster de ácido acético. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con resp. 130 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío y se secaron. El producto en bruto se trituró con pentano y se dejó reposar durante la noche. A continuación se filtró el sólido, se lavó con pentano y se secó al vacío. Rendimiento: 10,1 g (77 % de pureza, 85 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,91$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 280$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 1.8B**

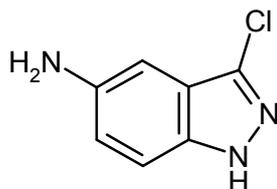
Etiléster del ácido 6-nitro-1H-benzimidazol-2-carboxílico



- Una solución de 10,0 g (77 % de pureza, 27,5 mmol) de 6-nitro-2-(trichlorometil)-1H-benzimidazol en 100 ml de etanol se mezcló con 15,4 g (90,7 mmol, 3,3 eq.) nitrato de plata(I), se agitó 15 h bajo reflujo, se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se recogió en una mezcla de 250 ml de ácido clorhídrico (1N) y 220 ml de etiléster de ácido acético, se agitó 1 h y se filtró sobre gel de sílice. Después de la separación de fases se secó la fase orgánica (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío y se secó. El residuo se mezcló agitando en 30 ml de diisopropiléter, se filtró, se lavó con diisopropiléter y éter de petróleo y se secó al vacío. Rendimiento: 1,9 g (29 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,70$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 236$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 1.8C**Etiléster del ácido 6-amino-1*H*-benzimidazol-2-carboxílico

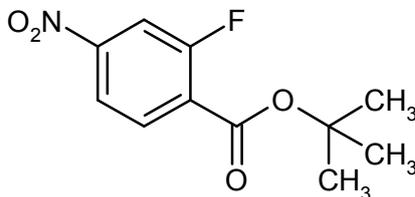
- 5 Una solución de 1,9 g (8,1 mmol) de etiléster del ácido 6-nitro-1*H*-benzimidazol-2-carboxílico en 30 ml de etanol se hidrogenó en presencia de 190 mg de paladio (al 10 % sobre carbón activado) 3 h a TA y presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción sobre tierra de diatomeas y el residuo se lavó con etanol. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío y a continuación se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50, eluyente: diclorometano/metanol 3-5 %). Rendimiento: 640 mg (39 % d. t.)
- 10 CL/EM [procedimiento 5]:  $R_t = 1,34$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 206$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,71 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 1,34 (t, 3H).

**Ejemplo 1.9A**5-amino-3-cloro-1*H*-indazol

- 15 1,00 g (5,06 mmol) de 3-cloro-5-nitro-1*H*-indazol se suspendieron en 50 ml de etanol y se mezclaron con 5,71 g (25,3 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño(II). Se agitó durante la noche bajo reflujo, después se mezcló con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, y se eliminó el disolvente al vacío. Se mezcló agitando con terc.-butil-metiléter y se eliminó el sólido por aspiración. Rendimiento: 544 mg (90 % de pureza, 58 % d. t.)
- 20 CL/EM [procedimiento 5]:  $R_t = 1,50$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 168$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,46 (s ancho, 2H).

**Ejemplo 1.10A**

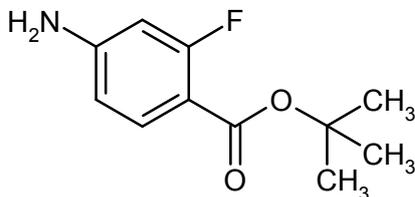
25 terc-Butiléster del ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico



- 30 Una solución de 500 mg (2,7 mmol) de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico y 1,03 g (5,4 mmol, 2,0 eq.) de cloruro de ácido para-toluenosulfónico en 5,4 ml de piridina se mezclaron a 0 °C con 0,258 ml (2,7 mmol, 1,0 eq.) de terc.-butanol, se agitó 60 min y se mezcló con otros 0,258 ml (2,7 mmol, 1,0 eq.) de terc.-butanol. La mezcla de reacción se continuó agitando durante 18 h y se concentró al vacío. El residuo se mezcló con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y etiléster de ácido acético. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: ciclohexano-etiléster de ácido acético, mezclas 14 % - 20 %). Rendimiento: 524 mg (75 % d. t.)
- 35 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,16$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 226$  (M-CH<sub>3</sub>)<sup>-</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,21 (dd, 1H), 8,16-8,12 (m, 1H), 8,06 (dd, 1H), 1,56 (s, 9H).

**Ejemplo 1.10B**

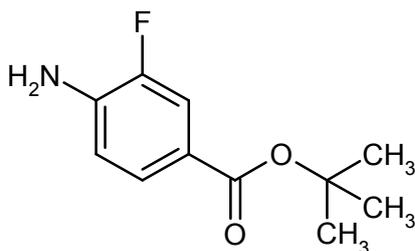
terc-Butiléster del ácido 4-amino-2-fluorobenzoico



- 5 Una solución de 1,109 g (20,73 mmol, 10 eq.) cloruro de amonio en 6,25 ml de etanol y 3,125 ml de agua se calentó a 95 °C y se mezcló con 500 mg (2,07 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-fluoro-4-nitrobenzoico. Se adicionaron 347 mg (6,22 mmol, 3 eq.) de hierro en polvo en pequeñas durante 1 h. La mezcla de reacción a continuación se agitó 30 min a 95 °C y se filtró caliente sobre tierra de diatomeas. La torta de filtro se lavó con etanol y se eliminó el etanol al vacío del filtrado. La fase acuosa se extrajo tres veces cada vez con 20 ml de dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: ciclohexano-etiléster de ácido acético mezclas de 30-50 %). Rendimiento: 280 mg (51 % d. t.).
- 10 CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,18$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 210$  (M-H)<sup>-</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,49 (t, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,25 (dd, 1H), 6,15 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

**Ejemplo 1.11A**

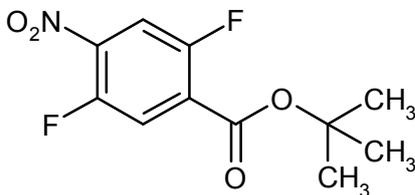
- 15 terc-Butiléster del ácido 4-amino-3-fluorobenzoico



- De acuerdo con el procedimiento general 9A se hicieron reaccionar 400 mg (1,66 mmol) de terc-butiléster del ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: ciclohexano-etiléster de ácido acético mezclas 15-20 %). Rendimiento: 295 mg (82 % d. t.)
- 20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,00$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 212$  (M+H)<sup>+</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,48-7,38 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 5,95 (s ancho, 2H), 1,50 (s, 9H).

**Ejemplo 1.12A**

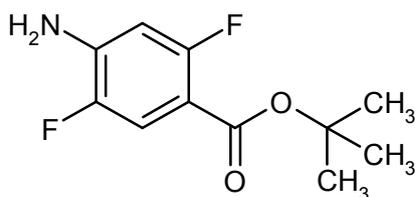
terc-Butiléster del ácido 2,5-difluoro-4-nitrobenzoico



- 25 De acuerdo con el procedimiento general 10A se hicieron reaccionar 700 mg (3,45 mmol) de ácido 2,5-difluoro-4-nitrobenzoico. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso. Rendimiento: 1000 mg (73 % de pureza, 82 % d. t.)
- HPLC [procedimiento 3]:  $R_t = 2,45$  min, RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,24 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 1,56 (s, 9H).

**Ejemplo 1.12B**

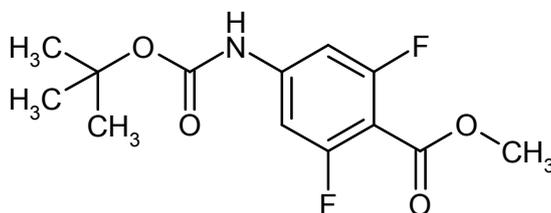
terc-Butiléster del ácido 4-amino-2,5-difluorobenzoico



- Una solución de 1000 mg (2,82 mmol) de *tert*-butiléster del ácido 2,5-difluoro-4-nitrobenzoico en 8 ml de tetrahidrofurano y 8 ml de etiléster de ácido acético se hidrogenó en presencia de 65,6 mg de paladio (al 10 % sobre carbón activado) a TA y presión normal. A continuación se filtró la mezcla de reacción sobre celite, el filtrado se concentró al vacío y se secó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: ciclohexano-etiléster de ácido acético mezclas 15-20 %). Rendimiento: 155 mg (85 % de pureza, 20 % d. t.)
- 5 CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,27$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 230$  (M+H)<sup>+</sup>, RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,35 (dd, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,27 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

### Ejemplo 1.13A

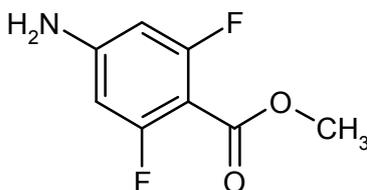
- 10 Metiléster del ácido 4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,6-difluorobenzoico



- Un recipiente para microondas se cargó bajo argón con 54 mg (0,22 mmol) de metiléster del ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico, 118 mg (1,01 mmol, 4,7 eq.) de *tert*-butilcarbamato, 4,6 mg (0,02 mmol, 0,1 eq.) de acetato de paladio(II), 15 mg (0,026 mmol, 0,13 eq.) de Xantfos, 137 mg (0,42 mmol, 2 eq.) de carbonato de cesio y 2 ml de 1,4-dioxano. Durante 2 min se condujo una corriente de argón a través de la suspensión. La mezcla de reacción se calentó 20 min en el microondas a 140 °C. Después de filtrar sobre tierra de diatomeas se concentró el filtrado al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: diclorometano-metanol mezclas 10-50 %). Rendimiento: 37 mg (60 % d. t.)
- 15 CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,35$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 286$  (M-H)<sup>-</sup>, RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,10 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).
- 20

### Ejemplo 1.13B

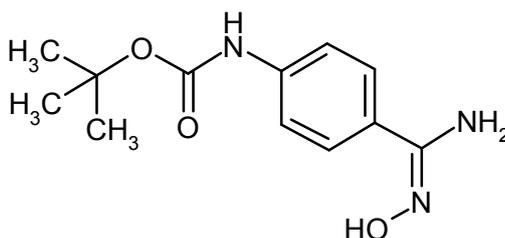
Metiléster del ácido 4-amino-2,6-difluorobenzoico



- Una solución de 36 mg (0,125 mmol) de metiléster del ácido 4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2,6-difluorobenzoico en 1 ml de diclorometano se mezcló a TA con 0,5 ml de TFA y se agitó a TA durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se coevaporó varias veces con diclorometano y tolueno y se secó al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación en el próximo paso. Rendimiento: 24 mg (cuant.)
- 25 CL/EM [procedimiento 3]:  $R_t = 1,56$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 188$  (M+H)<sup>+</sup>, RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 6,44 (s, 2H), 6,24-6,15 (m, 2H), 3,73 (s, 3H).

- 30 **Ejemplo 1.14A**

*tert*-Butil-[4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)fenil]carbamato

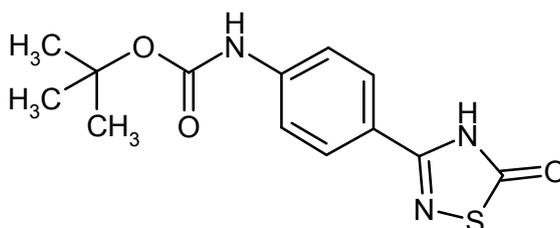


Una solución de 2,0 g (9,16 mmol) de *tert-butil*-(4-cianofenil)carbamato en 45 ml de etanol se mezcló a TA con 1,40 g (20,16 mmol, 2,2 eq.) cloruro de hidroxilamonio y 2,81 ml (20,16 mmol, 2,2 eq.) trietilamina. La mezcla de reacción se calentó 4 h bajo reflujo y se concentró al vacío. El residuo se agitó durante 1 h a TA con 100 ml de agua.

5 La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con agua. El residuo se disolvió en etiléster de ácido acético. Se escindió la fase acuosa restante y se secó la fase orgánica (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación en el próximo paso. Rendimiento: 2,10 g (95 % de pureza, 87 % d. t.).  
 CL/EM [procedimiento 8]: Rt = 0,68 min; EM (ESIpos): m/z = 252 (M+H)<sup>+</sup>,  
 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,45 (s, 1H), 9,42 (s ancho, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

### Ejemplo 1.14B

*tert*-Butil-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)fenil]carbamato

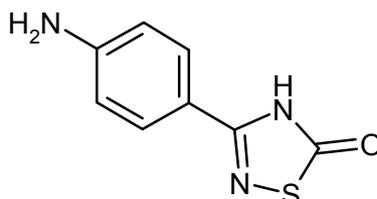


15 Una solución de 500 mg (1,99 mmol) de *tert*-butil-[4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)fenil]-carbamato en 16 ml de tetrahidrofurano se mezcló a TA con 560 mg (2,98 mmol, 1,5 eq.) 1,1'-tiocarbonilimidazol y se agitó 30 min a TA. A continuación a la mezcla de reacción se añadió agua. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en 8 ml de tetrahidrofurano y se mezcló con 0,76 ml (5,97 mmol, 3,0 eq.) de Complejo trifluoruro de boro-dietiléter. La mezcla

20 de reacción se agitó 1 h a TA. Después de la adición de agua/etiléster de ácido acético y la separación de fases, la fase acuosa se extrajo tres veces con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación en el próximo paso. Rendimiento: 130 mg (70 % de pureza, 15 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 8]: Rt = 1,18 min; EM (ESIpos): m/z = 294 (M+H)<sup>+</sup>,  
 25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 13,24 (s ancho, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

### Ejemplo 1.14C

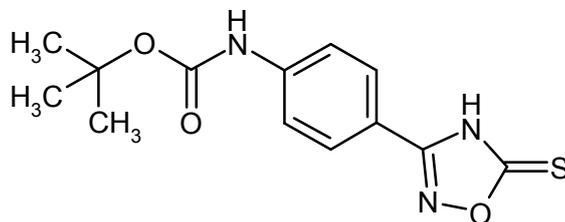
3-(4-aminofenil)-1,2,4-tiadiazol-5(4*H*)-ona



30 Una solución de 129 mg (70 % de pureza, 0,44 mmol) de *tert*-butil-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)fenil]carbamato en 4 ml de diclorometano se mezcló a 0 °C con 0,8 ml de TFA y se agitó 40 min a TA. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 54 mg (90 % de pureza, 57 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 8]: Rt = 0,68 min; EM (ESIpos): m/z = 194 (M+H)<sup>+</sup>,  
 35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12,93 (s ancho, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 6,64-6,58 (m, 2H), 5,58 (s ancho, 2H).

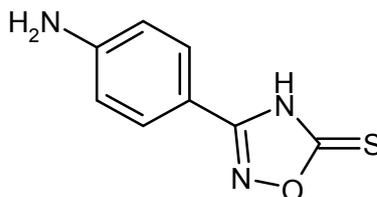
**Ejemplo 1.15A**

terc-Butil-[4-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]carbamato



5 Una solución de 500 mg (1,99 mmol) de terc.-butil-[4-(*N*-hidroxicarbamimidoil)fenil]-carbamato en 20 ml de acetonitrilo se mezcló a TA con 821 mg (4,37 mmol, 2,2 eq.) de 1,1'-tiocarbonilimidazol y 1,19 ml (7,96 mmol, 4,0 eq.) de 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undec-7-eno y se agitó 24 h a TA. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en etiléster de ácido acético. La fase orgánica se lavó con agua y con una solución de citrato de potasio / ácido cítrico (pH 5). A continuación se lavó la fase orgánica con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: diclorometano-metanol mezclas 0-10 %). Rendimiento: 120 mg (20 % d. t.)

10 CL/EM [procedimiento 8]: Rt = 1,17 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 292 (M-H)<sup>-</sup>, RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 9,80 (s, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

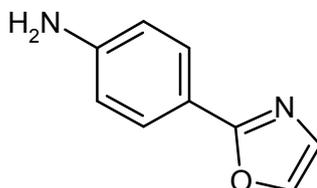
**Ejemplo 1.15B**15 3-(4-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-tiona

20 Una solución de 119 mg (0,40 mmol) de terc-butil-[4-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]carbamato en 4 ml de diclorometano se mezcló a 0 °C con 0,8 ml de TFA y se agitó 40 min a TA. A continuación la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se mezcló con etiléster de ácido acético y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con etiléster de ácido acético. La fase acuosa se concentró y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 30 mg (38 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 8]: Rt = 0,71 min; EM (ESI<sub>pos</sub>): m/z = 194 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 1.16A**

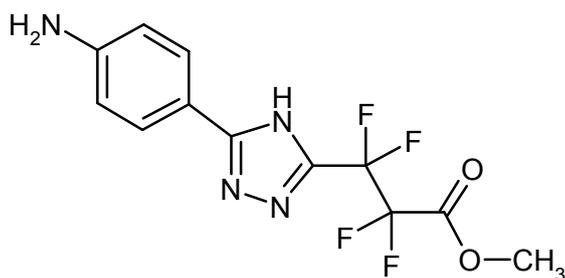
25 4-(1,3-Oxazol-2-il)anilín



De acuerdo con el procedimiento general 9A se hicieron reaccionar 250 mg (1,31 mmol) de 2-(4-nitrofenil)-1,3-oxazol. El producto en bruto se usó sin purificación en el próximo paso. Rendimiento: 220 mg (99 % d. t.)

30 CL/EM [procedimiento 1]: Rt = 0,55 min; EM (ESI<sub>pos</sub>): m/z = 161 (M+H)<sup>+</sup>, RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 8,00 (d, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,66-6,59 (m, 2H), 5,67 (s ancho, 2H).

**Ejemplo 1.17A**Metiléster del ácido 3-[5-(4-aminofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]-2,2,3,3-tetrafluoropropanoico



5 Una mezcla de 9,7 g (48,5 mmol) de 4-nitrobenzencarboximidohidrazida en 150 ml de diclorometano se mezcló con 15,0 g (87,2 mmol) de 3,3,4,4-tetrafluordihidrofuran-2,5-diona 2 min se agitó a TA, la suspensión se mezcló con 150 ml de acetonitrilo y la solución obtenida 16 h se agitó a TA. La mezcla de reacción se aplicó a gel de sílice y se escindió mediante cromatografía flash (mezclas de diclorometano-metanol). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentró al vacío. El residuo se mezcló agitando con poca cantidad de metanol, se filtró y se secó al vacío.

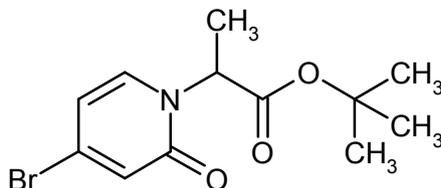
10 El residuo se disolvió en metanol, se mezcló con 1 ml de ácido sulfúrico y se agitó 4 h a 70 °C. Se eliminó el metanol al vacío de la mezcla de reacción. El residuo se recogió en etiléster de ácido acético y se extrajo con solución saturada de hidrógeno de sodio. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío.

15 El residuo se disolvió en 150 ml de etanol, se mezcló con 43,2 g (191,8 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño(II) y se agitó 1 h a 70 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada, con hidrogenocarbonato de sodio sólido se ajustó a pH 8 y para separar las sales precipitadas se filtró sobre tierra de diatomeas. El filtrado se extrajo con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se recogió en 600 ml de metanol, se mezcló con 200 mg de metilato de sodio y se agitó 2 d a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se secó. Rendimiento: 9,2 g (91 % de pureza, 99 % d. t.)

CL-EM (procedimiento 1):  $R_t = 0,77$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 319$   $[M+H]^+$ .

### 20 Ejemplo 2.1A

terc-Butiléster del ácido 2-(4-bromo-2-oxipiridin-1(2H)-il)propanoico (racemato)



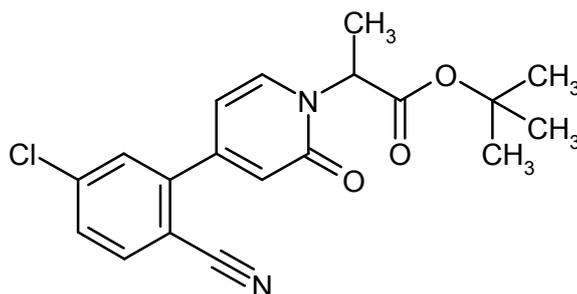
25 De acuerdo con el procedimiento general 4B se hicieron reaccionar 6,0 g (34,5 mmol) de 4-bromopiridin-2(1H)-ona con 7,9 g (37,9 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-bromopropanoico (racemato). Después de eliminar el DMF el producto deseado se hizo precipitar con agua y a continuación se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 7,4 g (69 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,94$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 302$   $(M+H)^+$

RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,66 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,04 (q, 1H), 1,51 (d, 3H), 1,37 (s, 9H).

### 30 Ejemplo 2.2A

terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxipiridin-1(2H)-il]-propanoico (racemato)

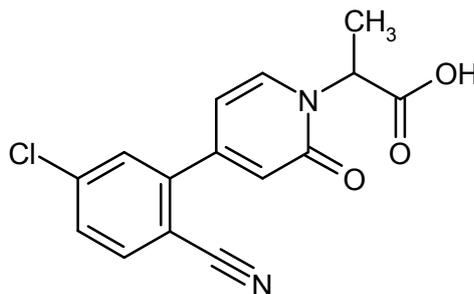


De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 2,4 g (74 % de pureza, 5,9 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanoico (racemato) con 1,2 g (6,8 mmol) de ácido 5-cloro-2-cianofenilborónico en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Rendimiento: 1,86 g (87 % de pureza, 77 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 359$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,03 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 5,14 (q, 1H), 1,58 (d, 3H), 1,40 (s, 9H).

### **Ejemplo 2.2B**

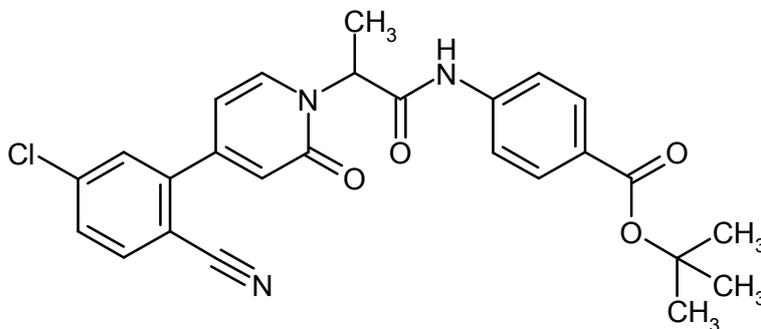
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 2,2 g (82 % de pureza, 5,0 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 1,5 g (94 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,80$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 303$  (M+H)<sup>+</sup>  
 15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,04 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,23 (q, 1H), 1,60 (d, 3H).

### **Ejemplo 2.2C**

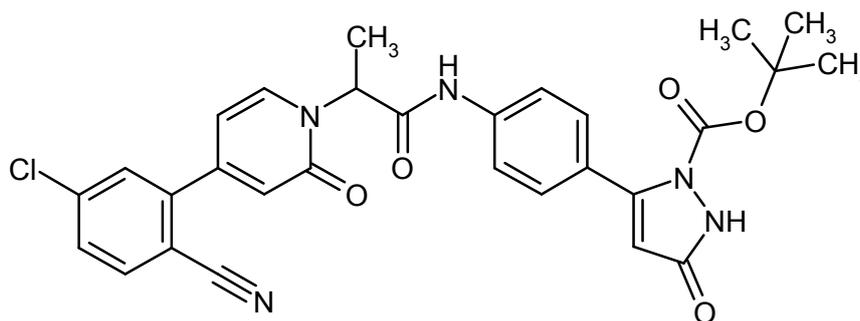
terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato)



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 76 mg (83 % de pureza, 0,21 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con 1,1 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 43 mg (43 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,20$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 478$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 2.3A**

- 25 terc-Butiléster del ácido 5-[4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico (racemato)

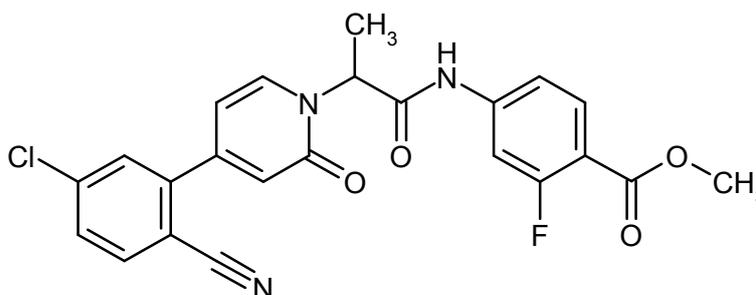


De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 120 mg (93 % de pureza, 0,37 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con 1,1 eq. de terc-butiléster del ácido 5-(4-aminofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico. Rendimiento: 110 mg (53 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,10$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 560$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,95 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,70 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,59 (q, 1H), 1,70 (d, 3H), 1,50 (s, 9H).

#### **Ejemplo 2.4A**

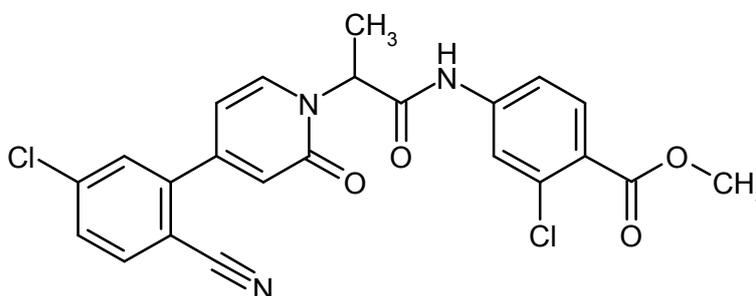
Metiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)-2-fluorobenzoico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 120 mg (0,39 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con 1,1 eq. metiléster del ácido 4-amino-2-fluorobenzoico. Rendimiento: 64 mg (36 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,03$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 454$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 2.5A**

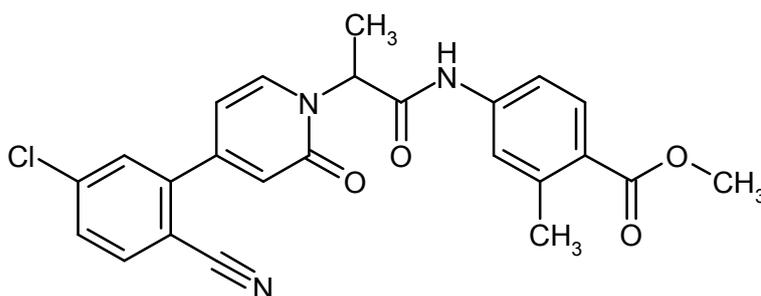
Metiléster del ácido 2-cloro-4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato)



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 120 mg (0,39 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con 1,1 eq. de metiléster del ácido 4-amino-2-clorobenzoico. Después del procesamiento acuoso, el producto deseado se hizo precipitar con una mezcla de algo de agua, acetonitrilo y DMF. Rendimiento: 69 mg (38 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 470$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 2.6A**

Metiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)-2-metilbenzoico (racemato)



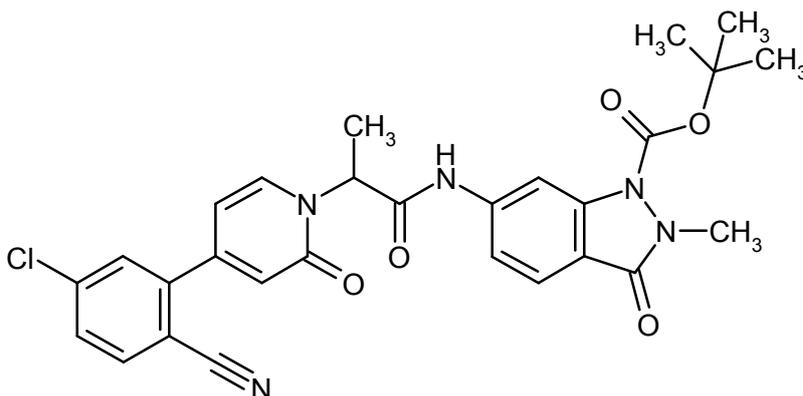
De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 120 mg (0,39 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) con 1,1 eq. metiléster del ácido 4-amino-2-metilbenzoico. Después del procesamiento acuoso el producto deseado se hizo precipitar con una mezcla de algo de agua, acetonitrilo y DMF. Rendimiento: 120 mg (69 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,06$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 450$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,69 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,57 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,56 (q, 1H), 3,8 (s, 3H), 1,69 (d, 3H).

### Ejemplo 2.7A

10 terc-Butiléster del ácido 6-([2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-propanoil]amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxílico (racemato)

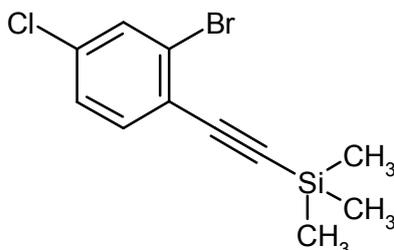


15 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 89 mg (83 % de pureza, 0,24 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) con 1,1 eq. de terc-butiléster del ácido 6-amino-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxílico. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reposil C 18, gradiente de agua-metanol). Rendimiento: 75 mg (56 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,04$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 2.8A

[(2-bromo-4-clorofenil)etnil](trimetil)silano



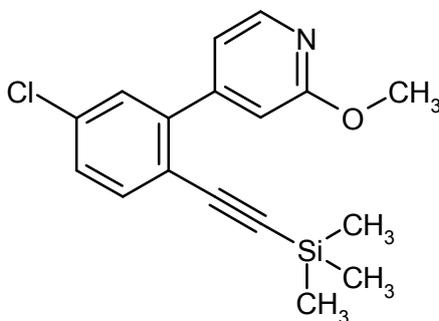
20 Una solución de 73 mg (0,10 mmol, 0,025 eq.) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y 20 mg (0,10 mmol, 0,025 eq.) de yoduro de cobre(I) en 27 ml de THF se mezcló bajo argón sucesivamente con 2,89 ml (20,7 mmol, 5,0 eq.) trietilamina, 2,99 g (4,1 mmol) de 2-bromo-4-cloro-1-yodobenceno y 489 mg (4,97 mmol, 1,2 eq.) etnil(trimetil)silano y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción a continuación se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre celite y el filtrado se concentró al vacío. Después de la adición de acetato de etilo/agua y la separación de fases se concentró la fase orgánica al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60,

25

eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 3,21 g (cuant.)  
 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,70 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 0,07 (s, 9H).

### **Ejemplo 2.8B**

4-{5-cloro-2-[(trimetilsilil)etnil]fenil}-2-metoxipiridina



5

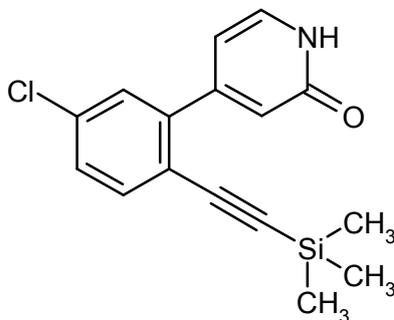
Una solución de 333 mg (1,16 mmol) de [(2-bromo-4-clorofenil)etnil](trimetil)silano, 195 mg (1,28 mmol, 1,1 eq.) de ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico, 401 mg (2,9 mmol, 2,5 eq.) de carbonato de potasio y 14 mg (0,02 mmol, 0,015 eq.) de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II) aducto de monodichlorometano en 18 ml de dioxano se irradió durante 15 min a 130 °C en el microondas. A continuación la mezcla de reacción se filtró sobre celite y el residuo se lavó nuevamente con dioxano. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. Después de la adición de agua/acetato de etilo y la separación de fases se concentró la fase orgánica al vacío. Rendimiento: 550 mg (41 % de pureza, 62 % d. t.)

10

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,50 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 316 (M+H) $^+$

### **Ejemplo 2.8C**

15 4-{5-cloro-2-[(trimetilsilil)etnil]fenil}piridin-2(1H)-ona



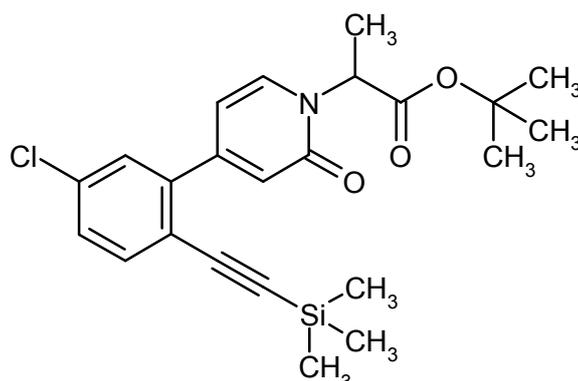
20

De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 550 mg (41 % de pureza, 0,71 mmol) de 4-{5-cloro-2-[(trimetilsilil)etnil]fenil}-2-metoxipiridina con 20 eq. clorhidrato de piridinio. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se mezcló con agua. Después de la adición de acetato de etilo y la separación de fases, la fase orgánica se lavó una vez con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, ciclohexano-acetato de etilo- y mezclas de diclorometano-metanol). Rendimiento: 141 mg (91 % de pureza, 59 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,11 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 302 (M+H) $^+$

### **Ejemplo 2.8D**

25 terc-Butiléster del ácido 2-[4-{5-cloro-2-[(trimetilsilil)etnil]fenil}-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato)

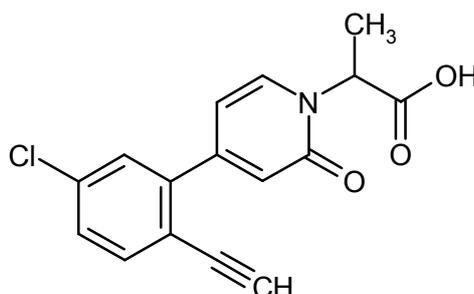


De acuerdo con el procedimiento general 4B se hicieron reaccionar 125 mg (91 % de pureza, 0,38 mmol) de 4-[5-cloro-2-[(trimetilsilil)etnil]fenil]piridin-2(1*H*)-ona con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 80 °C. Rendimiento: 56 mg (89 % de pureza, 31 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,42$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 430$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 2.8E**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-etnilfenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato)

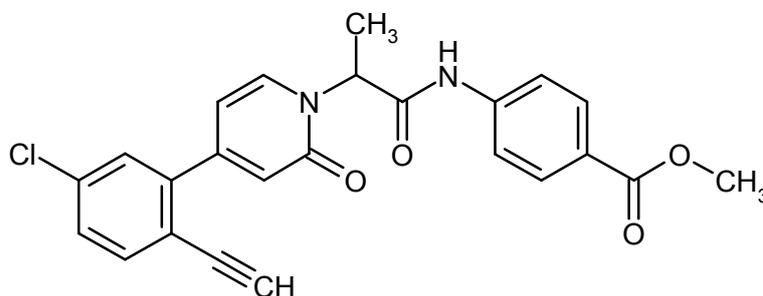


10 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 55 mg (89 % de pureza, 0,11 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-{5-cloro-2-[(trimetilsilil)etnil]fenil}-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 50 mg (82 % de pureza, cuant.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,90$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 301$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 2.8F**

Metiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-etnilfenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-propanoil}amino)benzoico (racemato)

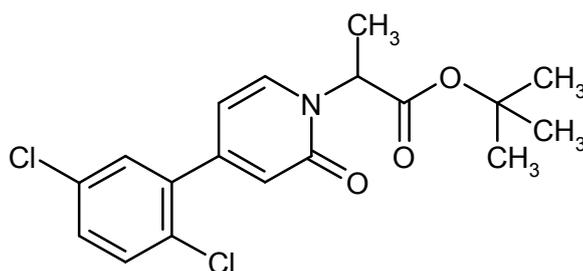


15 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 50 mg (82 % de pureza, 0,32 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-etnilfenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con 1,2 eq. de metiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 15 mg (25 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,11$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 2.9A**

terc-Butiléster del ácido 2-[4-(2,5-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato)

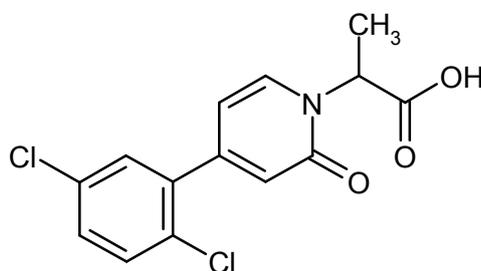


De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 2,5 g (8,0 mmol) de *tert*-butiléster del ácido 2-[4-(2,5-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con 1,76 g (9,2 mmol) de ácido 2,5-diclorofenilborónico en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Rendimiento: 2,3 g (77 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,20$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 368$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 2.9B**

Ácido 2-[4-(2,5-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato)



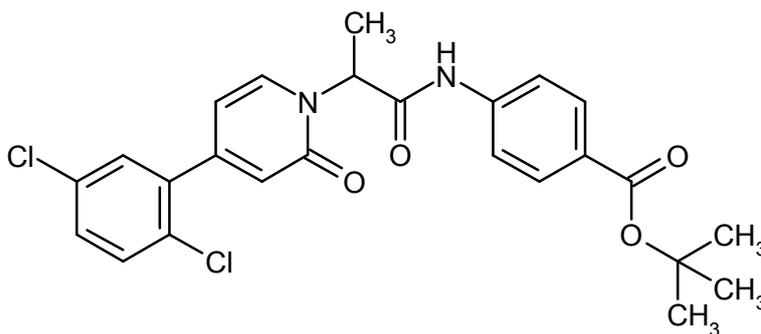
Una solución de 2,3 g (6,2 mmol) de *tert*-butiléster del ácido 2-[4-(2,5-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) en una solución 4 molar de ácido clorhídrico/dioxano se agitó 7 h a TA y a continuación se concentró al vacío. El residuo se coevaporó tres veces con diclorometano y se secó al vacío. Rendimiento: 2,0 g (99 % d. t.)

10 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,88$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 312$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,03 (s ancho, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,46 (d, 1H), 6,36 (dd, 1H), 5,21 (q, 1H), 1,58 (d, 3H).

### **Ejemplo 2.9C**

*tert*-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(2,5-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoilo}amino)benzoico (racemato)

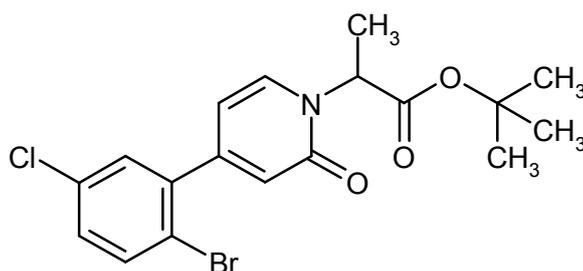


De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 117 mg (0,36 mmol) de ácido 2-[4-(2,5-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con 1,2 eq. de *tert*-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 83 mg (47 % d. t.)

20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,32$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 487$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 2.10A**

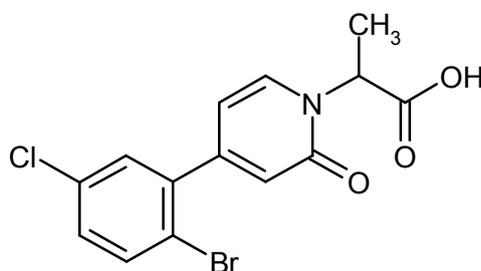
*tert*-Butiléster del ácido 2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 856 mg (2,75 mmol) de *tert*-butiléster del ácido 2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con 776 mg (3,3 mmol) de ácido 2-bromo-5-clorofenilborónico en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Rendimiento: 921 mg (80 % d. t.)
- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,21$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 412$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 2.10B**

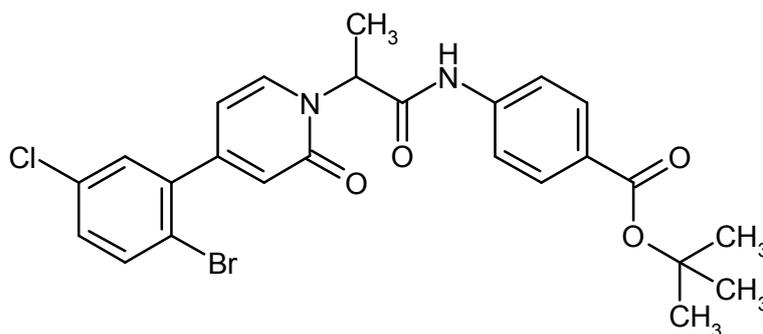
Ácido 2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 920 mg (2,2 mmol) de *tert*-butiléster del ácido 2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 1110 mg (93 % de pureza, cuant.)
- 10 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,91$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 356$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 2.10C**

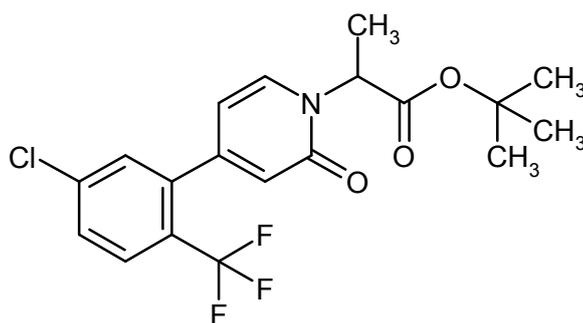
*tert*-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoilo}amino)benzoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 153 mg (93 % de pureza, 0,4 mmol) de ácido 2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con 1,2 eq. de *tert*-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 96 mg (44 % d. t.)
- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,32$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 531$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 2.11A**

*tert*-Butiléster del ácido 2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato)

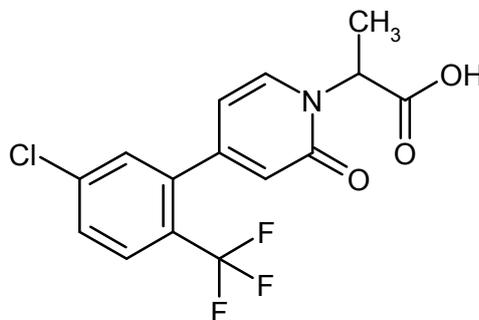


De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 2,0 g (6,4 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico (racemato) con 1,7 g (7,7 mmol) de 5-cloro-2-(trifluorometil)-fenilborónico en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Rendimiento: 2,3 g (91 % de pureza, 82 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,22$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 402$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 2.11B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoico (racemato)

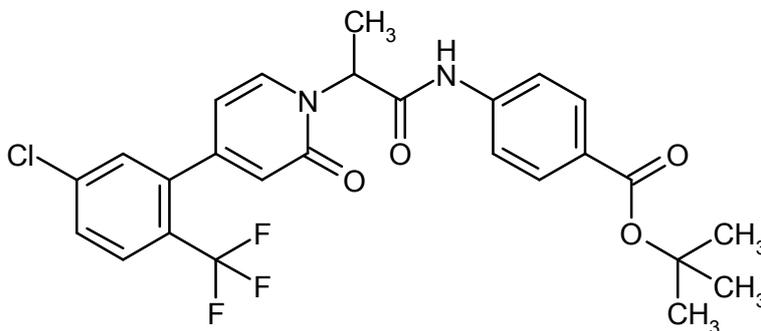


De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 2,3 g (91 % de pureza, 5,2 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 2,6 g (93 % de pureza, cuant.)

10 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,91$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 346$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 2.11C**

15 terc-Butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoil)amino]benzoico (racemato)

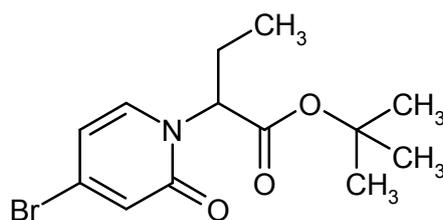


De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 130 mg (93 % de pureza, 0,35 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoico (racemato) con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reposil C 18, gradiente de agua-metanol). Rendimiento: 104 mg (56 % d. t.)

20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,33$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 521$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 3.1A**

terc-Butiléster del ácido 2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)butanoico (racemato)

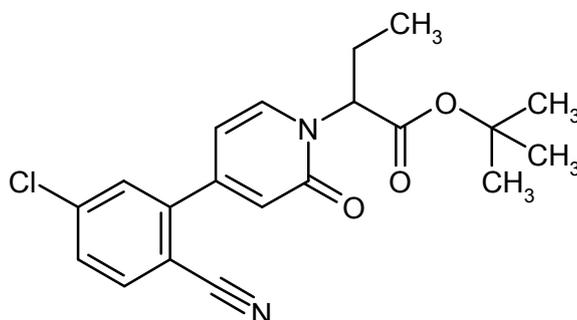


5 De acuerdo con el procedimiento general 4B se hicieron reaccionar 348 mg (2,0 mmol) de 4-bromopiridin-2(1*H*)-ona con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido 2-bromobutanoico (racemato) a 120 °C. Después del procesamiento acuoso el producto deseado se continuó transformado como producto en bruto. Rendimiento: 608 mg (82 % de pureza, 79 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,99$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 316$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 3.1B**

terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato)

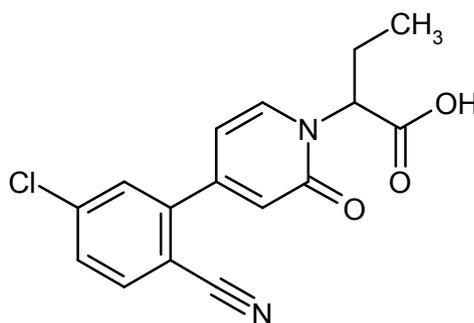


10 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 600 mg (82 % de pureza, 1,56 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)butanoico (racemato) con 325 mg (1,8 mmol) de ácido 5-cloro-2-cianofenilborónico en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Rendimiento: 543 mg (59 % de pureza, 55 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,10$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 373$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 3.1C**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato)

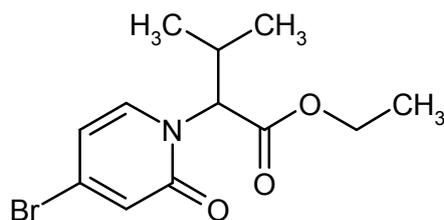


20 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 543 mg (59 % de pureza, 0,86 mmol) de 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato) con 20 eq. TFA. Rendimiento: 425 mg (60 % de pureza, 94 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,78$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 317$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 4.1A**

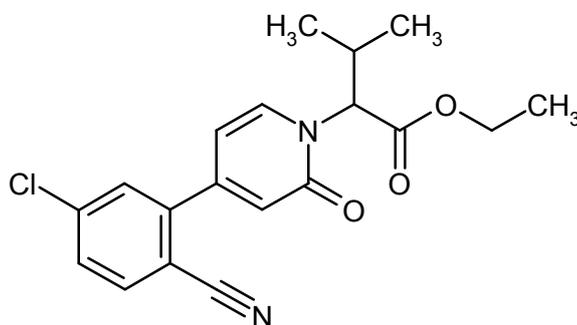
Etiléster del ácido 2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 4C se hicieron reaccionar 500 mg (2,9 mmol) de 4-bromopiridin-2(1*H*)-ona con 841 mg (4,02 mmol) de etiléster del ácido 2-bromo-3-metilbutanoico (racemato) en presencia de 1,15 eq. de hidruro de sodio y 2,3 eq. de bromuro de litio. Rendimiento: 260 mg (92 % de pureza, 28 % d. t.)
- 5 CL/EM [procedimiento 3]:  $R_t = 2,05$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 302$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 4.1B**

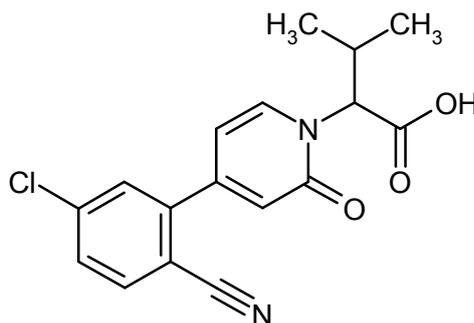
Etiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilbutanoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 240 mg (92 % de pureza, 0,73 mmol) de etiléster del ácido 2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-metilbutanoico (racemato) con 172 mg (0,95 mmol) de ácido 5-cloro-2-cianofenilborónico en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II) aducto de monodichlorometano. Rendimiento: 117 mg (81 % de pureza, 36 % d. t.)
- 10 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,10$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 359$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 4.1C**

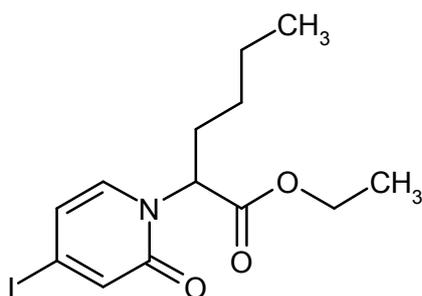
- 15 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilbutanoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 6B se saponificaron 117 mg (81 % de pureza, 0,26 mmol) de etiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilbutanoico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 79 mg (86 % de pureza, 78 % d. t.)
- 20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,89$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 331$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 5.1A**

Etiléster de ácido 2-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)hexanoico (racemato)

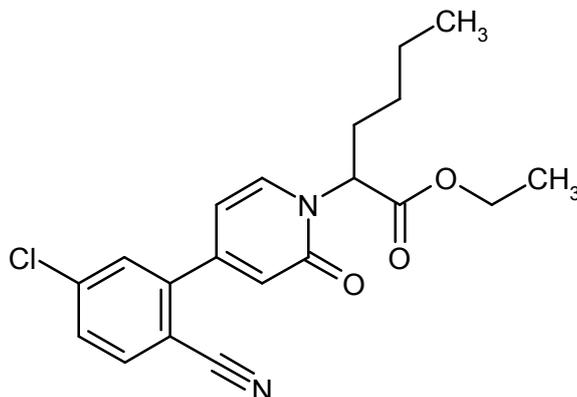


De acuerdo con el procedimiento general 4C se hicieron reaccionar 500 mg (2,3 mmol) de 4-yodopiridin-2(1H)-ona con 706 mg (3,2 mmol) de etiléster de ácido 2-bromohexanoico (racemato) en presencia de 1,15 eq. de hidruro de sodio y 2,3 eq. de bromuro de litio. Rendimiento: 352 mg (43 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,08$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 364$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,45 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,10 (dd, 1H), 4,10 (q, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,24 (m, 3H), 1,15 (t, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,84 (t, 3H).

### Ejemplo 5.1B

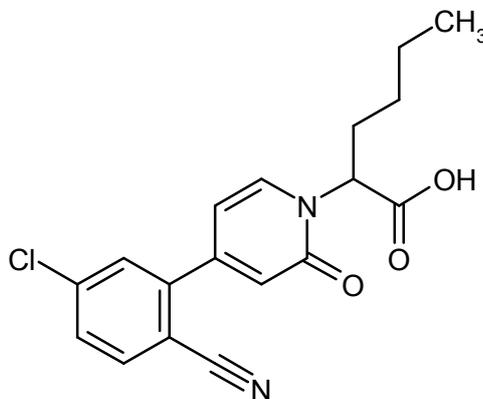
Etiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 150 mg (0,41 mmol) de etiléster del ácido 2-(4-yodo-2-oxopiridin-1(2H)-il)hexanoico (racemato) con 97 mg (0,53 mmol) de ácido 5-cloro-2-cianofenilborónico en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoaducto. Rendimiento: 114 mg (95 % de pureza, 70 % d. t.)
- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,15$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 373$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 5.1C

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoico (racemato)

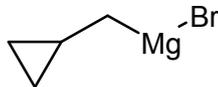


- 20 De acuerdo con el procedimiento general 6B se saponificaron 113 mg (95 % de pureza, 0,29 mmol) de etiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]hexanoico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 64 mg (78 % de pureza, 50 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,98$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 345$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 6.1A**

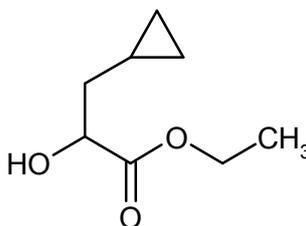
Bromo(ciclopropilmetil)magnesio



- 5 Se dispusieron 1,2 g (48,1 mmol) de viruta de magnesio en 30 ml de THF, se mezclaron con la cantidad de yodo de una punta de espátula y se adicionó lentamente gota a gota una solución de 6,5 g (48,1 mmol, 1,0 eq.) de bromometilciclopropano en 15 ml de THF. A continuación la mezcla de reacción se agitó 2 h bajo reflujo. Después de dejar enfriar a TA, la solución de reacción se decantó de la viruta de magnesio restante y se continuó la reacción con la solución en bruto.

10 **Ejemplo 6.1B**

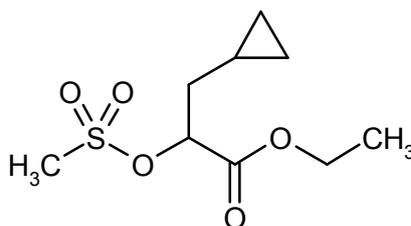
Etiléster del ácido 3-ciclopropil-2-hidroxipropanoico (racemato)



- 15 Una solución de 5,4 g (50 % de pureza, 26,7 mmol) de oxoacetato de etilo en 50 ml de THF se mezcló bajo argón y con enfriamiento con hielo se adicionó rápidamente gota a gota a 7,6 g (48 mmol, 1,8 eq.) bromo(ciclopropilmetil)magnesio. La mezcla de reacción se continuó agitando durante 48 h, se diluyó con acetato de etilo y se desactivó con agua. La mezcla de reacción se mezcló con Celite, se agitó 5 min y se filtró. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó una vez con agua, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. Rendimiento: 2,6 g (60 % d. t.)  
CG [procedimiento 7]:  $R_t = 2,49$  min; MS (EI):  $m/z = 158$  (M)<sup>+</sup>

20 **Ejemplo 6.1C**

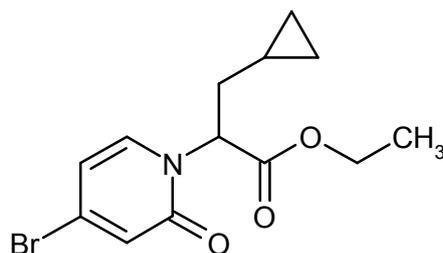
Etiléster del ácido 3-ciclopropil-2-[(metilsulfonil)oxi]propanoico (racemato)



- 25 Una solución de 1,9 g (40 % de pureza, 4,8 mmol) de etiléster del ácido 3-ciclopropil-2-hidroxipropanoico (racemato) en 100 ml de diclorometano se mezcló a TA con 2 ml (11,5 mmol, 2,4 eq.) de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina y a 0 °C se mezcló rápidamente con 0,45 ml (5,8 mmol, 1,2 eq.) de cloruro ácido de metansulfonilo. La mezcla de reacción se agitó 2 h a TA y se desactivó con hielo. Después de la separación de fases, se lavó la fase orgánica tres veces con agua y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso.

30 **Ejemplo 6.1D**

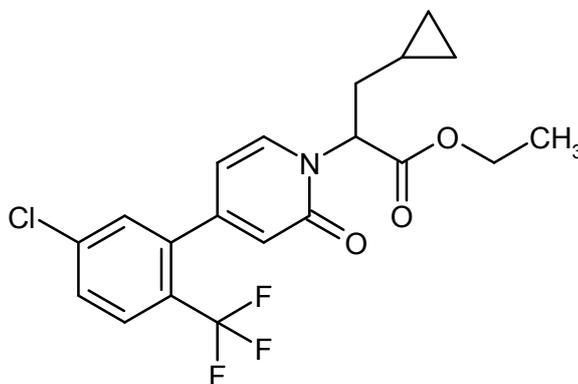
Etiléster del ácido 2-(4-bromo-2-oxipiridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 4C se hicieron reaccionar 1,02 g (5,87 mmol) de 4-bromopiridin-2(1H)-ona con 2,23 g (56 % de pureza, 5,28 mmol) de etiléster del ácido 3-ciclopropil-2-[(metilsulfonyl)oxi]propanoico (racemato) en presencia de 1,15 eq. de hidruro de sodio y 2,3 eq. de bromuro de litio (agitado durante la noche a 65 °C).  
 5 Rendimiento: 246 mg (13 % d. t.)  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,67 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,97 (m, 2H), 4,11 (q, 2H), 2,15 (q, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,15 (t, 3H).

### **Ejemplo 6.1E**

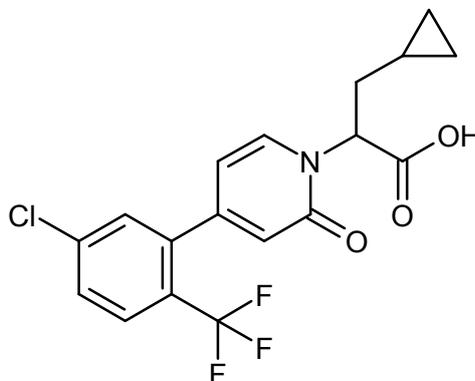
Etiléster del ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-ciclopropilpropanoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 250 mg (0,8 mmol) de etiléster del ácido 2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)-3-ciclopropilpropanoico (racemato) con 214 mg (0,96 mmol) de ácido 5-cloro-2-trifluorometil-fenilborónico en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Rendimiento: 35 mg (87 % de pureza, 9 % d. t.) del compuesto del título y 70 mg (22 % d. t.) del producto ya saponificado (Ejemplo 6,1F)  
 15 CL/EM [procedimiento 1]: R<sub>t</sub> = 1,23 min; EM (ESIpos): m/z = 414 (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 6.1F**

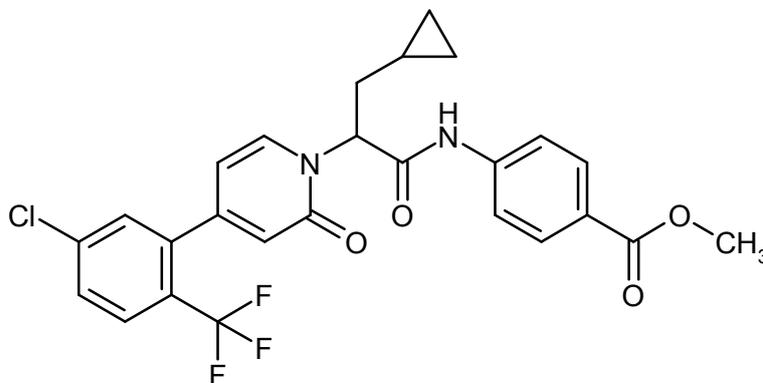
Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-ciclopropil-propanoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 6B se saponificaron 35 mg (87 % de pureza, 0,07 mmol) de etiléster del ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-ciclopropilpropanoico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 60 mg (88 % de pureza, cuant.)  
 20 CL/EM [procedimiento 1]: R<sub>t</sub> = 1,05 min; EM (ESIpos): m/z = 386 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 6.1G**

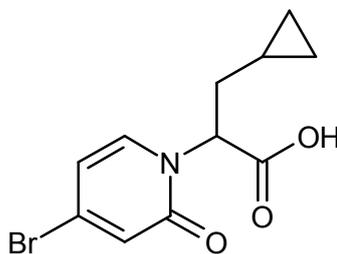
Metiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclopropilpropanoil)-amino]-benzoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 105 mg (94 % de pureza, 0,26 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclopropilpropanoico (racemato) con 1,1 eq. de metiléster del ácido 4-aminobenzoico. Después del procesamiento acuoso se continuó procesando el producto en bruto sin otra purificación. Rendimiento: 200 mg (48 % de pureza, 72 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,27$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 519$  (M+H)<sup>+</sup>

10 **Ejemplo 6.2A**

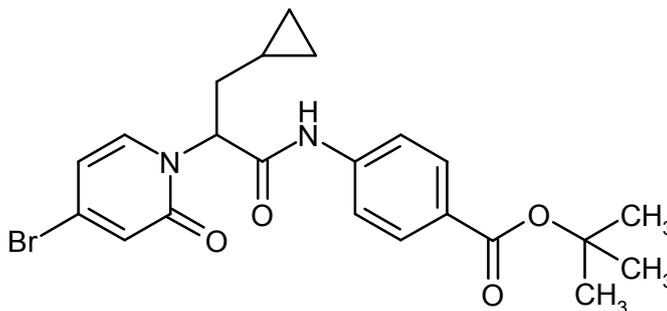
Ácido 2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoico (racemato)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 6B se saponificaron 350 mg (1,1 mmol) de etiléster del ácido 2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 290 mg (94 % de pureza, 86 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,76$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 286$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,14 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,11 (t, 1H), 4,98 (m, 2H), 2,15 (q, 2H), 1,91 (m, 2H).

**Ejemplo 6.2B**

- 20 terc-Butiléster del ácido 4-[[2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoil]amino]benzoico (racemato)

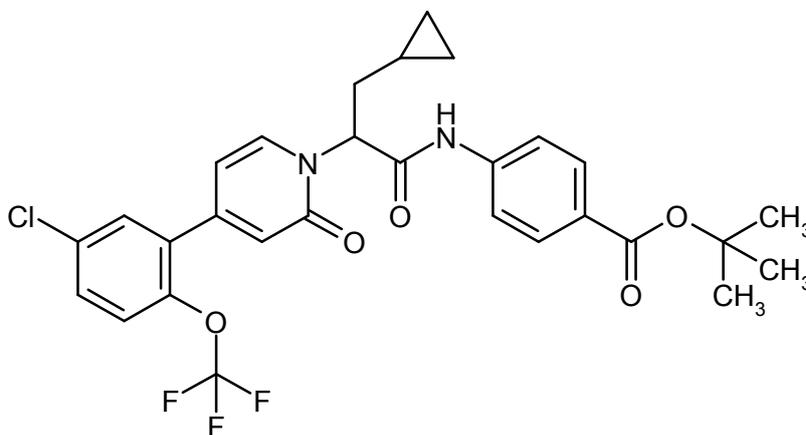


De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 290 mg (94 % de pureza, 0,95 mmol) de ácido 2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoico (racemato) con 1,1 eq. de terc-butiléster del ácido 4-

aminobenzoico. Rendimiento: 114 mg (80 % de pureza, 21 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,25$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 6.2C**

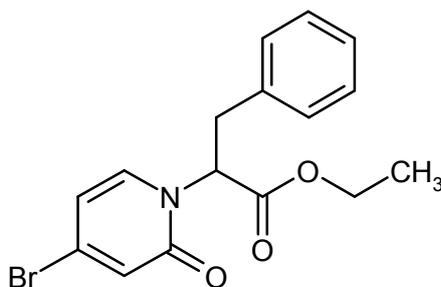
5 terc-Butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclopropilpropanoil)-amino]-benzoico (racemato)



10 110 mg (80 % de pureza, 0,19 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[[2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-ciclopropilpropanoil)-amino]benzoico (racemato), 46 mg (0,19 mmol) de ácido 5-cloro-2-trifluorometoxifenilborónico y 22 mg (0,02 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) se recogieron en 2,5 ml de dioxano y 2,5 ml de solución saturada acuosa de carbonato de sodio y se irradió 12 min a 130 °C en el microondas. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 77 mg (92 % de pureza, 64 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,46$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 577$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 7.1A**

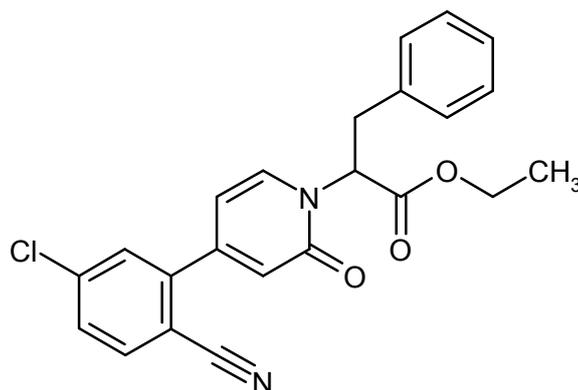
15 Etiléster del ácido 2-(4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-3-fenilpropanoico (racemato)



20 De acuerdo con el procedimiento general 4C se hicieron reaccionar 544 mg (3,13 mmol) de 4-bromopiridin-2(1*H*)-ona con 845 mg (3,3 mmol) de etiléster del ácido 2-bromo-3-fenilpropanoico (racemato) en presencia de 1,15 eq. hidruro de sodio y 2,3 eq. bromuro de litio (agitación 1,5 h a 65 °C). Rendimiento: 572 mg (51 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,03$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 350$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 7.1B**

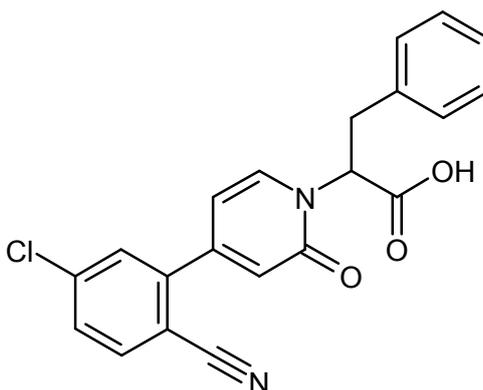
Etiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-fenilpropanoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 572 mg (1,6 mmol) de etiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-fenilpropanoico (racemato) con 330 mg (1,8 mmol) de ácido 5-cloro-2-cianofenilborónico en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Rendimiento: 300 mg (94 % de pureza, 43 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,12$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 407$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 7.1C**

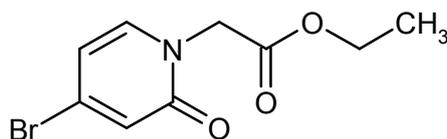
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-fenilpropanoico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 6B se saponificaron 300 mg (94 % de pureza, 0,69 mmol) de etiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-fenilpropanoico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 129 mg (89 % de pureza, 43 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 379$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 8.1A**

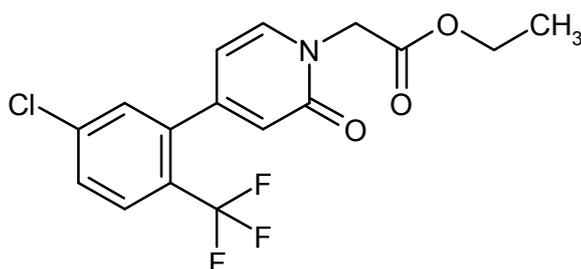
- 15 (4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético etiléster del ácido



De acuerdo con el procedimiento general 4B se hicieron reaccionar 5,0 g (28,7 mmol) de 4-bromopiridin-2(1H)-ona con 5,3 g (31,6 mmol) de etiléster del ácido bromoacético. Rendimiento: 6,2 g (83 % d. Th)  
CL/EM [procedimiento 3]:  $R_t = 1,57$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 260$  (M+H)<sup>+</sup>

- 20 **Ejemplo 8.1B**

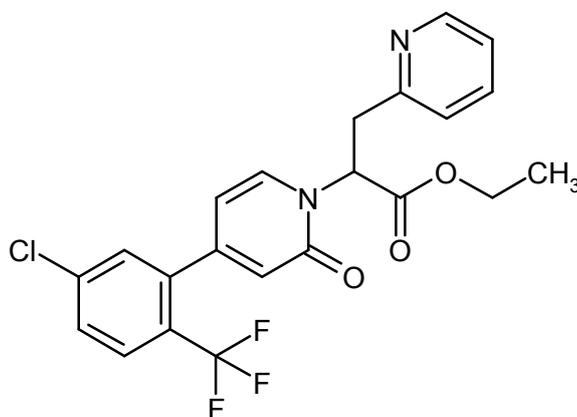
Etiléster del ácido {4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}acético



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 2,04 g (7,8 mmol) de etiléster del ácido (4-bromo-2-oxopiridin-1(2H)-il)acético con 1,98 g (8,6 mmol) de ácido 5-cloro-2-trifluorometilfenilborónico en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoaducto. Rendimiento: 2,89 g (cuant.) CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,05$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 360$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 8.1C

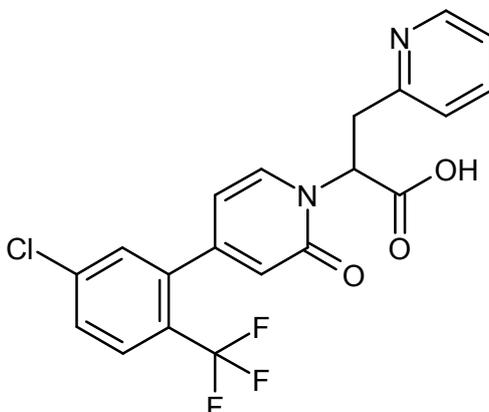
Etiléster del ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-(piridin-2-il)propanoico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 7A se hicieron reaccionar 440 mg (1,22 mmol) de etiléster del ácido {4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}acético con 464 mg (1,84 mmol) de 2-(bromometil)piridin-monobromohidrato. Rendimiento: 371 mg (65 % de pureza, 44 % d. t.) del compuesto del título y 270 mg (50 % d.Th.) del producto ya saponificado (Ejemplo 8,1D) CL/EM [procedimiento 2]:  $R_t = 3,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 451$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 8.1D

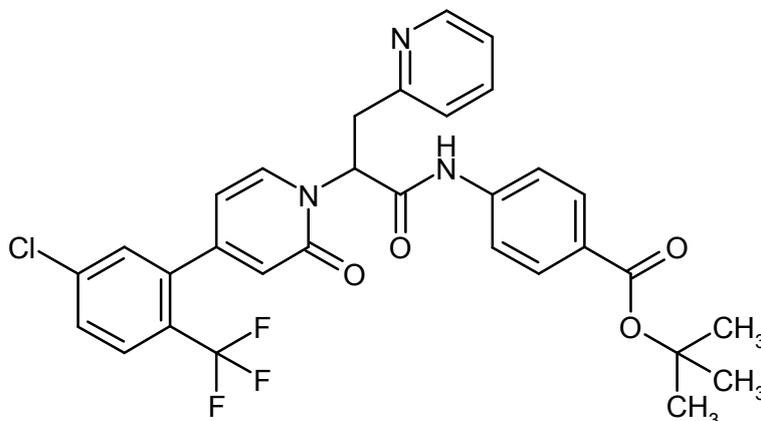
- 15 Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-(piridin-2-il)propanoico (racemato)



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 6B se saponificaron 350 mg (65 % de pureza, 0,51 mmol) de etiléster del ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-(piridin-2-il)propanoico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 240 mg (80 % de pureza, 90 % d. t.) CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,80$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 8.1E**

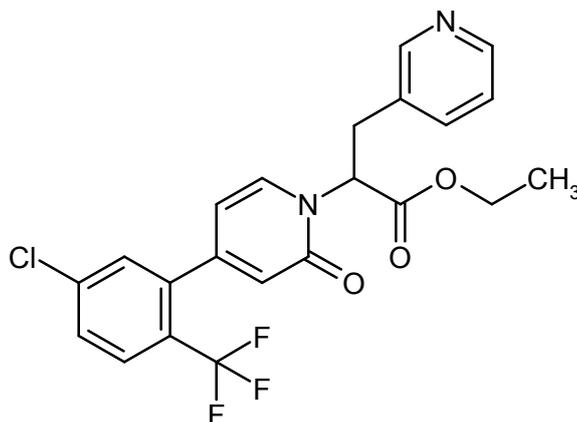
terc-Butiléster del ácido 4-[[2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-2-il)propanoíl]-amino]benzoico (racemato)



- 5 Una solución de 470 mg (50 % de pureza, 0,56 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-(piridin-2-il)propanoico (racemato) y 129 mg (0,67 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico en 45 ml de acetato de etilo se mezcló bajo argón a 0 °C con 707 mg (al 50 % en acetato de etilo, 1,11 mmol) de T3P y 0,29 ml (1,67 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agitó 1 h a 60 °C, se mezcló nuevamente con 353 mg (al 50 % en acetato de etilo, 0,56 mmol) de T3P y 0,1 ml (0,56 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agitó 1 h a 60 °C. Después de la adición de agua/acetato de etilo y la separación de fases, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, mezclas de diclorometano-metanol). Rendimiento: 163 mg (93 % de pureza, 46 % d. t.)  
 10 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,29$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 598$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 9.1A**

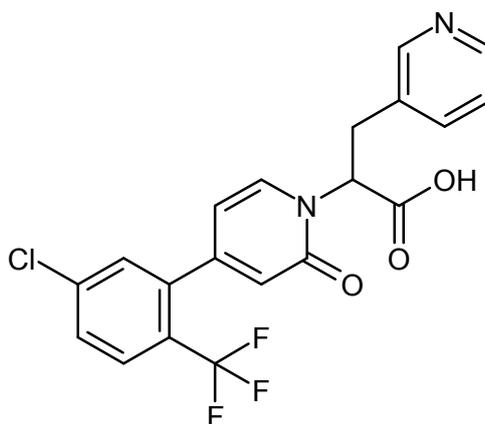
Etiléster del ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-(piridin-3-il)propanoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 7A se hicieron reaccionar 216 mg (0,6 mmol) de etiléster del ácido {4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}acético con 228 mg (0,9 mmol) de 3-(bromometil)piridin-  
 20 monobromohidrato. Rendimiento: 39 mg (14 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,94$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 451$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 9.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-(piridin-3-il)-propanoico (racemato)

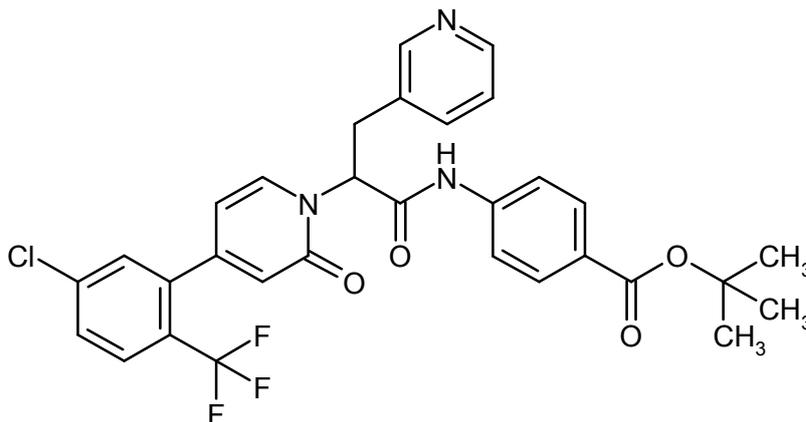


De acuerdo con el procedimiento general 6B se saponificaron 39 mg (0,09 mmol) de etiléster del ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-3-il)propanoico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 28 mg (92 % de pureza, 70 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,74$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 9.1C

terc-Butiléster del ácido 4-[[2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-3-il)propanoil]-amino]benzoico (racemato)

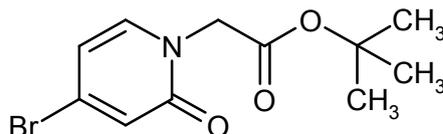


10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 26 mg (92 % de pureza, 0,06 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-3-il)propanoico (racemato) con 1,1 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. De la mezcla de reacción se eliminó el DMF y el residuo se mezcló agitando con agua helada. Los cristales obtenidos se separaron por filtración se lavaron con agua y se secaron al vacío. Rendimiento: 33 mg (94 % de pureza, 92 % d. t.)

15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,22$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 598$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 9.2A

terc-Butiléster del ácido (4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acético

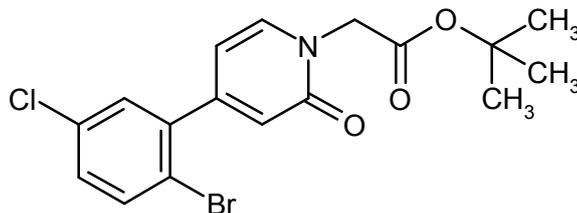


20 De acuerdo con el procedimiento general 4B se hicieron reaccionar 4,9 g (28,4 mmol) de 4-bromopiridin-2(1*H*)-ona con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido bromoacético a 120 °C. Después del procesamiento acuoso, el producto en bruto se continuó transformando sin otra purificación. Rendimiento: 8,6 g (91 % de pureza, 95 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,89$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 288$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 9.2B**

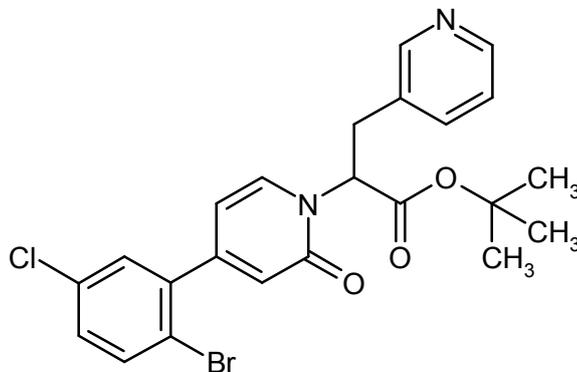
terc-Butiléster del ácido [4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 3,8 g (12 mmol) de terc-butiléster del ácido (4-bromo-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)acético con 3,4 g (14,4 mmol) de ácido 2-bromo-5-clorofenilborónico en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). Rendimiento: 3,9 g (94 % de pureza, 76 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,15$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 398$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 9.2C**

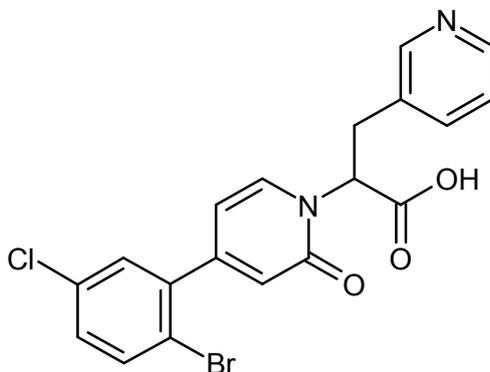
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-3-il)propanoico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 7A se hicieron reaccionar 206 mg (94 % de pureza, 0,49 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético con 184 mg (0,73 mmol) de 3-(bromometil)piridin-monobromohidrato. Rendimiento: 274 mg (88 % de pureza, cuant.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,02$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 489$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 9.2D**

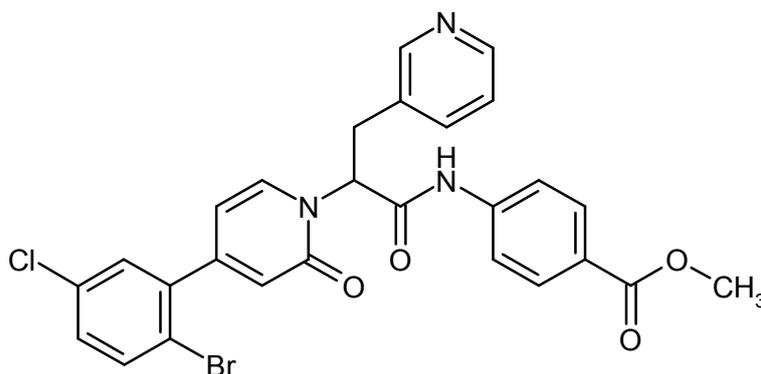
- 15 Ácido 2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-3-il)propanoico (racemato)



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 274 mg (88 % de pureza, 0,49 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-3-il)propanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 244 mg (57 % de pureza, 65 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,73$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 433$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 9.2E**

Metiléster del ácido 4-({2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-3-il)propanoil}amino)-benzoico (racemato)

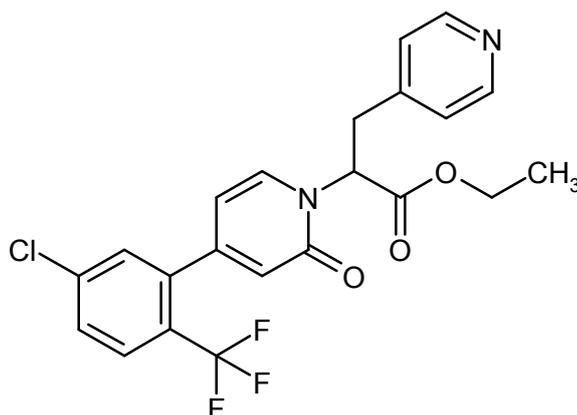


De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 244 mg (57 % de pureza, 0,32 mmol) de ácido 2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-3-il)propanoico (racemato) con 1,2 eq. de metiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 65 mg (85 % de pureza, 30 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,02$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 566$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 10.1A**

Etiléster del ácido 2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-4-il)propanoico (racemato)

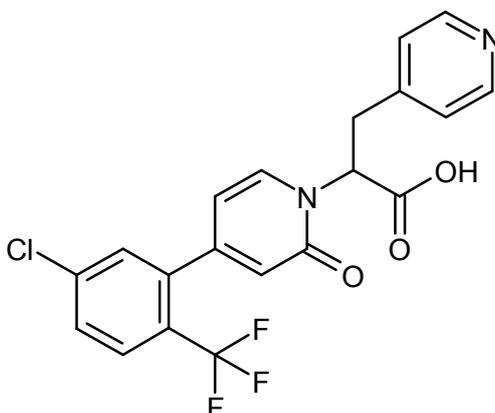


10 De acuerdo con el procedimiento general 7A se hicieron reaccionar 1,8 g (5,05 mmol) de etiléster del ácido {4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}acético con 1,9 g (7,6 mmol) de 4-(bromometil)piridin-monobromohidrato. Rendimiento: 0,45 g (20 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 2]:  $R_t = 2,42$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 451$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 10.1B**

Ácido 2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-4-il)-propanoico (racemato)



15

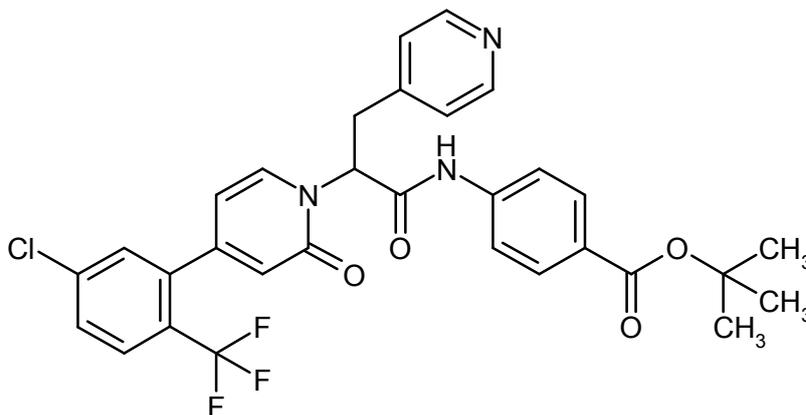
De acuerdo con el procedimiento general 6B se saponificaron 452 mg (1,0 mmol) de etiléster del ácido 2-[4-[5-cloro-

2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-4-il)propanoico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 289 mg (68 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,70$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 10.1C**

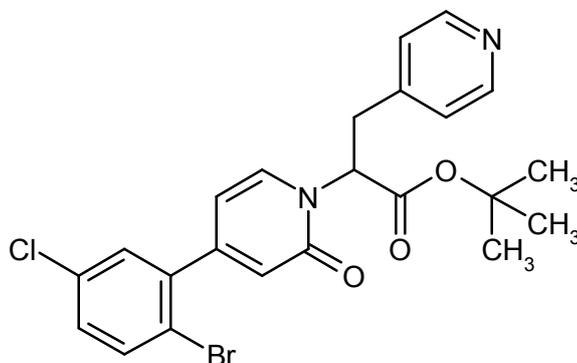
- 5 terc-Butiléster del ácido 4-[[2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-4-il)propanoíl]-amino]benzoico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 626 mg (50 % de pureza, 0,74 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-4-il)propanoico (racemato) con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 155 mg (94 % de pureza, 33 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,17$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 598$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 10.2A**

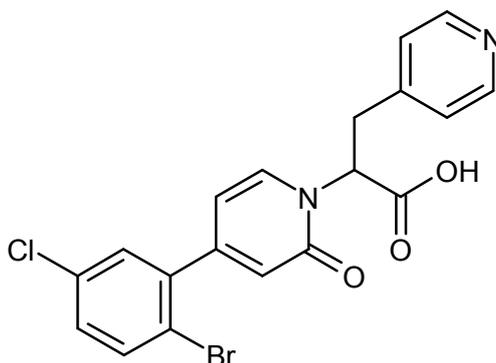
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-4-il)propanoico (racemato)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 7A se hicieron reaccionar 1,3 g (94 % de pureza, 3,0 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético con 1,2 g (4,5 mmol) de 4-(bromometil)piridin-monobromohidrato. Rendimiento: 1,7 g (89 % de pureza, cuant.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,98$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 489$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 10.2B**

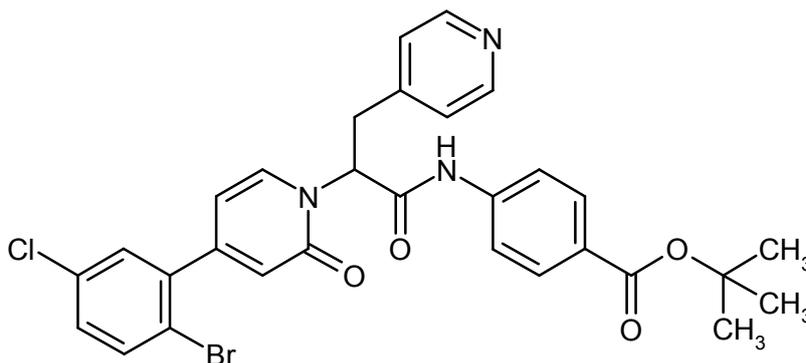
- 20 Ácido 2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-4-il)propanoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 1,7 g (89 % de pureza, 3,2 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoico (racemato) con TFA. Después del procesamiento, el residuo se mezcló agitando con dietiléter, se separó filtrando el sólido y se secó al vacío.  
 5 Rendimiento: 1,8 g (76 % de pureza, 99 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,64$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 433$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 10.2C**

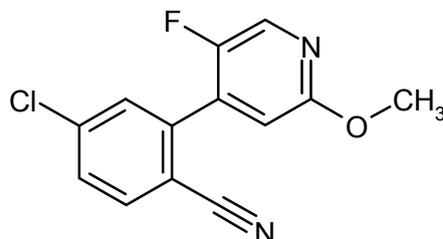
terc-Butiléster del ácido 4-((2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoil)amino)-benzoico (racemato)



10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 1,8 g (76 % de pureza, 3,2 mmol) de ácido 2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoico (racemato) con 1,1 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 734 mg (92 % de pureza, 35 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,16$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 608$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 11.1A**

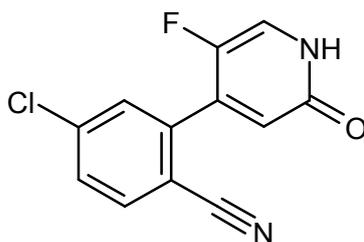
4-cloro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benzonitrilo



20 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 256 mg (1,5 mmol) de ácido 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-ilborónico con 295 mg (1,34 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzonitrilo. El producto se hizo precipitar con agua. Rendimiento: 146 mg (37 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,10$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 263$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 11.1B**

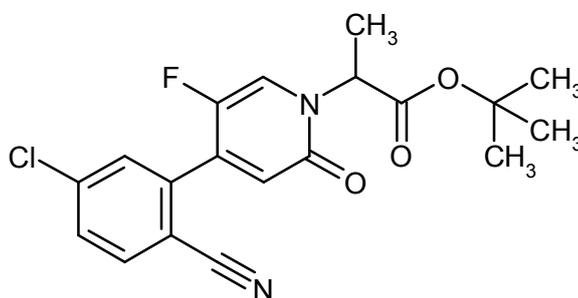
4-cloro-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo



De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 210 mg (0,77 mmol) de 4-cloro-2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benzonitrilo con clorhidrato de piridinio. Rendimiento: 126 mg (66 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,76$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 249$  (M+H)<sup>+</sup>

5 **Ejemplo 11.1C**

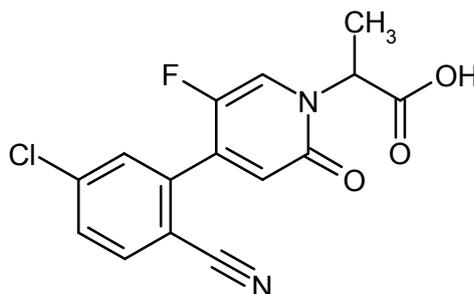
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 4B se hicieron reaccionar 126 mg (0,51 mmol) de 4-cloro-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo con 1,05 eq. de terc-butiléster del ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 100 °C.  
Rendimiento: 48 mg (25 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,09$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 377$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 11.1D**

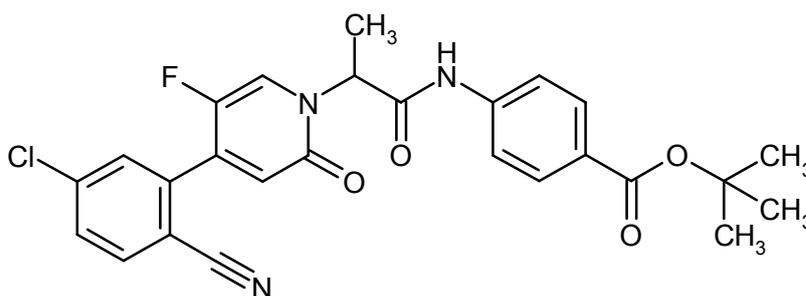
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato)



15 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 46 mg (0,12 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 54 mg (90 % de pureza, cuant.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,78$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 321$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 11.1E**

20 terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato)

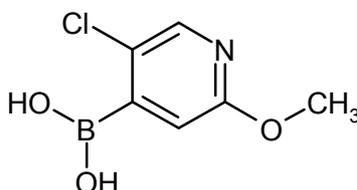


De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 54 mg (90 % de pureza, 0,15 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con 1,1 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 51 mg (67 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,23 \text{ min}$ ; EM (ESIpos):  $m/z = 496 (M+H)^+$

### **Ejemplo 12.1A**

Ácido (5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)borónico



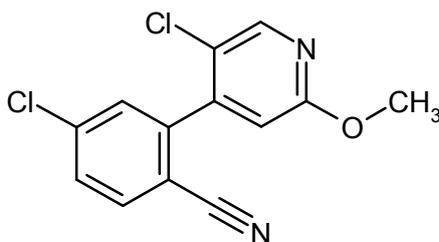
10 De acuerdo con el procedimiento general 1A se hicieron reaccionar 10,0 g (69,65 mmol) de 5-cloro-2-metoxipiridina. El producto deseado se obtuvo por precipitación al acidificar con ácido clorhídrico (2N). Rendimiento: 10,44 g (91 % de pureza, 73 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,50 \text{ min}$ ; EM (ESIpos):  $m/z = 188 (M+H)^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8,64 (s ancho, 2H), 8,12 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

### **Ejemplo 12.1B**

15 4-cloro-2-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)benzonitrilo

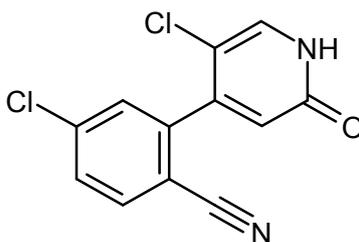


20 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 5,36 g (91 % de pureza, 26,03 mmol) de ácido 5-cloro-2-metoxipiridin-4-ilborónico con 5,12 g (23,66 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzonitrilo en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfina)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoadducto. Después del procesamiento, el producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, mezclas de ciclohexano-diclorometano). Rendimiento: 4,11 g (91 % de pureza, 52 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,17 \text{ min}$ ; EM (ESIpos):  $m/z = 279 (M+H)^+$

### **Ejemplo 12.1C**

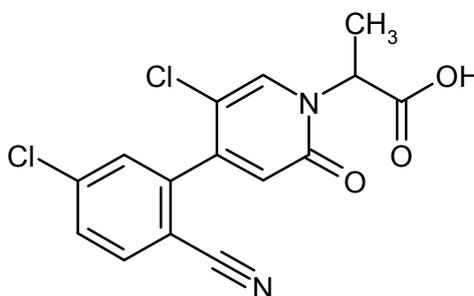
4-cloro-2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo



De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 6,34 g (93 % de pureza, 21,12 mmol) de 4-cloro-2-(2,5-dimetoxipiridin-4-il)benzocitrilo con clorhidrato de piridinio. Rendimiento: 4,23 g (76 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,82$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 265$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 5 **Ejemplo 12.1D**

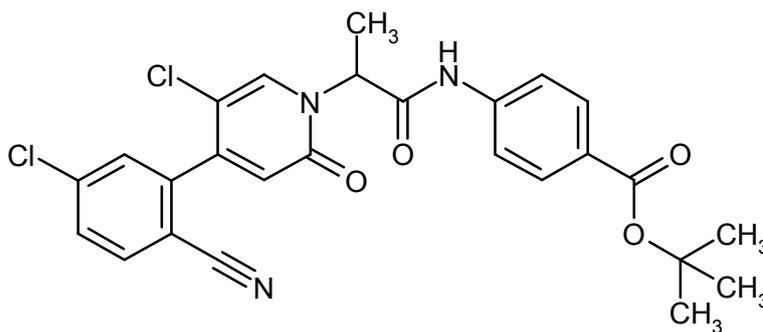
Ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 910 mg (57 % de pureza, 1,96 mmol) de 4-cloro-2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzocitrilo con 1,5 eq. de ácido 2-bromopropanoico (racemato) en primer lugar 2,5 h a TA y a continuación durante la noche a 45 °C. El producto deseado se obtuvo por precipitación con ácido clorhídrico. Rendimiento: 1,06 g (78 % de pureza, cuant.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,86$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 337$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 12.1E**

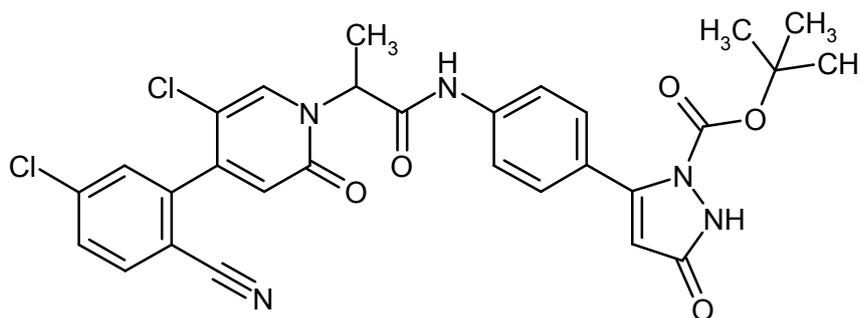
15 terc-Butiléster del ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 135 mg (93 % de pureza, 0,37 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 281 mg (58 % de pureza, 85 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 3]:  $R_t = 2,69$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 512$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 12.2A**

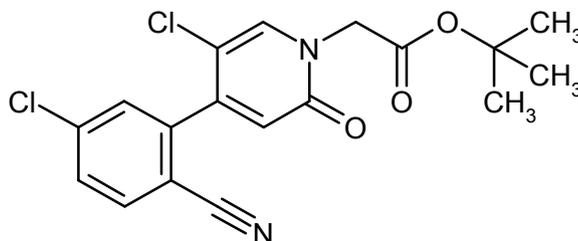
20 terc-Butiléster del ácido 5-[4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-carboxílico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 150 mg (82 % de pureza, 0,37 mmol) de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido 5-(4-aminofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-carboxílico. Rendimiento: 17,8 mg (78 % de pureza, 6 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,17$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 594$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 13.1A**

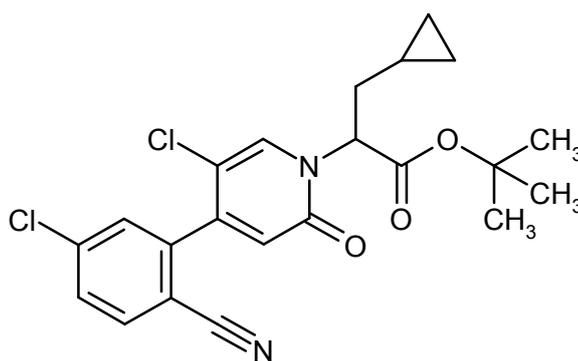
terc-Butiléster del ácido [5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 4B se hicieron reaccionar 400 mg (91 % de pureza, 1,37 mmol) de 4-cloro-2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido bromoacético a 100 °C. Rendimiento: 421 mg (80 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,11$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 377$  (M-H)<sup>-</sup>

### **Ejemplo 13.1B**

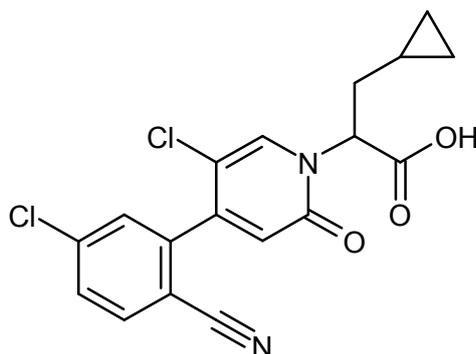
terc-Butiléster del ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclopropilpropanoico (racemato)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 7A se hicieron reaccionar 349 mg (0,91 mmol) de terc-butiléster del ácido [5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético con 216 mg (1,18 mmol) de (yodometil)ciclopropan. Rendimiento: 245 mg (62 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 3]:  $R_t = 2,75$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 433$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 13.1C**

Ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclopropil-propanoico (racemato)

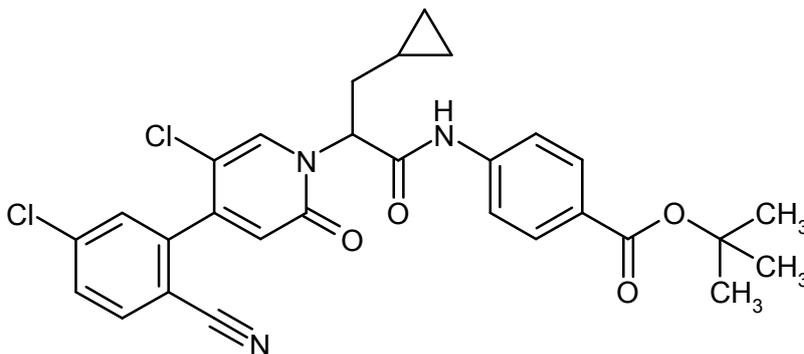


De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 245 mg (0,57 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclopropilpropanoico (racemato) con 20 eq. TFA. Rendimiento: 268 mg (cuant.)

5 CL/EM [procedimiento 3]:  $R_t = 2,21$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 377$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 13.1D**

terc-Butiléster del ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclopropilpropanoil}-amino)-benzoico (racemato)

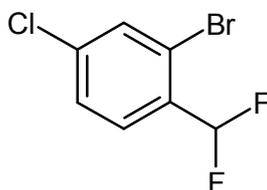


10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 268 mg (0,68 mmol) de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclopropilpropanoico (racemato) con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 192 mg (51 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,40$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 14.1A**

15 2-bromo-4-cloro-1-(difluorometil)benceno

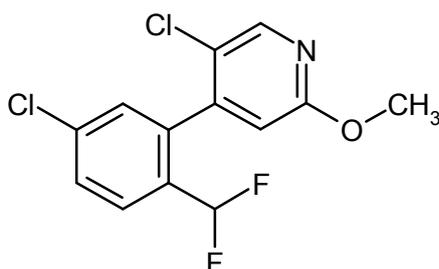


20 Una solución de 1,0 g (4,56 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzaldehído en 12 ml de diclorometano se mezcló a 0 °C con 0,9 ml (6,83 mmol) de trifluoruro de dietilaminosulfuro. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y a continuación se adicionó gota a gota una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio hasta que no pudo observarse más formación de dióxido de carbono. Después de la adición de acetato de etilo y la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtró, y se concentró brevemente (!) al vacío y se secó. Rendimiento: 872 mg (79 % d. t.)

CG/MS [procedimiento 7]:  $R_t = 2,98$  min; MS (EI):  $m/z = 240$  (M)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 14.1B**

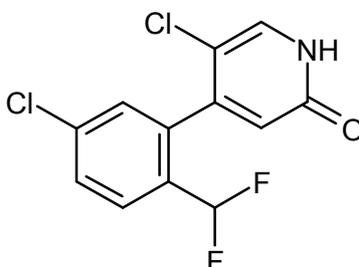
5-cloro-4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]-2-metoxipiridina



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 463 mg (93 % de pureza, 2,3 mmol) de ácido (5-cloro-2-metoxi-piridin-4-il)borónico con 515 mg (2,1 mmol) de 2-bromo-4-cloro-1-(difluorometil)benceno en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoadducto. Rendimiento: 305 mg (77 % de pureza, 34 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,30$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 304$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 14.1C**

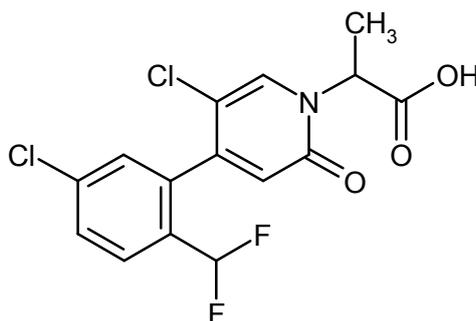
5-cloro-4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]piridin-2(1H)-ona



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 305 mg (77 % de pureza, 0,77 mmol) de 5-cloro-4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]-2-metoxipiridina con 20 eq. de cloruro de piridinio. Después del procesamiento, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reposil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 179 mg (80 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,90$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 290$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 14.1D**

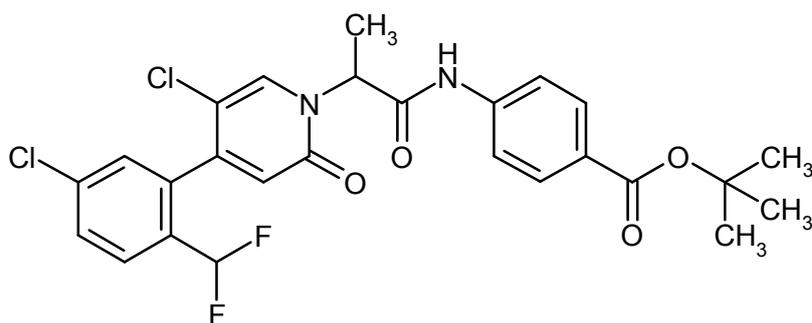
Ácido 2-{5-cloro-4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}-propanoico (racemato)



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 118 mg (0,41 mmol) de 5-cloro-4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]piridin-2(1H)-ona con 1,5 eq. de ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 35 °C. Rendimiento: 112 mg (76 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 362$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 14.1E**

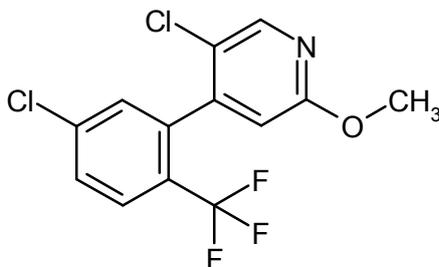
terc-Butiléster del ácido 4-[(2-{5-cloro-4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoilo)amino]-benzoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 115 mg (0,32 mmol) de ácido 2-{5-cloro-4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoico (racemato) con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Después del procesamiento, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 79 mg (46 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,31$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 537$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 15.1A**

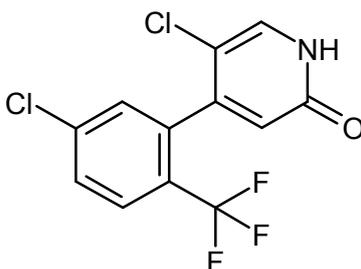
5-cloro-4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metoxipiridina



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 2B se hicieron reaccionar 443 mg (2,20 mmol) de ácido 5-cloro-2-metoxipiridin-4-ilborónico con 571 mg (2,20 mmol) de 2-bromo-4-cloro-1-(trifluorometil)benceno en presencia del precatalizador XPhos. Rendimiento: 193 mg (93 % de pureza, 25 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,36$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 322$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 15.1B**

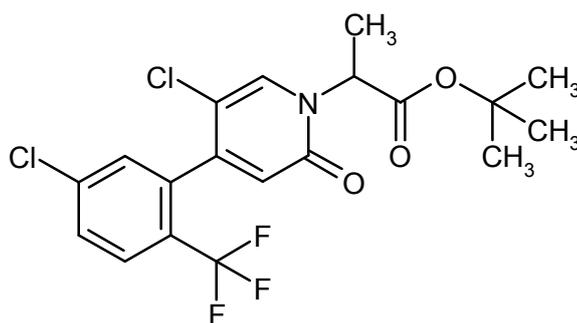
- 15 5-cloro-4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2(1H)-ona



De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 193 mg (93 % de pureza, 0,56 mmol) de 5-cloro-4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metoxipiridina con clorhidrato de piridinio. Rendimiento: 123 mg (72 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,97$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 308$  (M+H)<sup>+</sup>

- 20 **Ejemplo 15.1C**

terc-Butiléster del ácido 2-{5-cloro-4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoico (racemato)

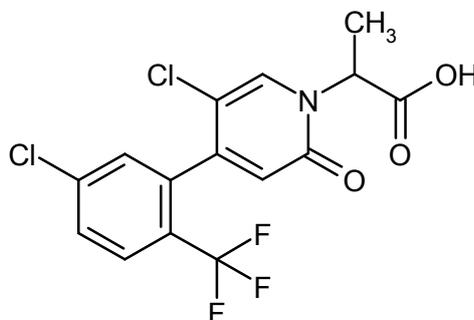


De acuerdo con el procedimiento general 4B se hicieron reaccionar 123 mg (0,4 mmol) de 5-cloro-4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piridin-2(1*H*)-ona con 1,05 eq. de terc-butiléster del ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 100 °C. Rendimiento: 81 mg (47 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,27$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 436$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 15.1D**

Ácido 2-{5-cloro-4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-propanoico (racemato)

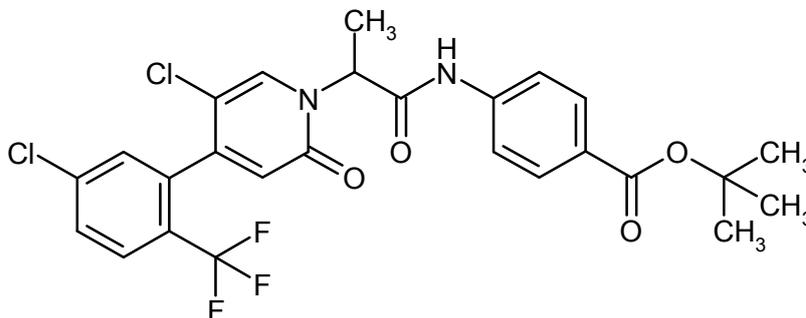


10 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 81 mg (0,19 mmol) de ácido 2-{5-cloro-4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}propanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 78 mg (94 % de pureza, cuant.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,98$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 380$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 15.1E**

Ácido 2-{5-cloro-4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}propanoico (racemato)

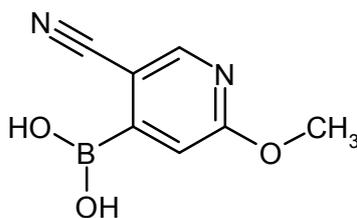


15 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 78 mg (94 % de pureza, 0,19 mmol) de ácido 2-{5-cloro-4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}propanoico (racemato) con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 75 mg (70 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,37$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 555$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 16.1A**

Ácido (5-ciano-2-metoxipiridin-4-il)borónico

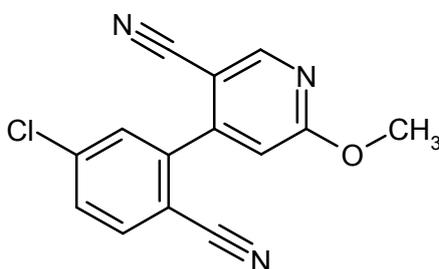


De acuerdo con el procedimiento general 1A se hicieron reaccionar 10,0 g (74,6 mmol) de 6-metoxipiridin-3-carbonitrilo. Rendimiento: 10,5 g (89 % de pureza, 70 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,51$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 179$  (M+H)<sup>+</sup>

5 **Ejemplo 16.1B**

4-(5-cloro-2-cianofenil)-6-metoxipiridin-3-carbonitrilo

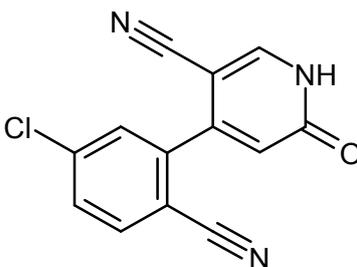


De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 600 mg (89 % de pureza, 3,0 mmol) de ácido 5-ciano-2-metoxipiridin-4-ilborónico con 649 mg (3,0 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzonitrilo en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoadducto. Después del procesamiento acuoso, el producto en bruto se mezcló agitando con agua y a continuación con ciclohexano/acetato de etilo (7:3), el sólido se separó filtrando y se secó al alto vacío. Rendimiento: 399 mg (94 % de pureza, 46 % d. t.)

10 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,02$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 270$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 16.1C**

15 4-(5-cloro-2-cianofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonitrilo

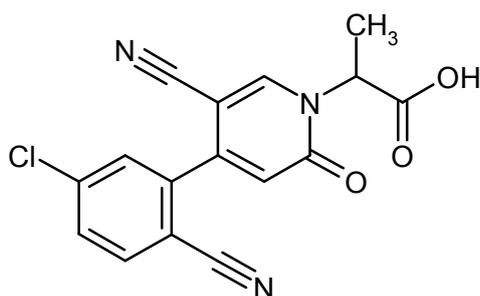


De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 414 mg (94 % de pureza, 1,14 mmol) de 4-(5-cloro-2-cianofenil)-6-metoxipiridin-3-carbonitrilo con clorhidrato de piridinio. Rendimiento: 312 mg (91 % de pureza, 77 % d. t.)

20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,71$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 256$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 16.1D**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato)

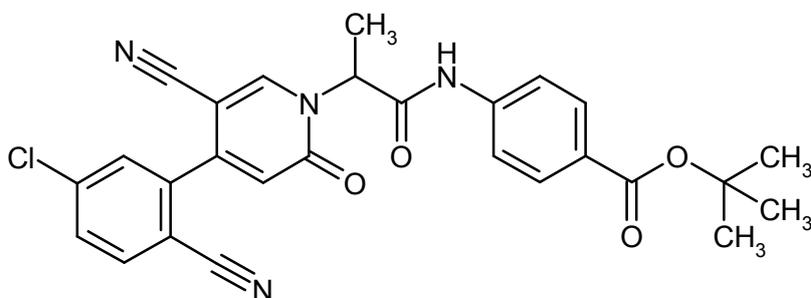


De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 312 mg (91 % de pureza, 1,11 mmol) de 4-(5-cloro-2-cianofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonitrilo con 1,5 eq. de ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 45 °C. Rendimiento: 240 mg (85 % de pureza, 56 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,78$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 328$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 16.1E**

terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato)

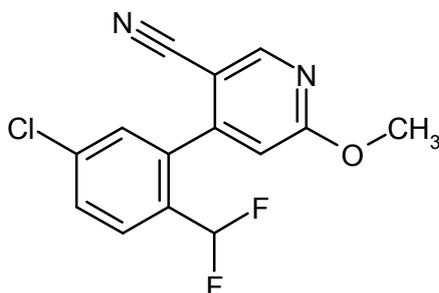


10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 240 mg (85 % de pureza, 0,62 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) con 1,1 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 93 mg (30 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,17$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 501$  (M-H)<sup>-</sup>

#### **Ejemplo 17.1A**

15 4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-carbonitrilo

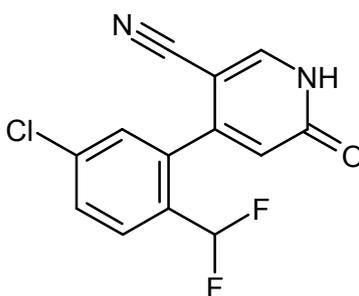


De acuerdo con el procedimiento general 2B se hicieron reaccionar 724 mg (3,0 mmol) de ácido 5-cloro-2-metoxipiridin-4-ilborónico con 600 mg (3,0 mmol) de 2-bromo-4-cloro-1-(difluorometil)benzene en presencia del precatalizador XPhos. Rendimiento: 143 mg (65 % de pureza, 11 % d. t.)

20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,15$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 295$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 17.1B**

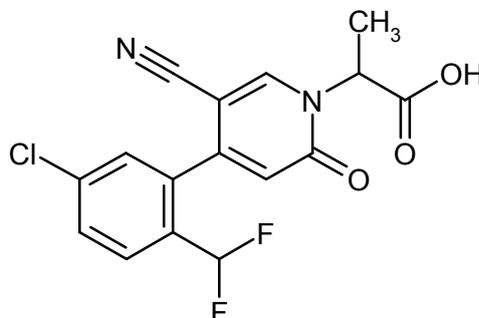
4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonitrilo



De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 143 mg (65 % de pureza, 0,32 mmol) de 4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]-6-metoxipiridin-3-carbonitrilo con clorhidrato de piridinio. Rendimiento: 88 mg (99 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,82$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 281$  (M+H)<sup>+</sup>

### 5 **Ejemplo 17.1C**

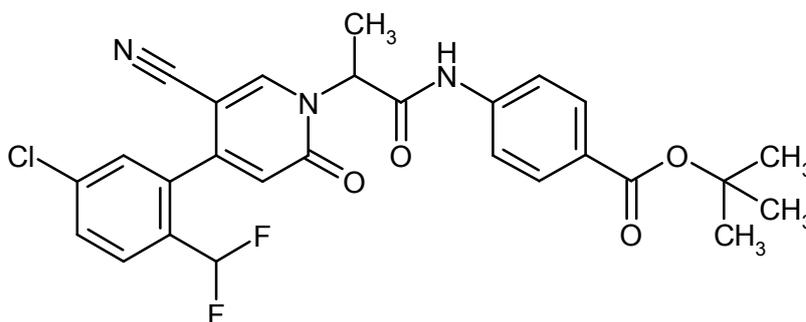
Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]-5-ciano-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-propanoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 88 mg (0,31 mmol) de 4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonitrilo con 1,5 eq. de ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 45 °C. Rendimiento: 88 mg (92 % de pureza, 73 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,87$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 353$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 17.1D**

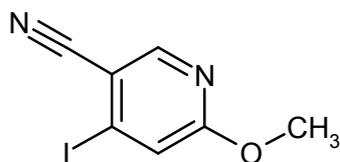
terc-Butiléster del ácido 4-[(2-[4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]-5-ciano-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil)amino]-benzoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 88 mg (92 % de pureza, 0,23 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]-5-ciano-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-propanoico (racemato) con 1,1 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 48 mg (36 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,24$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 528$  (M+H)<sup>+</sup>

### 20 **Ejemplo 18.1A**

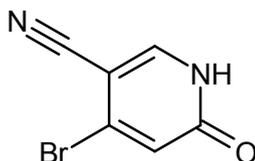
4-yodo-6-metoxipiridin-3-carbonitrilo



- Una solución de 4,0 g (29,8 mmol) de 6-metoxipiridin-3-carbonitrilo en 120 ml de THF se mezcló a -78 °C con 19,4 ml de diisopropilamida de litio (2 molar en THF/heptano/etilbenceno, 1,3 eq.) y se agitó 1 h a -78 °C. A continuación a la mezcla de reacción se añadió a -78 °C una solución de 9,1 g (35,8 mmol) de yodo en 20 ml de THF, se agitó 1 h a -78 °C y se vertió cuidadosamente en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Después de la adición de acetato de etilo, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 4,0 g (92 % de pureza, 48 % d. t.)
- 5
- 10 CG [procedimiento 7]:  $R_t = 5,08$  min; MS (EI)  $m/z = 260$  (M)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,63 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 3,92 (s, 1H).

**Ejemplo 18.1B**

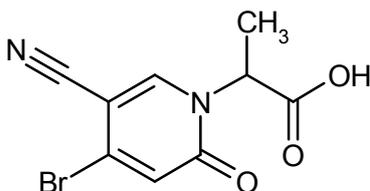
4-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonitrilo



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 4,5 g (90 % de pureza, 15,6 mmol) de 4-yodo-6-metoxipiridin-3-carbonitrilo con 20 eq. de bromohidrato de piridinio. Después del procesamiento acuoso, el producto en bruto se continuó transformando sin otra purificación. Rendimiento: 1,99 g (77 % de pureza, 49 % d. t.) del compuesto del título en mezcla con 11 % del compuesto de yodo análogo.  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,48$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 199$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 18.1C**

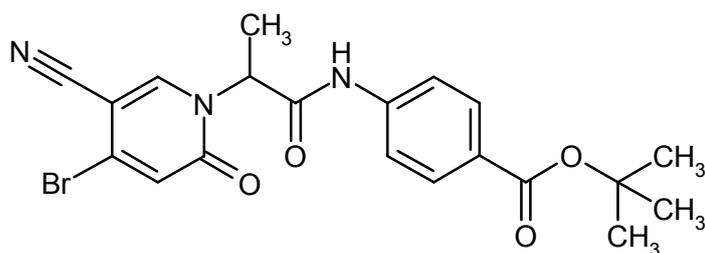
Ácido 2-(4-bromo-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico (racemato)



- 25 De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 1,0 g (77 % de pureza, 3,87 mmol) de 4-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbonitrilo con 1,5 eq. de ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 35-45 °C. Después del procesamiento acuoso se mezcló agitando el producto en bruto con ciclohexano/diclorometano, el sólido se separó filtrando y se secó al alto vacío. Rendimiento: 648 mg (66 % de pureza, 41 % d. t.)  
El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 110 mg (91 % de pureza, 10 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,58$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 271$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 18.1D**

terc-Butiléster del ácido 4-[[2-(4-bromo-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)-propanoilo]amino]benzoico (racemato)

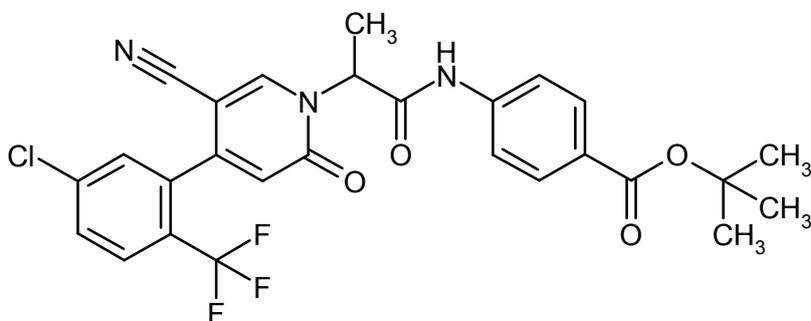


De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 750 mg (70 % de pureza, 1,94 mmol) de ácido 2-(4-bromo-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico (racemato) con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 704 mg (70 % de pureza, 57 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,12$  min; EM (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 444$  (M-H)<sup>-</sup>

#### **Ejemplo 18.1E**

terc-Butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoil)amino]benzoico (racemato)

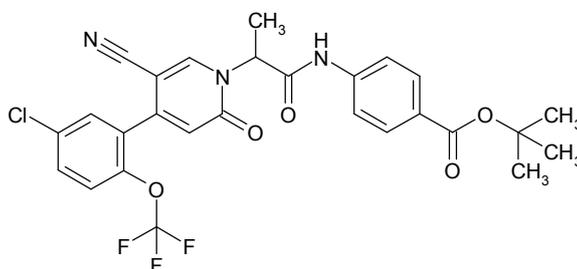


10 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 127 mg (70 % de pureza, 0,2 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[(2-(4-bromo-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoil)amino]benzoico (racemato) con 54 mg (0,24 mmol) de ácido 5-cloro-2-trifluorometilfenilborónico en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoadducto. Después del procesamiento acuoso se mezcló agitando el producto en bruto en agua, se separó filtrando el sólido, se secó y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 124 mg (cuant.)

15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,28$  min; EM (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 546$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,84 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,71 (d, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,57 (m, 1H), 1,76 (d, 3H), 1,54 (s, 9H).

#### **Ejemplo 18.2A**

20 terc-Butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoil)amino]benzoico (racemato)

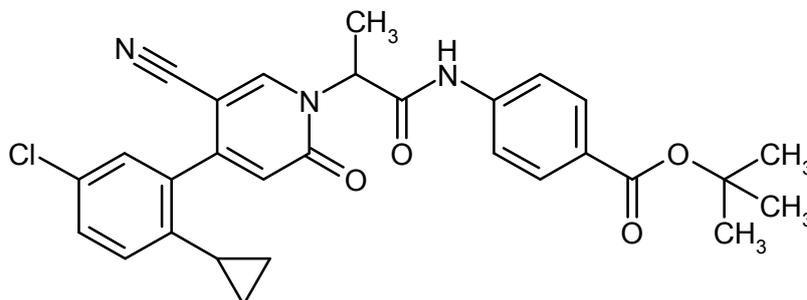


25 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 127 mg (70 % de pureza, 0,2 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[(2-(4-bromo-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoil)amino]benzoico (racemato) con 58 mg (0,24 mmol) de ácido 5-cloro-2-trifluorometoxifenilborónico en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoadducto. Rendimiento: 107 mg (94 % de pureza, 89 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,29$  min; EM (ESI<sup>pos</sup>):  $m/z = 562$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 18.3A**

terc-Butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(ciclopropilfenil)-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il}propanoil)amino]benzoico

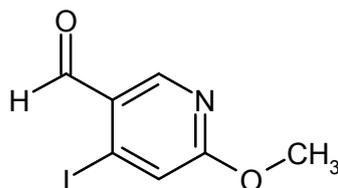
(racemato)



5 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 127 mg (70 % de pureza, 0,2 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[[2-(4-bromo-5-ciano-2-oxipiridin-1(2*H*)-il)propanoil]amino]benzoico (racemato) con 67 mg (0,24 mmol) de 2-(5-cloro-2-ciclopropilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferrocen]-paladio(II)-diclorometano-monoadducto. Rendimiento: 66 mg (62 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,28$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 518$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 19.1A**

4-yodo-6-metoxipiridin-3-carbaldehído



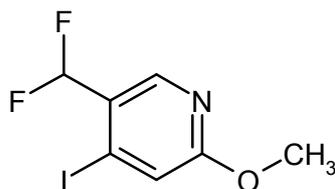
10 Una solución de 5,7 ml (43,8 mmol, 1,2 eq.) *N,N,N'*-trimetiletilendiamina en 135 ml de THF se mezcló a -78 °C con 25,1 ml (40,1 mmol, 1,1 eq.) de *n*-butillitio, se agitó 45 min y se mezcló con 5,0 g (36,5 mmol) de 6-metoxipiridin-3-carbaldehído. La mezcla de reacción, después de 45 min a -78 °C se mezcló con otros 45,6 ml (72,9 mmol, 2,0 eq.) de *n*-butillitio, se agitó 1 h, mientras se permitió el ascenso de la temperatura a -40 °C, se agitó otra 1 h a -40 °C, se enfrió nuevamente a -78 °C y se mezcló con una solución de 18,5 g (72,9 mmol) de yodo en 90 ml de THF durante el período de 50 min. La temperatura se mantuvo otras 4 h a -78 °C y a continuación se permitió durante la noche que la temperatura llegara lentamente a TA. La mezcla de reacción se vertió sobre 300 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio y después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se mezcló agitando con acetonitrilo, se separó por filtración y el precipitado se secó al alto vacío. Rendimiento: 647 mg (91 % de pureza, 6 % d. t.).

Se filtró el precipitado ulterior de la lejía madre y se secó al vacío. Rendimiento: 1050 mg (70 % de pureza, 8 % d. t.).

25 Las lejías madres combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 1188 mg (75 % de pureza, 9 % d. t.).  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,90$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 264$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,89 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

**Ejemplo 19.1B**

5-(Difluorometil)-4-yodo-2-metoxipiridina



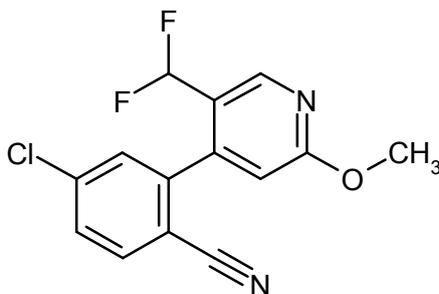
30 Una solución de 1,0 g (91 % de pureza, 3,46 mmol) de 4-yodo-6-metoxipiridin-3-carbaldehído en 30 ml de diclorometano se mezcló a 0 °C con 0,7 ml (5,1 mmol, 1,5 eq.) de trifluoruro de dietilaminosulfuro y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se adicionó gota a gota a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio

hasta que no se observó más formación de dióxido de carbono. Después de la adición de acetato de etilo y la separación de fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron brevemente (¡!) al vacío y se secó. Rendimiento: 616 mg (83 % de pureza, 52 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,04$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 286$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 19.1C**

4-cloro-2-[5-(difluorometil)-2-metoxipiridin-4-il]benzonitrilo

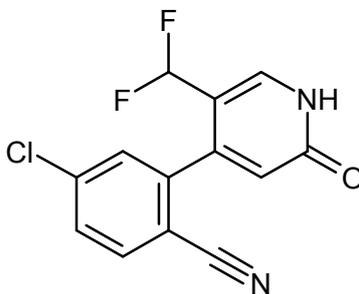


10 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 616 mg (83 % de pureza, 1,79 mmol) de 5-(Difluorometil)-4-yodo-2-metoxipiridina con 325 mg (1,79 mmol) de ácido 5-cloro-2-cianofenilborónico en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoadducto. Rendimiento: 223 mg (42 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,11$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 295$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 19.1D**

15 4-cloro-2-[5-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]benzonitrilo

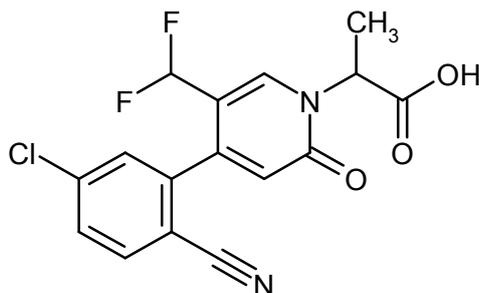


De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 216 mg (0,73 mmol) de 4-cloro-2-[5-(difluorometil)-2-metoxipiridin-4-il]benzonitrilo con bromohidrato de piridinio. Rendimiento: 215 mg (64 % de pureza, 67 % d. t.)

20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,81$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 281$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 19.1E**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-(difluorometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-propanoico (racemato)

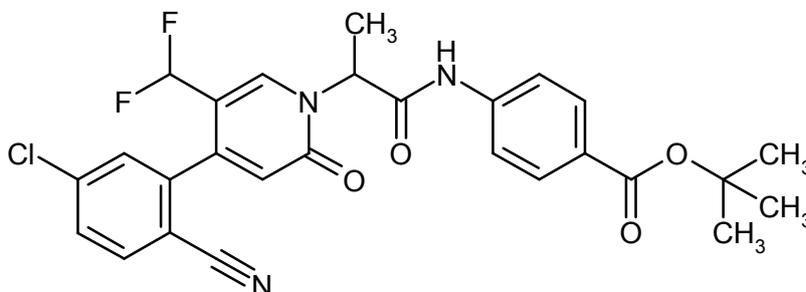


25 De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 215 mg (64 % de pureza, 0,5 mmol) de 4-cloro-2-[5-(difluorometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]benzonitrilo con 1,5 eq. de ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 50 °C. Rendimiento: 256 mg de producto en bruto (64 % de pureza, 95 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,86$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 353$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 19.1F

terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-(difluorometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)-benzoico (racemato)



5

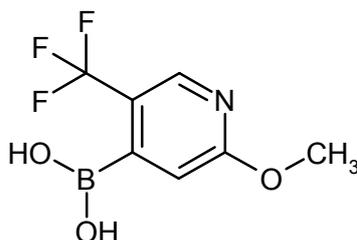
De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 65 mg (88 % de pureza, 0,16 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-(difluorometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido 4-amino-benzoico. Rendimiento: 65 mg (76 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,23$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 528$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,85 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,74 (m, 4H), 6,85 (br. t, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,58 (q, 1H), 1,74 (d, 3H), 1,55 (s, 9H).

### Ejemplo 20.1A

Ácido 2-metoxi-5-trifluorometilpiridin-4-ilborónico

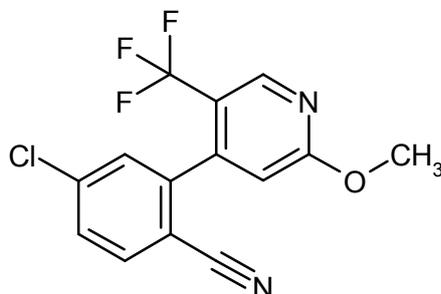


15 De acuerdo con el procedimiento general 1A se hicieron reaccionar 10 g (56,5 mmol) de 2-metoxi-5-(trifluorometil)piridina. Rendimiento: 4,4 g (34 % d. t.)

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,63 (br. s, 2H), 8,50 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).

### Ejemplo 20.1B

4-cloro-2-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-4-il]benzonitrilo



20

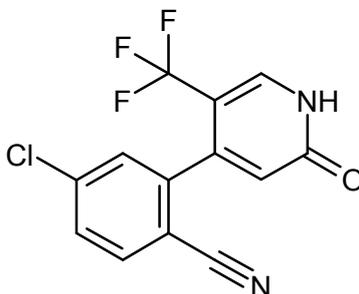
De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 1,0 g (4,4 mmol) de ácido 2-metoxi-5-trifluorometilpiridin-4-ilborónico con 0,95 g (4,4 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzonitrilo en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoadducto. Rendimiento: 351 mg (71 % de pureza, 18 % d. t.)

25 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,19$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 313$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,76 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,01 (s, 3H).

**Ejemplo 20.1C**

4-cloro-2-[2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-4-il]benzonitrilo



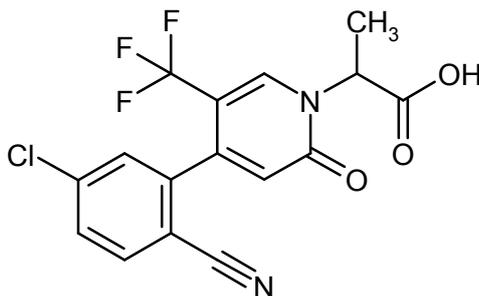
De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 450 mg (71 % de pureza, 1,02 mmol) de 4-cloro-2-[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-4-il]benzonitrilo con 20 eq. de clorhidrato de piridinio. Después del procesamiento acuoso, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, mezclas de diclorometano-metanol). Rendimiento: 456 mg (86 % de pureza, cuant.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,89$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 299$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,58 (s ancho, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,51 (s, 1H).

**Ejemplo 20.1D**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]-propanoico (racemato)

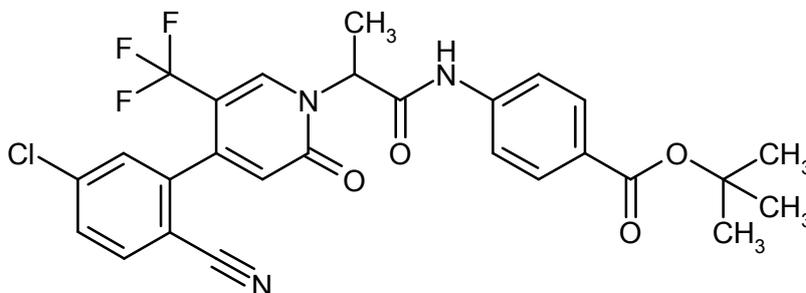


De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 456 mg (86 % de pureza, 1,31 mmol) de 4-cloro-2-[2-oxo-5-(trifluorometil)-1,2-dihidropiridin-4-il]benzonitrilo con 1,5 eq. de ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 50 °C. Rendimiento: 515 mg (51 % de pureza, 54 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,91$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 371$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 20.1E**

terc-Butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]propanoil)amino)-benzoico (racemato)

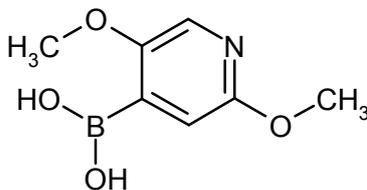


De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 515 mg (51 % de pureza, 0,71 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido 4-amino-benzoico. Rendimiento: 251 mg (79 % de pureza, 51 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,30$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 546$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 21.1A**

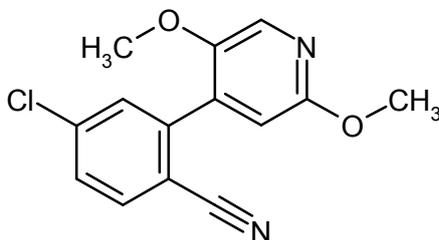
Ácido 2,5-dimetoxipiridin-4-ilborónico



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 1A se hicieron reaccionar 11,53 g (82,9 mmol) de 2,5-dimetoxipiridina. Después de acidificar la fase acuosa el producto deseado se obtuvo en forma de precipitado. Rendimiento: 9,53 g (61 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,47$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 184$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 21.1B**

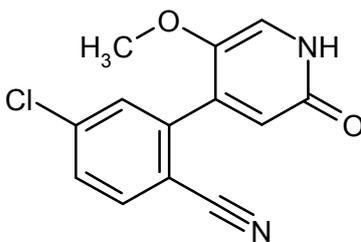
4-cloro-2-(2,5-dimetoxipiridin-4-il)benzonitrilo



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 7,87 g (95 % de pureza, 40,86 mmol) de ácido 2,5-dimetoxipiridin-4-ilborónico con 8,85 g (40,86 mmol) de 2-bromo-4-clorobenzonitrilo en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoadducto. Rendimiento: 6,23 g (92 % de pureza, 51 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,08$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 275$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 21.1C**

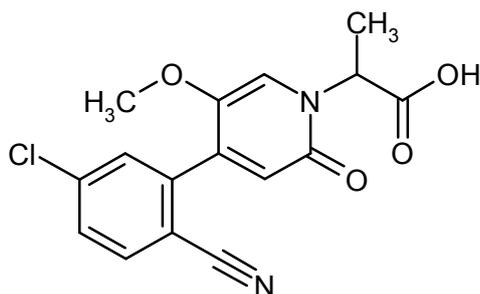
4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 7,23 g (92 % de pureza, 24,21 mmol) de 4-cloro-2-(2,5-dimetoxipiridin-4-il)benzonitrilo con clorhidrato de piridinio. Rendimiento: 6,66 g (91 % de pureza, 96 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,76$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 261$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,45 (s ancho, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,29 (s ancho, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,64 (s, 3H).

**Ejemplo 21.1D**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato)

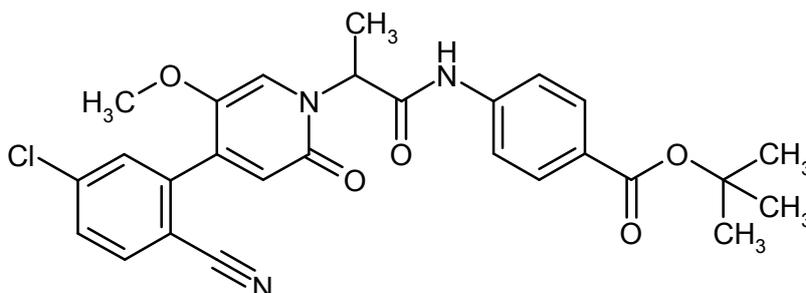


De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 599 mg (87 % de pureza, 2,00 mmol) de 4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo con 1,5 eq. de ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 90 °C. Rendimiento: 716 mg (68 % de pureza, 73 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,80$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 333$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,17 (q, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,61 (d, 3H).

### Ejemplo 21.1E

- 10 terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)-benzoico (racemato)

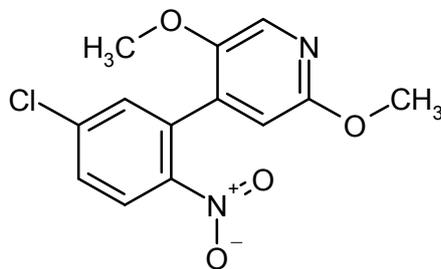


De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 1,53 g (73 % de pureza, 3,35 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) con 1,1 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 1,52 g (93 % de pureza, 83 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,19$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 508$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,72 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,74 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,74 (d, 3H), 1,54 (s, 9H).

### Ejemplo 21.2A

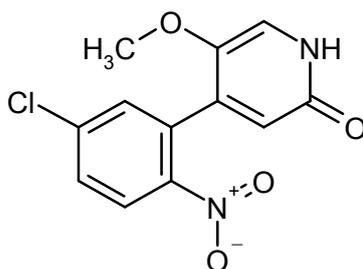
4-(5-cloro-2-nitrofenil)-2,5-dimetoxipiridin



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 2B se hicieron reaccionar 215 mg (85 % de pureza, 1,0 mmol) de ácido 2,5-dimetoxipiridin-4-ilborónico con 236 mg (1,0 mmol) de 2-bromo-4-cloro-1-nitrobenceno en presencia del precatalizador XPhos. Rendimiento: 124 mg (93 % de pureza, 39 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 2]:  $R_t = 3,22$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 295$  (M+H)<sup>+</sup>

### 25 Ejemplo 21.2B

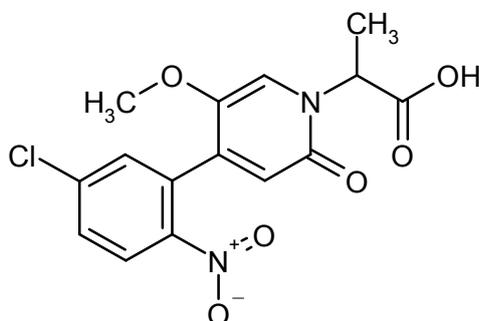
4-(5-cloro-2-nitrofenil)-5-metoxipiridin-2(1H)-ona



De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 124 mg (93 % de pureza, 0,39 mmol) de 4-(5-cloro-2-nitrofenil)-2,5-dimetoxipiridina con clorhidrato de piridinio. Rendimiento: 115 mg (85 % de pureza, 89 % d. t.) CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,74$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 281$  (M+H)<sup>+</sup>

5 **Ejemplo 21.2C**

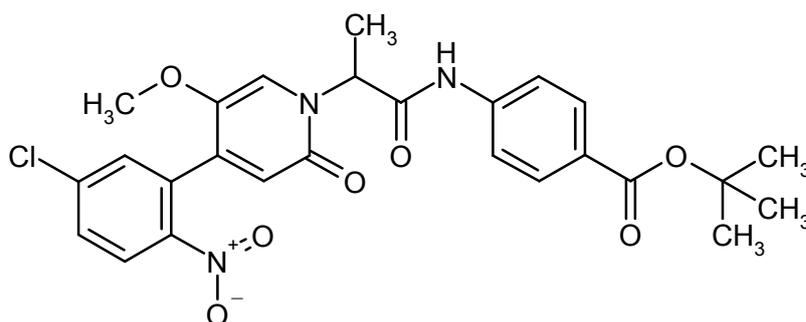
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-nitrofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato)



10 De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 115 mg (85 % de pureza, 0,35 mmol) de 4-(5-cloro-2-nitrofenil)-5-metoxipiridin-2(1H)-ona con 1,5 eq. de ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 50 °C. Rendimiento: 43 mg (35 % d. t.) CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,80$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 353$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 21.2D**

terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-nitrofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)-benzoico (racemato)

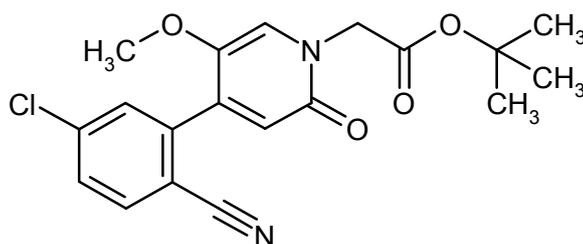


15 Una solución de 30 mg (0,09 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-nitrofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) en 2 ml de DMF se mezcló bajo argón a TA con 25 mg (0,13 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico, 44 µl (0,26 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 74 µl (al 50 % en DMF, 0,13 mmol) de T3P y se agitó 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 32 mg (71 % d. t.) CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,19$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 528$  (M+H)<sup>+</sup>

20

**Ejemplo 22.1A**

terc-Butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético

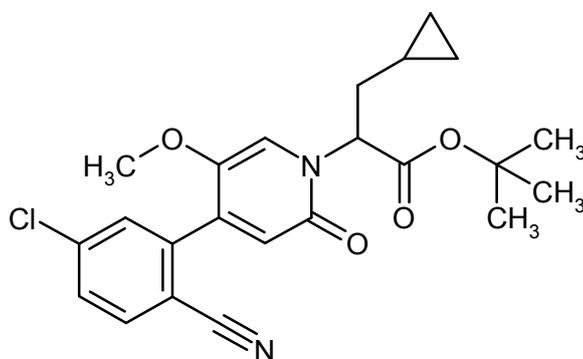


De acuerdo con el procedimiento general 4B se hicieron reaccionar 516 mg (91 % de pureza, 1,8 mmol) de 4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzocianuro con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido bromoacético a 100 °C. Rendimiento: 464 mg (68 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,00$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 375$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 22.1B**

terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclopropilpropanoico (racemato)

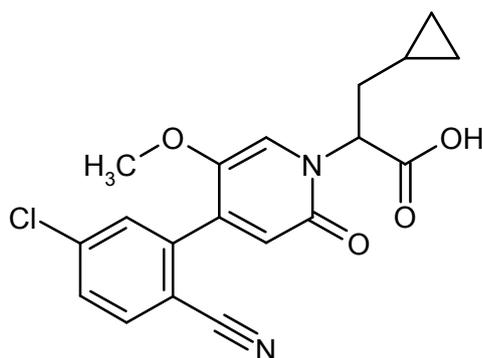


10 De acuerdo con el procedimiento general 7A se hicieron reaccionar 464 mg (1,24 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético con 293 mg (1,61 mmol) de (yodometil)ciclopropan. Rendimiento: 379 mg (71 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,18$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 22.1C**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclopropilpropanoico (racemato)

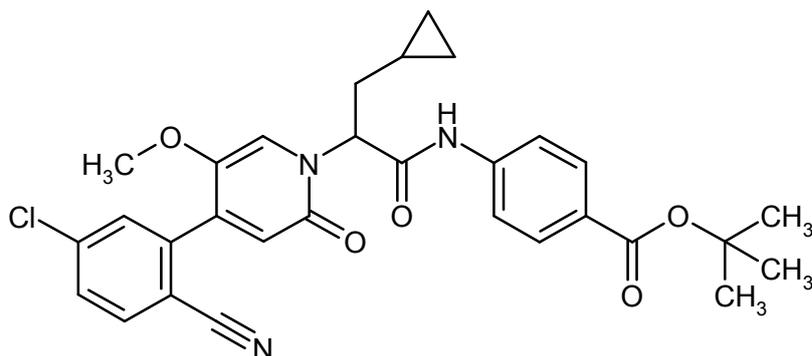


15 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 378 mg (0,88 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclopropilpropanoico (racemato) con 20 eq. TFA. Rendimiento: 420 mg (92 % de pureza, cuant.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,90$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 373$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 22.1D**

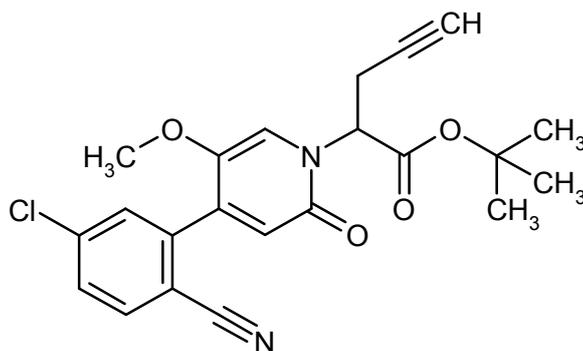
terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclopropilpropanoil}-amino)-benzoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 420 mg (92 % de pureza, 1,04 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclopropilpropanoico (racemato) con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 348 mg (61 % d. t.)
- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,29$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 23.1A**

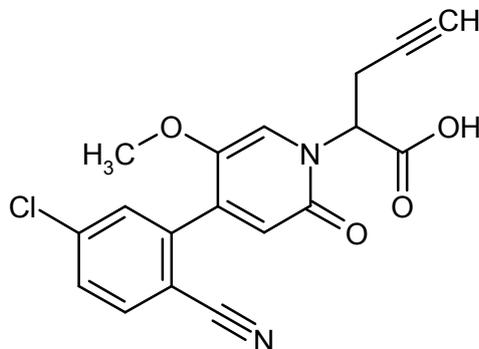
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pent-4-inoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 7A se hicieron reaccionar 309 mg (0,8 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético con 155 mg (1,04 mmol) de 3-bromoprop-1-in. Rendimiento: 288 mg (87 % d. t.)
- 10 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,08$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 413$  (M+H)<sup>+</sup>

### **Ejemplo 23.1B**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pent-4-inoico (racemato)

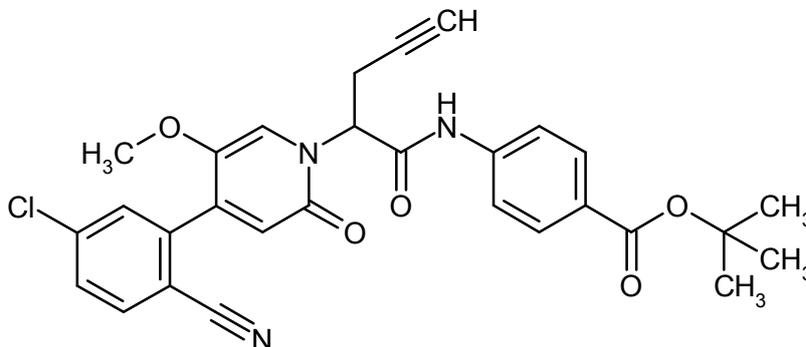


- De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 288 mg (0,7 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pent-4-inoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 295 mg (85 % de pureza, cuant.)
- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,81$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 357$  (M+H)<sup>+</sup>

20

**Ejemplo 23.1C**

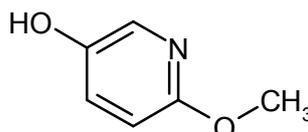
terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]pent-4-inoil}amino)-benzoico (racemato)



5 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 295 mg (85 % de pureza, 0,70 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]pent-4-inoico (racemato) con 1,1 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 91 mg (24 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,23$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 532$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 24.1A**

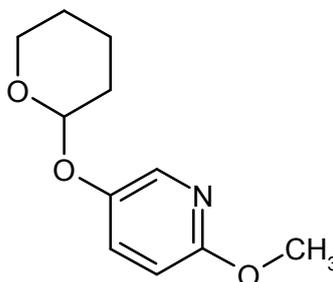
6-metoxipiridin-3-ol



10 Una solución de 46,0 g (392 mmol) de *N*-metilmorfolin-*N*-óxido en 500 ml de diclorometano se mezcló a TA con 50 g (327 mmol) de ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico y se agitó 14 h a 50 °C. Se adicionó además *N*-metilmorfolin-*N*-óxido adicional hasta completar la reacción. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, mezclas de ciclohexano-acetato de etilo). Rendimiento: 32,9 g (80 % d. t.)  
15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,37$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 126$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,27 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,74 (s, 3H).

**Ejemplo 24.1B**

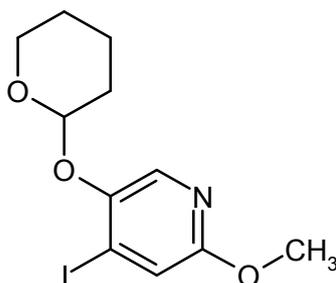
2-metoxi-5-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)piridina



20 Una solución de 10,0 g (79,9 mmol) de 6-metoxipiridin-3-ol en 150 ml de diclorometano se mezcló con 10,1 g (119,9 mmol, 1,5 eq.) 3,4-dihidro-2*H*-pirano y 1,4 g (8,0 mmol, 0,1 eq.) ácido 4-toluensulfónico y se agitó 5 d a TA. Después de la adición de agua/diclorometano y la separación de fases se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento:  
25 17,3 g (100 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,95$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 210$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 24.1C**

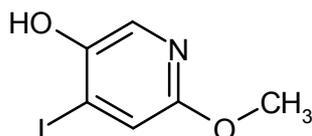
4-yodo-2-metoxi-5-(tetrahydro-2*H*-piran-2-iloxi)piridin



- 5 Una solución de 16,2 g (75,1 mmol) de 2-metoxi-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piridina en 250 ml de THF se mezcló a -78 °C con 13,6 ml (90,1 mmol, 1,2 eq.) 1,2-bis(dimetilamino)etano y 54,0 ml (86,4 mmol, 1,15 eq.) de *n*-butillitio y se agitó 1 h a -78 °C. A continuación, a la mezcla de reacción se añadió 24,8 g (97,6 mmol, 1,3 eq.) de yodo, se agitó 1 h a -78 °C y después se permitió llegar a TA durante la noche. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de tiosulfato de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento: 25,1 g (82 % de pureza, 82 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,18$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 336$  (M+H)<sup>+</sup>

#### 10 **Ejemplo 24.1D**

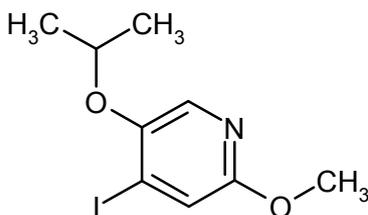
4-yodo-6-metoxipiridin-3-ol



- 15 Una solución de 25,1 g (82 % de pureza, 61,3 mmol) de 4-yodo-2-metoxi-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piridina en 50 ml de dioxano y 50 ml de agua se mezcló con 50 ml (3 molar, 150 mmol) de ácido clorhídrico y se agitó 2 h a TA. A continuación la mezcla de reacción se filtró, se lavó el precipitado con agua y se secó al alto vacío. Rendimiento: 13,5 g (93 % de pureza, 81 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,76$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 252$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,70 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 3,74 (s, 3H).

#### **Ejemplo 24.1E**

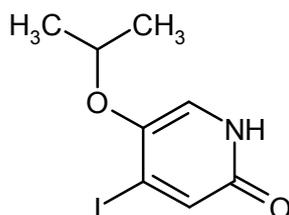
- 20 4-yodo-5-isopropoxi-2-metoxipiridina



- 25 Una solución de 861 mg (3,4 mmol) de 4-yodo-6-metoxipiridin-3-ol en 15 ml de acetona se mezclaron a 0 °C con 758 mg (4,5 mmol) de 2-yodopropano y 948 mg (6,9 mmol, 2 eq.) carbonato de potasio, se agitó durante la noche a 80 °C y se concentró al vacío. Después de la adición de agua/acetato de etilo y la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento: 741 mg (73 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,16$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 294$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 24.1F**

4-yodo-5-isopropoxipiridin-2(1H)-ona

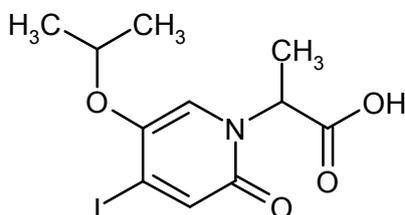


De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 741 mg (2,53 mmol) de 4-yodo-2-metoxi-5-(propan-2-iloxi)piridina con 20 eq. de bromohidrato de piridinio. Rendimiento: 413 mg (92 % de pureza) de una mezcla (1,4:1) del compuesto yodo 24,1F y el compuesto análogo de bromo.

- 5 CL/EM [procedimiento 1]: compuesto de bromo:  $R_t = 0,71$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 232$  (M+H)<sup>+</sup>; compuesto de yodo:  $R_t = 0,74$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 280$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 24.1G**

Ácido 2-(4-yodo-5-isopropoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico (racemato)

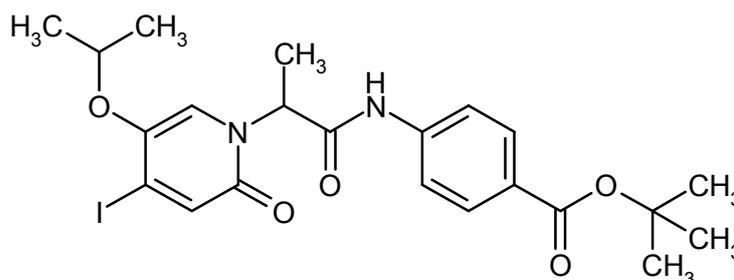


- 10 De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 414 mg (92 % de pureza) de una mezcla (1,4:1) de 4-yodo-5-(propan-2-iloxi)piridin-2(1H)-ona y el compuesto análogo de bromo con 1,5 eq. de ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 50 °C. Rendimiento: 771 mg (90 % de pureza) de una mezcla (1,6:1) del compuesto de yodo 24,1G y el compuesto análogo de bromo

- 15 CL/EM [procedimiento 1]: compuesto de bromo:  $R_t = 0,78$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 304$  (M+H)<sup>+</sup>; compuesto de yodo:  $R_t = 0,80$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 352$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 24.1H**

terc-Butiléster del ácido 4-[[2-(4-yodo-5-isopropoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoil]amino]benzoico (racemato)

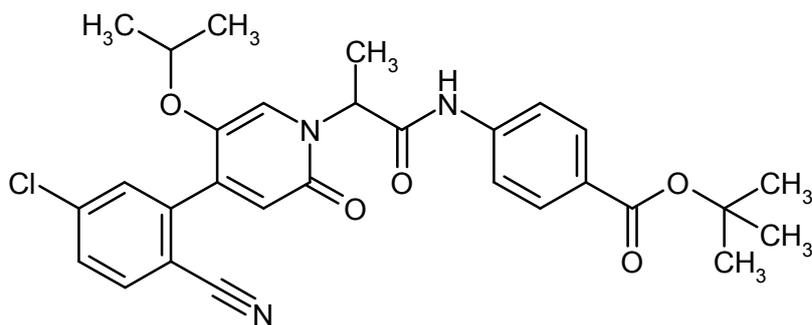


- 20 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 771 mg (90 % de pureza) de una mezcla (1,6:1) de ácido 2-[4-yodo-2-oxo-5-(propan-2-iloxi)piridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) y el compuesto análogo de bromo con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 100 mg de una mezcla (3:1) del compuesto de yodo 24,1H y el compuesto análogo de bromo.

CL/EM [procedimiento 1]: compuesto de bromo:  $R_t = 1,22$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 479$  (M+H)<sup>+</sup>; compuesto de yodo:  $R_t = 1,24$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 527$  (M+H)<sup>+</sup>

- 25 **Ejemplo 24.1I**

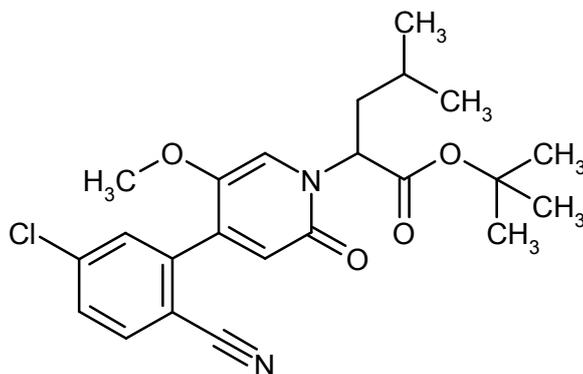
terc-Butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-isopropoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino)-benzoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 100 mg de una mezcla (3:1) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-yodo-2-oxo-5-(propan-2-iloxi)piridin-1(2H)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato) y el compuesto análogo de bromo con 41 mg (0,23 mmol) de ácido 5-cloro-2-cianofenilborónico en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoadducto. Rendimiento: 31 mg (29 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,31$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 536$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 25.1A

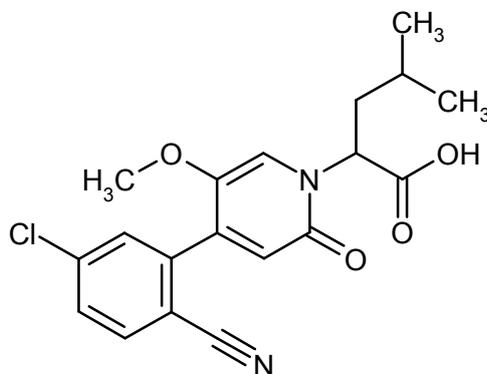
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 7A se hicieron reaccionar 309 mg (0,80 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético con 191 mg (1,04 mmol) de yoduro de isobutilo. Rendimiento: 178 mg (92 % de pureza, 48 % d. t.) del producto.  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,25$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 431$  (M+H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 25.1B

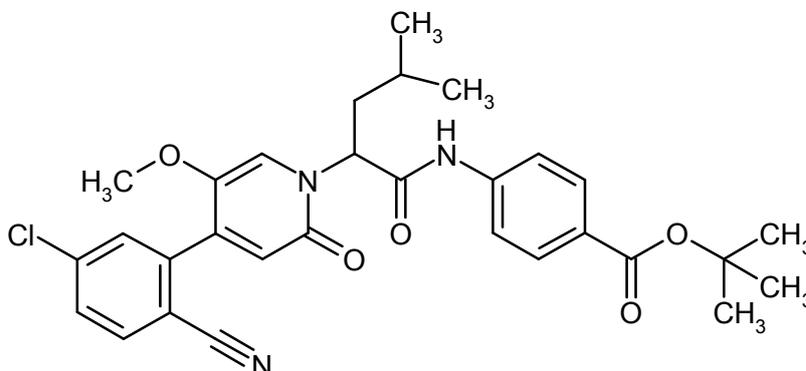
- 15 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoico (racemato)



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 178 mg (92 % de pureza, 0,38 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 165 mg (85 % de pureza, 98 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,95$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 375$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 25.1C**

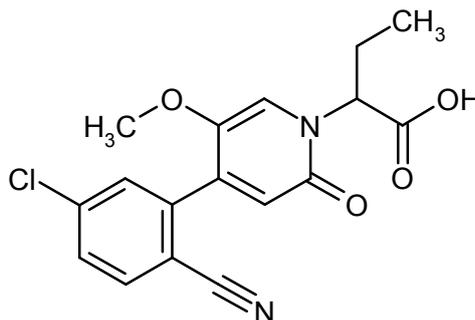
terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoil}amino)-benzoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 166 mg (85 % de pureza, 0,38 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoico (racemato) con 1,1 eq. de terc-butiléster del ácido 4-amino-benzoico. Rendimiento: 127 mg (60 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,33$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 550$  (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 26.1A**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato)



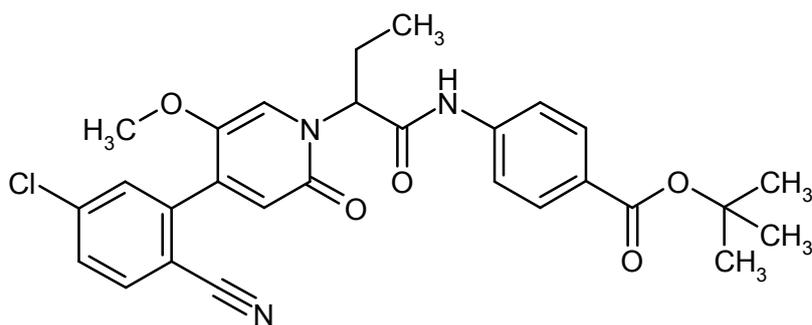
- 10 De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 159 mg (82 % de pureza, 0,5 mmol) de 4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo con 1,5 eq. de ácido 2-bromobutanoico (racemato) a 50 °C. Rendimiento: 55 mg (32 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,85$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>

**Síntesis alternativa:**

- Una solución de 4,1 g (10,2 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) en 40 ml de diclorometano se mezcló bajo argón a TA con 7,8 ml (101,8 mmol, 10 eq.) de ácido trifluoroacético, se agitó 1 h a TA, se mezcló con otros 7,8 ml (101,8 mmol, 10 eq.) de ácido trifluoroacético, se agitó 1 h a TA, se mezcló con otros 7,8 ml (101,8 mmol, 10 eq.) de ácido trifluoroacético y se agitó 1 h a TA. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se coevaporó en cada caso tres veces con diclorometano y una vez con tolueno y se secó al vacío. El residuo se recogió en 100 ml de etiléster de ácido acético y se lavó varias veces con una solución muy diluida, acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (el valor de pH del agua de lavado no debería exceder el pH 3-4, dado que caso contrario el producto es muy soluble en agua). La fase orgánica a continuación se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se mezcló agitando en terc.-butiléter de metilo, se filtró, se lavó dos veces con terc.-butiléter de metilo y se secó al vacío. Rendimiento: 2,9 g (83 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,81$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>,  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,97 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,09 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,21-2,09 (m, 2H), 0,84 (t, 3H).

**Ejemplo 26.1B**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-benzoico (racemato)

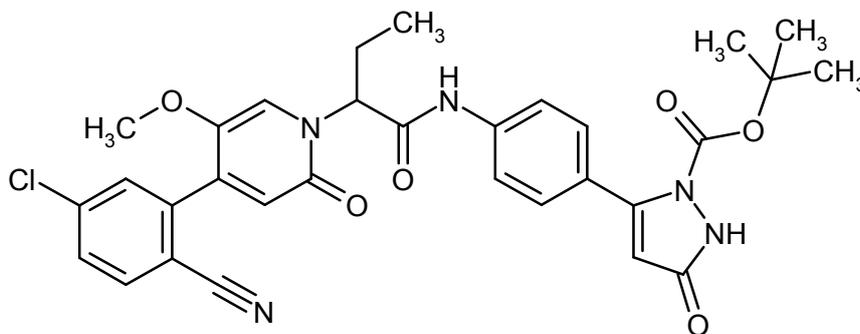


De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 55 mg (0,16 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) con 1,1 eq. de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 68 mg (82 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,23$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 26.2A**

terc-Butiléster del ácido 5-[4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-carboxílico terc-butiléster del ácido (racemato)

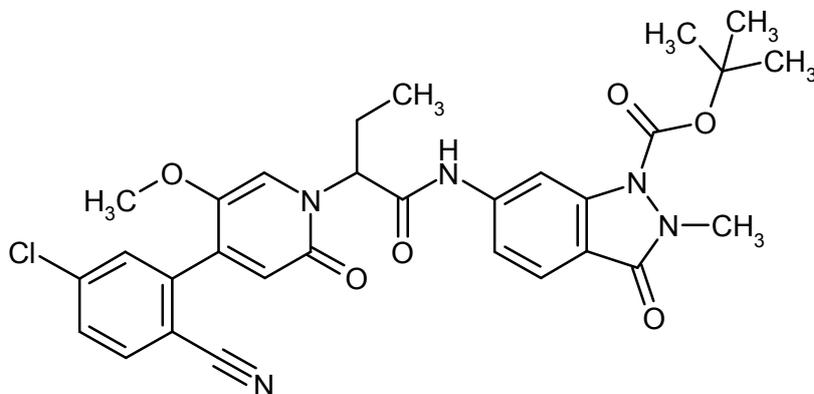


10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 87 mg (0,25 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) con 84 mg (90 % de pureza, 0,28 mmol, 1,1 eq.) 5-(4-aminofenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-carboxílico terc-butiléster del ácido. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 17 mg (70 % de pureza, 8 % d. t.)

15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,13$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 604$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 26.3A**

terc-Butiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxílico terc-butiléster del ácido (racemato)

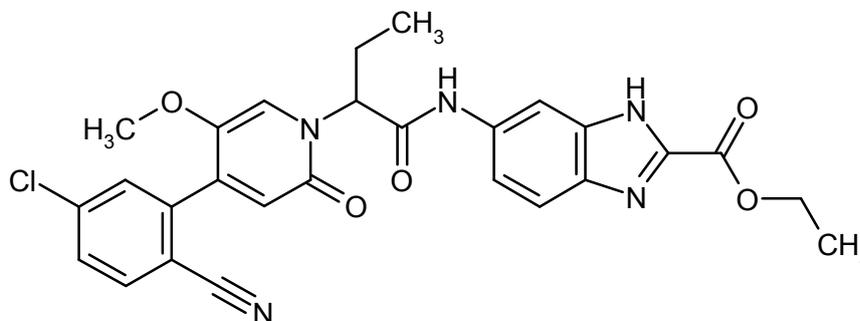


20 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 87 mg (0,25 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) con 74 mg (0,27 mmol, 1,1 eq.) 6-amino-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxílico terc-butiléster del ácido. El producto en bruto se purificó mediante HPLC

preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 112 mg (77 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,14$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 26.4A**

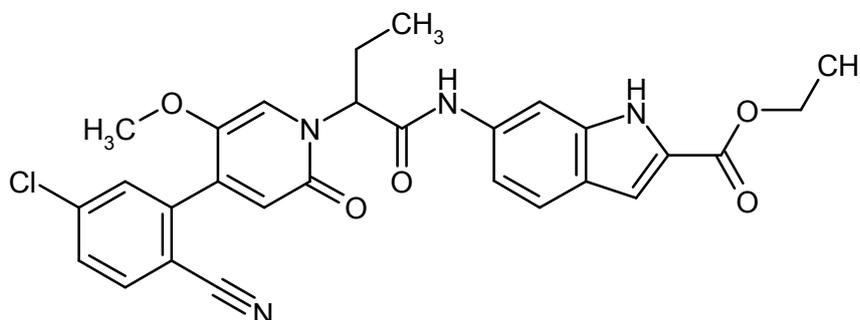
5 Etiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil}amino)-1*H*-benzimidazol-2-carboxílico (racemato)



10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 87 mg (0,25 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato) con 56 mg (0,28 mmol, 1,1 eq.) de etiléster de ácido 6-amino-1*H*-benzimidazol-2-carboxílico. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, acetonitrilo/agua + 0,1 % de ácido fórmico-gradiente). Rendimiento: 86 mg (64 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 534$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 26.5A**

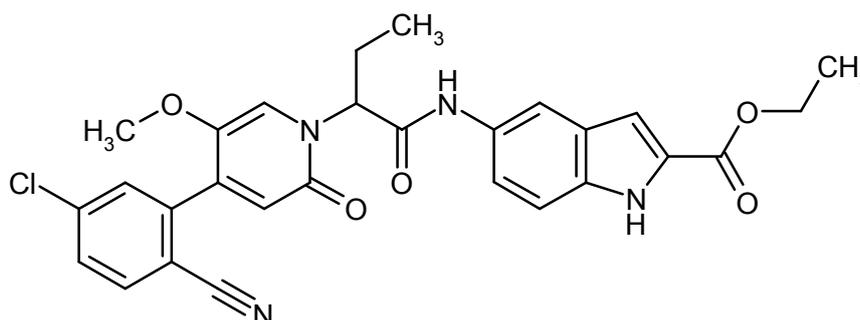
Etiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil}amino)-1*H*-indol-2-carboxílico (racemato)



15 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 87 mg (0,25 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato) con 56 mg (0,28 mmol, 1,1 eq.) 6-amino-1*H*-indol-2-carboxílico etiléster del ácido. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 75 mg (55 % d. t.)  
20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,09$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 533$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 26.6A**

Etiléster del ácido 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil}amino)-1*H*-indol-2-carboxílico (racemato)

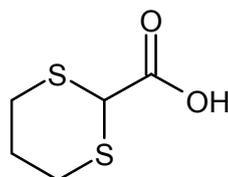


De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 87 mg (0,25 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) con 56 mg (0,28 mmol, 1,1 eq.) 5-amino-1H-indol-2-carboxílico etiléster del ácido. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 94 mg (70 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,09$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 533$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 27.1A**

Ácido 1,3-ditian-2-carboxílico



10 9,20 g (100 mmol) de ácido glioixálico monohidrato, 11,1 ml (110 mmol) de 1,3-propanoditil y 1,72 g (10,0 mmol) de ácido *para*-toluenosulfónico se calentaron en 200 ml de tolueno 3 h bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se extrajo tres veces con 100 ml de solución saturada acuosa de hidrocabonato de sodio. Las fases acuosas combinadas se lavaron con 200 ml de dietiléter, se acidificaron con ácido clorhídrico acuoso (6N) y se extrajeron cuatro veces con 200 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se usó sin otra purificación en el

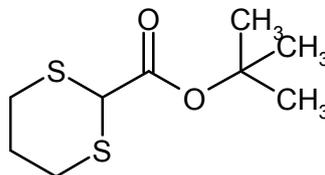
15 próximo paso. Rendimiento: 8,0 g (47 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 4]:  $R_t = 0,78$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 163$  (M-H)<sup>-</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,0 (s ancho, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,76-2,68 (m, 2H), 1,98-1,79 (m, 2H).

### **Ejemplo 27.1B**

20 terc-Butiléster del ácido 1,3-ditian-2-carboxílico



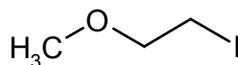
25 Una solución de 7,54 mmol (45,9 mmol) de ácido 1,3-ditian-2-carboxílico en 28 ml de THF/*terc.*-butanol (1:1) se mezcló en porciones con 10,5 g (48,2 mmol) de di-*terc.*-butildicarbonato y 1,68 g (13,8 mmol) de dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a TA y se diluyó con 150 ml de etiléster de ácido acético. La fase orgánica se lavó sucesivamente con 100 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio, 100 ml de agua y 100 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash y el compuesto del título se obtuvo como sólido cristalino. Rendimiento: 6,79 g (66 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 4]:  $R_t = 2,28$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 221$  (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,50 (s, 1H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,73-2,65 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

### **Ejemplo 27.1C**

1-yodo-2-metoxietano



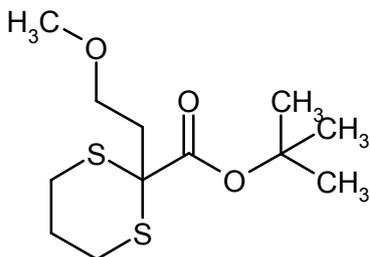
35 10,4 g (75,0 mmol) de 1-bromo-2-metoxietano y 13,5 g (90,0 mmol) de Yoduro de sodio se agitaron en 75 ml de acetona 14 h a TA. A continuación se eliminó el disolvente a 25 °C y 220 mbar y el residuo se recogió en 100 ml de etiléster de ácido acético. La fase orgánica se lavó dos veces con 50 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso. Rendimiento: 12,5 g (90 % d. t.)

40 CG/MS [procedimiento 9]:  $R_t = 1,56$  min; MS:  $m/z = 186$  (M)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,66 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,26 (t, 2H).

**Ejemplo 27.1D**

terc-Butiléster del ácido 2-(2-metoxietil)-1,3-ditian-2-carboxílico

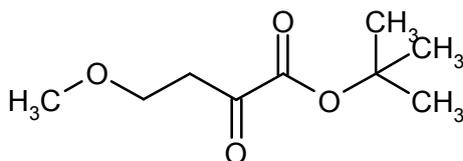


10,2 g (46,1 mmol) de terc-butiléster del ácido 1,3-ditian-2-carboxílico y 12,0 g (64,5 mmol) de 1-yodo-2-metoxietano se dispusieron en 127 ml de dimetilformamida, se enfriaron a 0°C y se mezclaron con 6,21 g (55,3 mmol) de terc-butanolato de potasio. La mezcla de reacción resultante se agitó 1 h a 0 °C y 16 h a TA. La mezcla de reacción se virtió sobre 1,5 l de una mezcla 1:2 de hielo y solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con 300 ml de dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso. Rendimiento: 11,1 g (87 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,14$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 177$  (M-COO-tert-butil)<sup>+</sup>  
 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,46 (t, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

**Ejemplo 27.1E**

terc-Butiléster del ácido 4-metoxi-2-oxobutanoico

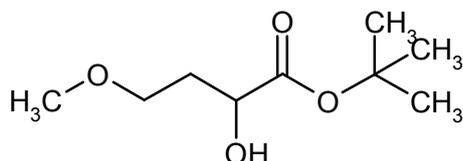


15 A una solución enfriada a -18 °C de 54,2 g (305 mmol) de *N*-bromosuccinimida en 365 ml de acetona y 18 ml de agua se adicionó gota a gota una solución de 10,6 g (38,1 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-(2-metoxietil)-1,3-ditian-2-carboxílico en 365 ml de acetona y 18 ml de agua, de modo que la temperatura interna no excedió -5 °C. Después de la adición completa se continuó agitando 10 min y a continuación se finalizó la reacción con 630 ml de solución de sulfito de sodio (1N). A la mezcla de reacción se añadió 420 ml de *n*-heptano y tras la separación de fases se extrajo tres veces con 315 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó a 25 °C y 75 mbar. La suspensión obtenida se mezcló agitando con 100 ml de *n*-hexano y se filtró el precipitado. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se obtuvo el compuesto meta. Rendimiento: 5,28 g (59 % d. t.)

20 CG/MS [procedimiento 9]:  $R_t = 3,20$  min; MS:  $m/z = 188$  (M)<sup>+</sup>  
 25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,70 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,04 (t, 2H), 1,55 (s, 9H).

**Ejemplo 27.1F**

Ácido 2-hidroxi-4-metoxibutanoico (racemato)

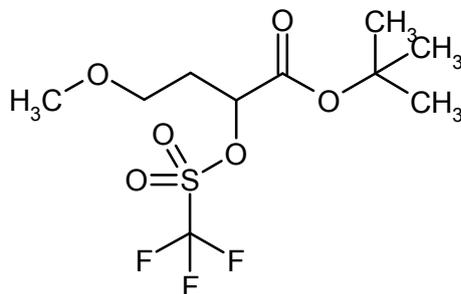


30 A una solución de 5,20 g (27,6 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-metoxi-2-oxobutano en 68,5 ml de metanol se adicionaron a 0 °C en porciones 1,05 g (27,6 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se continuó agitando durante 5 min, se mezcló con 5 ml de agua y se ajustó a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso (1N). Se eliminó el metanol bajo presión reducida a 30 °C y la fase acuosa restante se extrajo tres veces con 50 ml de dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida (25 °C, 70 mbar). Rendimiento: 4,48 g (77 % d. t.)

35 CG/MS [procedimiento 9]:  $R_t = 3,07$  min; MS:  $m/z = 190$  (M)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,19-4,15 (m, 1H), 3,55 (t, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,08 (d, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

**Ejemplo 27.1G**

Ácido 4-metoxi-2-[[trifluorometil]sulfonyloxi]butanoico (racemato)

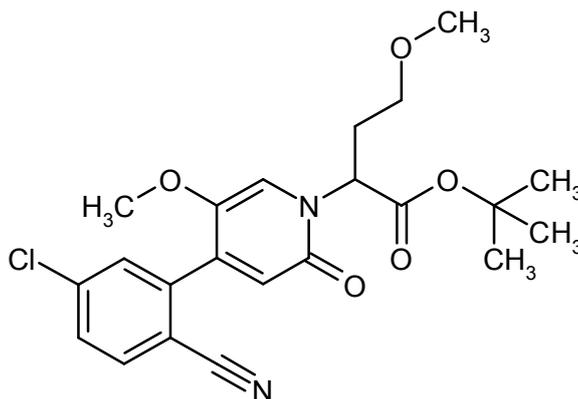


- 5 De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 3,15 g (16,6 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-hidroxi-4-metoxibutano (racemato) en 158 ml de diclorometano con 2,89 ml (24,8 mmol) de lutidina y 4,20 ml (24,8 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico. Rendimiento: 4,44 g (83 % d. t.)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 5,18 (dd, 1H), 3,56-3,44 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

**Ejemplo 27.1H**

- 10 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato)



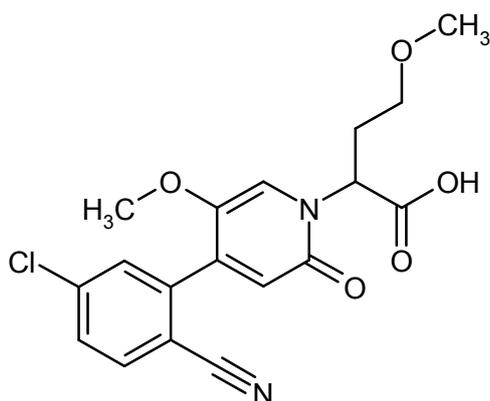
- 15 Una suspensión de 2,4 g (9,2 mmol) de 4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo en 70 ml de tetrahidrofurano se mezcló en porciones con 405 mg (10,1 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) y se continuó agitando 1 h a TA. A la solución de reacción resultante se adicionaron rápidamente gota a gota 4,45 g (13,8 mmol) de ácido 4-metoxi-2-[[trifluorometil]sulfonyloxi]-butanoico (racemato) como solución en 20 ml de THF y tras completar la adición se continuó agitando 1,5 h a TA. La reacción se finalizó mediante la adición de 150 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y 150 ml de terc.-butiléter de metilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con 130 ml de terc.-butiléter de metilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de sílice de 120 g, 85 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético) y se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 1,73 g (43 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 433$  (M+H) $^+$

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,11 (t, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,36-2,31 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

- 25 **Ejemplo 27.1I**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato)

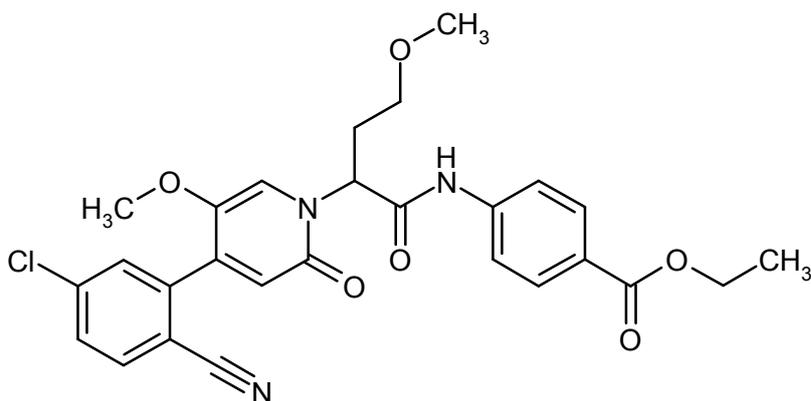


De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 1,99 g (4,60 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) en 46 ml de diclorometano con 13,3 ml (172 mmol) de TFA. Rendimiento: 1,58 g (91 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,82$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 374$  (M-H)<sup>-</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,0 (s ancho, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,13 (t, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 2H).

#### **Ejemplo 27.1J**

- 10 Etiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}-amino)benzoico (racemato)

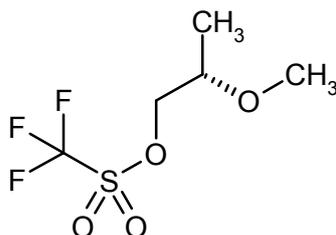


De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 1,50 g (3,98 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato), 658 mg (3,98 mmol) de etiléster de ácido 4-aminobenzoico, 566 mg (3,98 mmol) de oxima y 620  $\mu$ l (3,98 mmol) de DIC en 39 ml de dimetilformamida. Después de la filtración se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 1,87 g (85 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,10$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 524$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,76 (t, 1H), 4,29 (q, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,43-3,25 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,45-2,40 (m, 2H), 1,31 (t, 3H).

#### **Ejemplo 28.1A**

(2S)-2-metoxipropiltrifluorometansulfonato

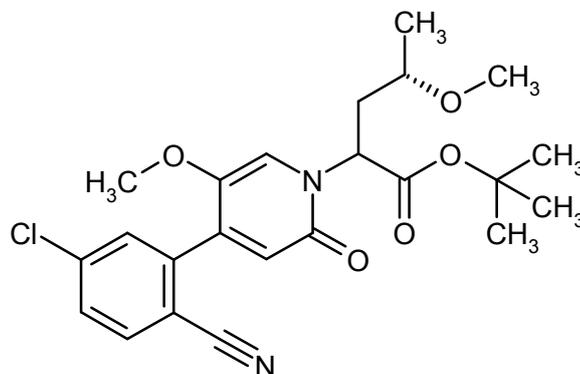


De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 645 mg (7,16 mmol) de (S)-(+)-2-metoxipropanol

con 1,27 ml (7,52 mmol, 1,05 eq.) anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de 917  $\mu$ l (7,87 mmol, 1,1 eq.) 2,6-dimetilpiridina. El producto en bruto se transformó en el próximo paso sin otra purificación.

### Ejemplo 28.1B

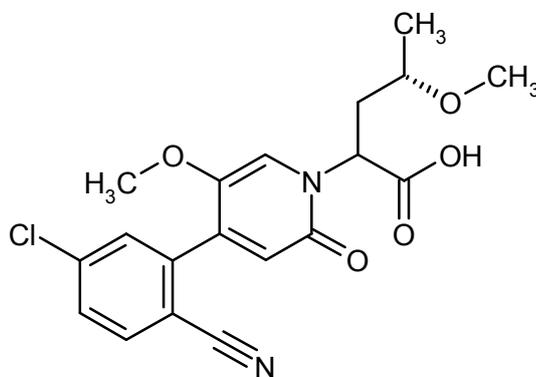
5 terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-2,3,5-tridesoxi-4-*O*-metil-L-glicero-pentónico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



10 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 450 mg (1,15 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético en presencia de 1,27 ml (1,27 mmol, 1,1 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 384 mg (1,73 mmol, 1,5 eq.) (2*S*)-2-metoxipropiltrifluorometansulfonato. Rendimiento: 375 mg (73 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,09$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 28.1C

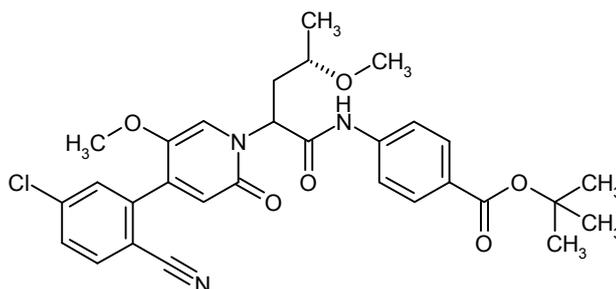
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-2,3,5-tridesoxi-4-*O*-metil-L-glicero-pentónico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



15 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 375 mg (0,84 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-2,3,5-tridesoxi-4-*O*-metil-L-glicero-pentónico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con TFA. Rendimiento: 391 mg (92 % de pureza, cuant.)  
20 CL/EM [procedimiento 2]: diaestereómero 1:  $R_t = 2,28$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>; diaestereómero 2:  $R_t = 2,36$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 28.1D

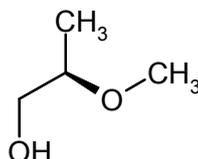
terc-Butiléster del ácido 4-((4*S*)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxipentanoil)-amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 391 mg (92 % de pureza, 0,92 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]-2,3,5-tridesoxi-4-*O*-metil-L-glicero-pentónico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con 196 mg (1,01 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 387 mg (71 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]: diaestereómero 1:  $R_t = 1,23$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 566$  (M+H)<sup>+</sup>; diaestereómero 2:  $R_t = 1,24$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 566$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 29.1A

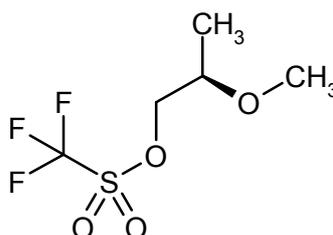
(2*R*)-2-metoxipropan-1-ol



- 10 Una solución de 500 mg (4,66 mmol) de ácido (*R*)-(+)-2-metoxipropiónico en 10 ml de diclorometano se mezcló bajo argón a 0 °C gota a gota con 858  $\mu$ l (8,39 mmol, 1,8 eq.) complejo de borano-dimetilsulfuro, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y a continuación se mezcló gota a gota con soda cáustica acuosa (2M). Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtró, se concentró al vacío (baño de agua <20 °C, presión >300 mbar) y se secó. Rendimiento: 490 mg (cuant.)  
 15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,55 (t, 1H), 3,40-3,31 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,02 (d, 3H).

### Ejemplo 29.1B

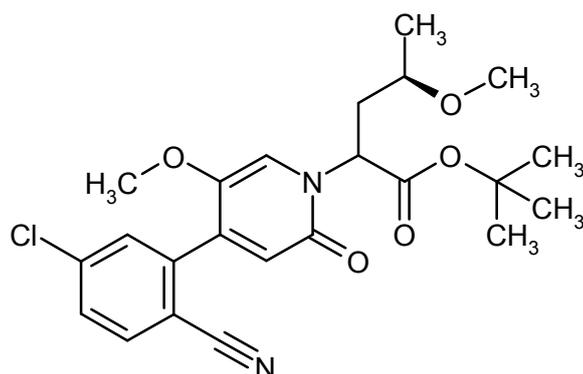
- 20 (2*R*)-2-metoxipropiltrifluorometansulfonato



- 25 De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 490 mg (5,44 mmol) de (2*R*)-2-metoxipropan-1-ol con 1,01 ml (5,98 mmol, 1,1 eq.) anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de 834  $\mu$ l (5,98 mmol, 1,1 eq.) trietilamina. El producto en bruto se transformó en el próximo paso sin otra purificación.  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,39 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,09 (d, 3H).

### Ejemplo 29.1C

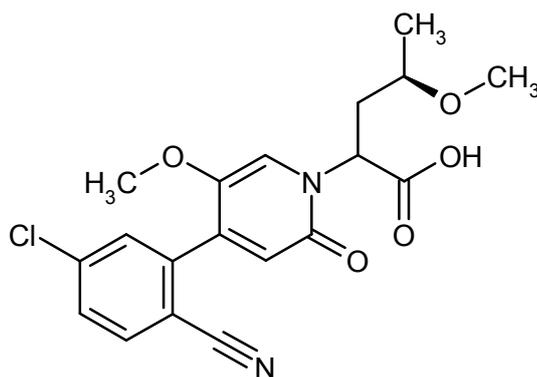
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]-2,3,5-tridesoxi-4-*O*-metil-D-glicero-pentónico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 500 mg (1,24 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético en presencia de 1,36 ml (1,36 mmol, 1,1 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 861 mg (80 % de pureza, 3,1 mmol, 2,5 eq.) (2R)-2-metoxipropiltrifluorometansulfonato. Rendimiento: 99 mg (19 % d. t.)

#### **Ejemplo 29.1D**

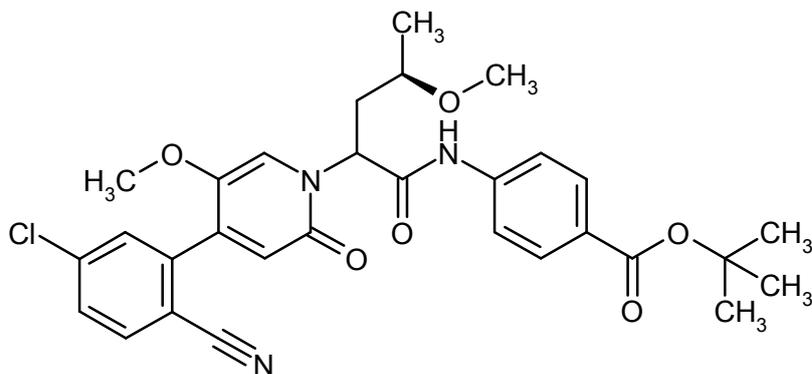
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2,3,5-tridesoxi-4-O-metil-D-glicero-pentónico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 99 mg (0,22 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2,3,5-tridesoxi-4-O-metil-D-glicero-pentónico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con TFA. Rendimiento: 88 mg (88 % de pureza, 91 % d. t.) CL/EM [procedimiento 8]: diaestereómero 1:  $R_t = 1,05$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>; diaestereómero 2:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 29.1E**

terc-butiléster del ácido 4-((4R)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxipentanoil)-amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



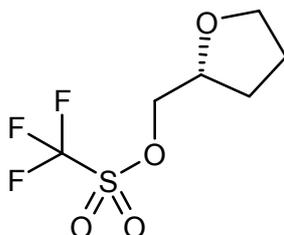
- 20 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 88 mg (88 % de pureza, 0,20 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2,3,5-tridesoxi-4-O-metil-D-glicero-pentónico (mezcla de

diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con 42 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 51 mg (46 % d. t.) mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2 y 26 mg (23 % d. t.) diaestereómero 1.

5 CL/EM [procedimiento 8]: diaestereómero 1:  $R_t = 1,51$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 564$  (M-H)<sup>-</sup>; diaestereómero 2:  $R_t = 1,52$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 564$  (M-H)<sup>-</sup>.

### Ejemplo 30.1A

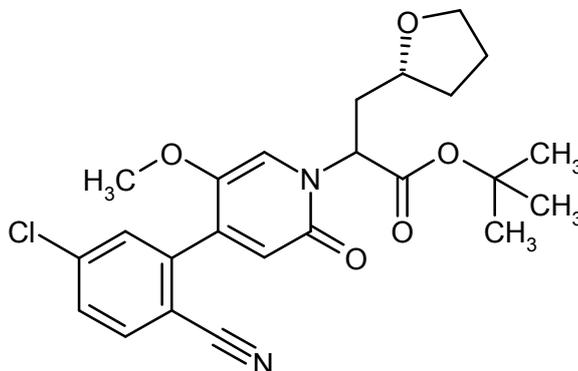
(2*R*)-tetrahidrofurano-2-ilmetiltrifluorometansulfonato



10 De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 300 mg (2,9 mmol) de (2*R*)-tetrahidrofurano -2-ilmetanol con 512  $\mu$ l (3,0 mmol, 1,05 eq.) anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de 369  $\mu$ l (3,2 mmol, 1,1 eq.) 2,6-dimetilpiridina. El producto en bruto se transformó en el próximo paso sin otra purificación. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,35 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 4,09 (dq, 1H), 3,86-3,70 (m, 2H), 2,00-1,79 (m, 3H), 1,61-1,47 (m, 1H).

### Ejemplo 30.1B

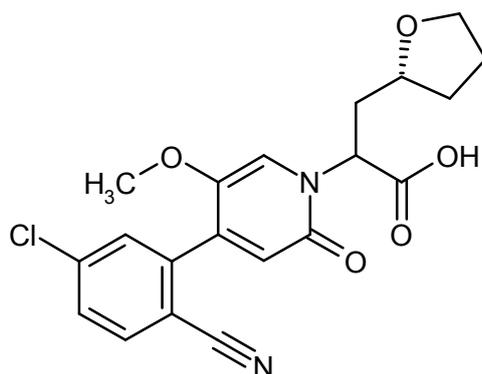
15 terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



20 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 450 mg (94 % de pureza, 1,1 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético en presencia de 1,35 ml (1,35 mmol, 1,2 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 396 mg (1,7 mmol, 1,5 eq.) (2*R*)-tetrahidrofurano -2-ilmetiltrifluorometansulfonato. Rendimiento: 625 mg (76 % de pureza, 92 % d. t.) CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,09$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 459$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 30.1C

25 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)

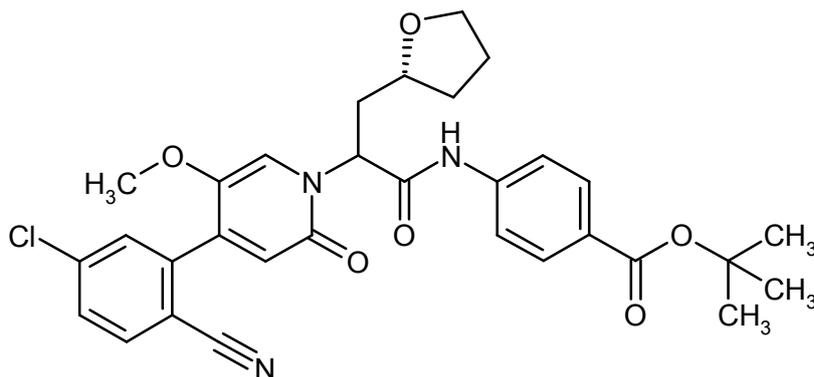


De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 625 mg (76 % de pureza, 1,0 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con TFA. Rendimiento: 585 mg (73 % de pureza, cuant.)

5 CL/EM [procedimiento 1]: diaestereómero 1:  $R_t = 2,33$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>; diaestereómero 2:  $R_t = 2,38$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 30.1D

terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)

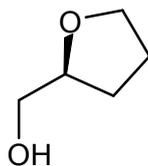


10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 585 mg (73 % de pureza, 1,1 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con 225 mg (1,2 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 327 mg (53 % d. t.)

15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,27$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 578$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 31.1A

(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetanol

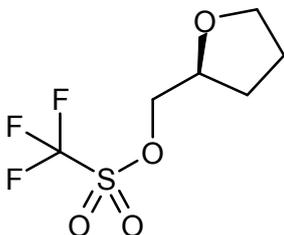


20 Una solución de 2,13 g (18,0 mmol) de ácido (2S)-tetrahidrofurano-2-carboxílico en 35 ml de diclorometano se mezcló bajo argón a 0 °C gota a gota con 3,3 ml (32,4 mmol, 1,8 eq.) complejo de borano-dimetilsulfuro, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y a continuación se mezcló gota a gota con soda cáustica acuosa (2M). Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, se concentraron al vacío y se secaron. Rendimiento: 2,19 g (pureza estimada de 80 %, cuant.)

25

**Ejemplo 31.1B**

(2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetiltrifluorometansulfonato

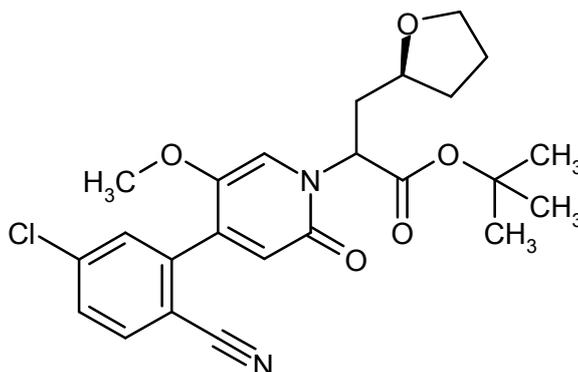


5 De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 2,19 g (pureza estimada de 80 %, 17,2 mmol) de (2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetanol con 3,1 ml (18,0 mmol, 1,05 eq.) de anhídrido de ácido trifluorometan-sulfónico en presencia de 2,2 ml (18,9 mmol, 1,1 eq.) 2,6-dimetilpiridina. El producto en bruto se transformó en el próximo paso sin otra purificación.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4,35 (dd, 1H), 4,17 (dd, 1H), 4,09 (dq, 1H), 3,86-3,70 (m, 2H), 2,00-1,79 (m, 3H), 1,60-1,47 (m, 1H).

**Ejemplo 31.1C**

10 *tert*-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)

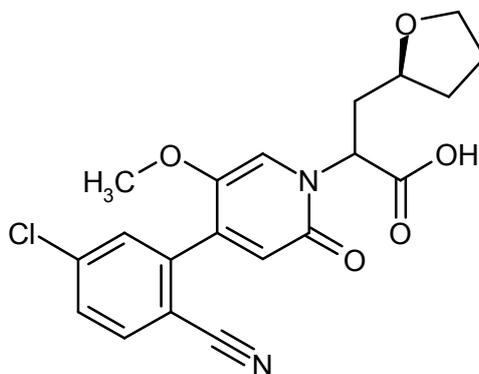


15 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 3,0 g (93 % de pureza, 7,4 mmol) de *tert*-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético en presencia de 8,9 ml (8,9 mmol, 1,2 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 3,5 g (pureza estimada de 80 %, 11,9 mmol, 1,6 eq.) (2S)-tetrahidrofurano-2-ilmetiltrifluorometansulfonato. Rendimiento: 1,7 g (49 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 8]: R<sub>t</sub> = 1,09 min; EM (ESIpos): m/z = 403 (M-*tert-butil*+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 31.1D**

20 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



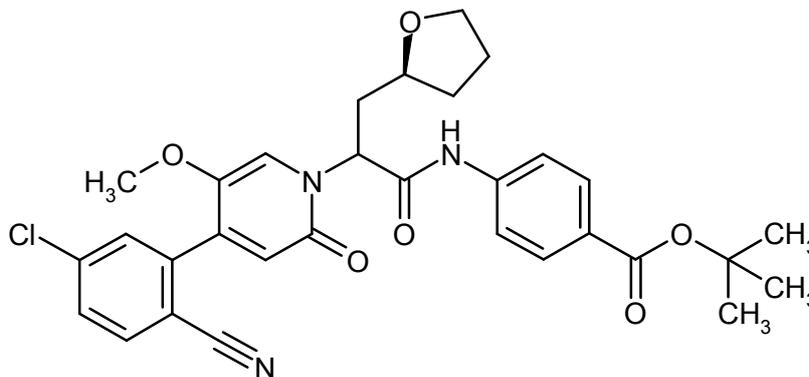
De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 1,57 g (3,36 mmol) de *tert*-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros

enantioméricamente puros 1 y 2) con TFA. Rendimiento: 1,41 g (92 % de pureza, 96 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 8]: diaestereómero 1:  $R_t = 1,09$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>; diaestereómero 2:  $R_t = 1,11$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 31.1E

- 5 terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)

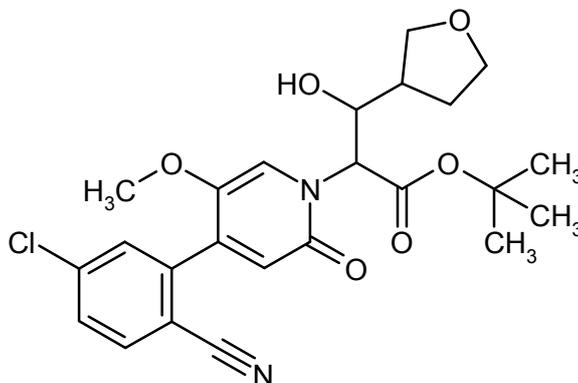


- 10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 1,54 g (92 % de pureza, 3,52 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con 747 mg (3,87 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 1,61 g (79 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,23$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 578$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 32.1A

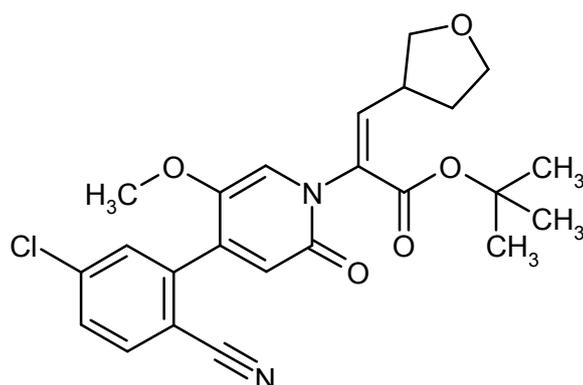
- 15 terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-hidroxi-3-(tetrahidrofuran-3-il)propanoico (mezcla diastereomérica)



- 20 Una solución de 2,00 g (5,34 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético en 50 ml de tetrahidrofurano se mezcló a -70 °C gota a gota con 6,94 ml (6,94 mmol, 1,3 eq.) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF), se agitó 10 min a -70 °C, se mezcló con una solución de 801 mg (8,00 mmol, 1,5 eq.) de tetrahidrofurano-3-carbaldehído en 4 ml de tetrahidrofurano y se agitó 90 min a -70 °C. La mezcla de reacción se calentó a -20 °C y se mezcló con 25 ml de solución semisaturada acuosa de cloruro de amonio. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío y se secaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (KP-SIL, éter de
- 25 petróleo/etiléster de ácido acético 33-75 %). Rendimiento: 1,49 g (56 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,99$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 475$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 32.1B

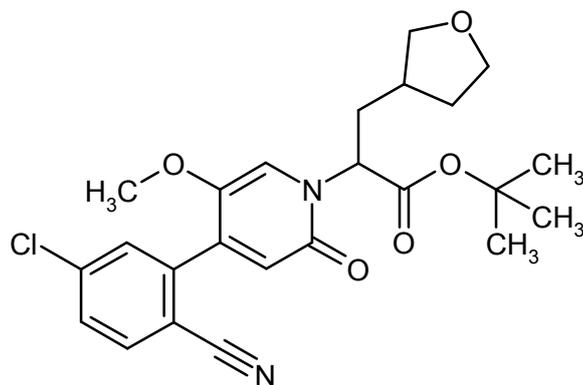
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(tetrahidrofuran-3-il)acrilico (mezcla diastereomérica)



Una solución de 1,55 mg (3,13 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-hidroxi-3-(tetrahydrofuran-3-il)propanoico (mezcla diaestereomérica) en 48 ml de diclorometano se mezcló a TA gota a gota con 0,5 ml (3,8 mmol, 1,2 eq.) de trifluoruro de dietilaminosulfuro, se agitó 90 min a TA y a continuación se mezcló con 50 ml de diclorometano y 50 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío y se secaron. Rendimiento: 1,38 g (93 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,03 \text{ min}/1,05 \text{ min}$ ; EM (ESIpos):  $m/z = 457 \text{ (M+H)}^+/457 \text{ (M+H)}^+$ .

#### 10 **Ejemplo 32.1C**

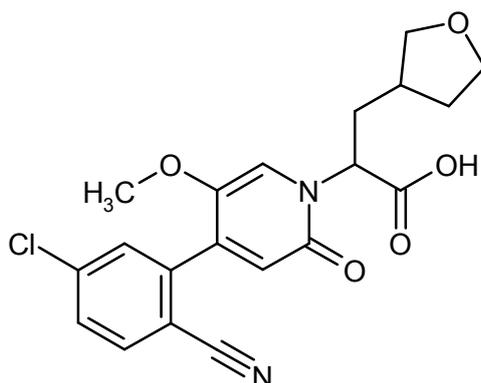
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahydrofuran-3-il)propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



1,38 g (2,90 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahydrofuran-3-il)acrilico (mezcla diastereomérica) se mezclaron a TA con 100 ml de una solución de reacción "Hot Stryker's" [B. A. Baker *et al. Org. Lett.* **2008**, *10*, 289-292]. La mezcla de reacción se agitó 6 h a TA y a continuación se concentró al vacío. El producto en bruto se mezcló agitando cuatro veces con en cada caso 50 ml de acetonitrilo y se decantó. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (PF-50SIHC, éter de petróleo/etiléster de ácido acético 40-66 %). Rendimiento: 930 mg (70 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,06 \text{ min}$ ; EM (ESIpos):  $m/z = 459 \text{ (M+H)}^+$ .

#### **Ejemplo 32.1D**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahydrofuran-3-il)propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos)

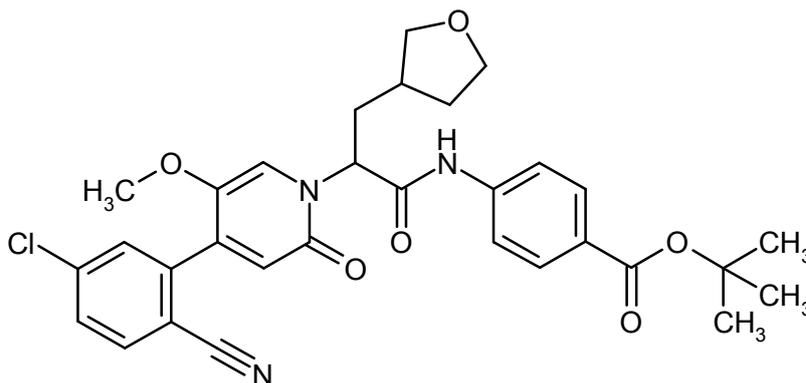


De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 930 mg (2,0 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(tetrahydrofuran-3-il)propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con TFA. Rendimiento: 974 mg (94 % de pureza, cuant.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,77$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 32.1E

terc-Butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(tetrahydrofuran-3-il)propanoil)amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)

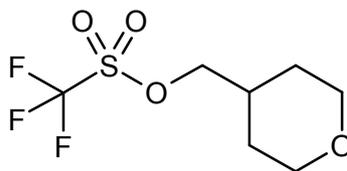


10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 900 mg (94 % de pureza, 2,1 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(tetrahydrofuran-3-il)propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con 446 mg (2,3 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 682 mg (97 % de pureza, 54 % d. t.) y 113 mg (92 % de pureza, 9 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,20$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 578$  (M+H)<sup>+</sup>.

### 15 Ejemplo 33.1A

tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil-trifluorometansulfonato



De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 5,00 g (43,0 mmol) de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetanol en 75 ml de diclorometano con 5,52 ml (47,3 mmol) de lutidina y 7,65 ml (45,2 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso. Rendimiento: 12,4 g (cuant.)

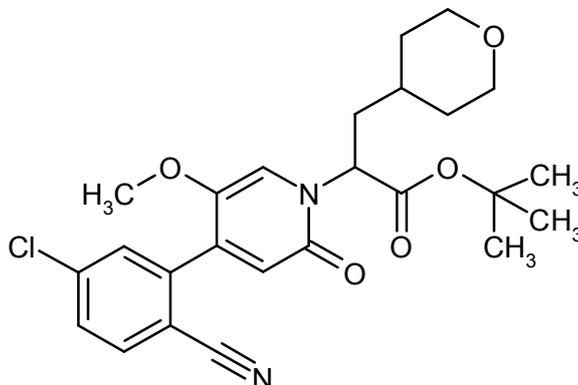
20 CG/MS [procedimiento 9]:  $R_t = 3,15$  min; MS:  $m/z = 248$  (M)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,37 (d, 2H), 4,03 (dd, 2H), 3,41 (dt, 2H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 2H).

25

**Ejemplo 33.1B**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)propanoico (racemato)

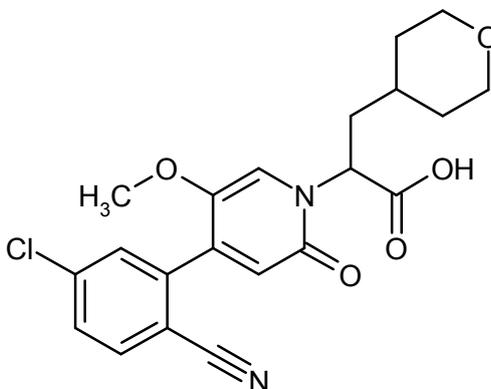


De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 1,65 g (4,41 mmol) de terc-butiléster del ácido  
 5 [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético, 1,64 g (6,61 mmol) de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil-  
 trifluorometansulfonato y 5,73 ml (5,73 mmol) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) en 37 ml de THF.  
 Después de purificación por cromatografía en columnas (cartucho de sílice de 80 g, caudal: 60 ml/min, gradiente de  
 ciclohexano/etiléster de ácido acético) se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 1,57 g (73 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,10$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 473$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,32-5,26 (m,  
 1H), 3,85-3,76 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 1H),  
 1,51-1,45 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,36-1,13 (m, 3H).

**Ejemplo 33.1C**

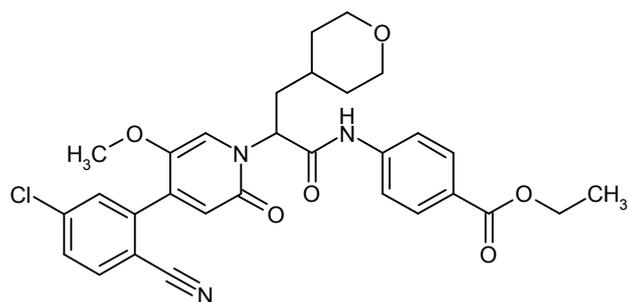
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)propanoico (racemato)



15 De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 1,57 g (3,32 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-  
 [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)propanoico (racemato) en 25 ml de  
 diclorometano con 5,12 ml (66,4 mmol) de TFA. Rendimiento: 1,60 g (cuant.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,80$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>  
 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,1 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,50 (s, 1H),  
 5,38-5,30 (m, 1H), 3,85-3,74 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,22-3,12 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,73-1,65  
 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,36-1,11 (3H).

**Ejemplo 33.1D**

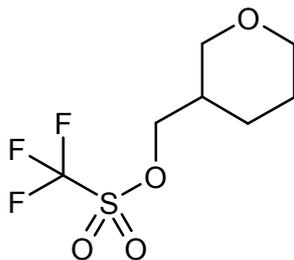
Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-  
 il)propanoil}amino)benzoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 1,38 g (3,31 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanoico (racemato), 547 mg (3,31 mmol) de etiléster de ácido 4-aminobenzoico, 471 mg (3,31 mmol) de oxima y 516  $\mu$ l (3,31 mmol) de DIC en 33 ml de dimetilformamida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (120 g cartucho, 85 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 1,10 g (58 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,14$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 564$  (M+H)<sup>+</sup>
- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,9 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,81-7,72 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,92-5,85 (m, 1H), 4,33-4,25 (q, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,25-3,11 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,39-1,19 (m, 3H), 1,32 (t, 3H).

#### Ejemplo 34.1A

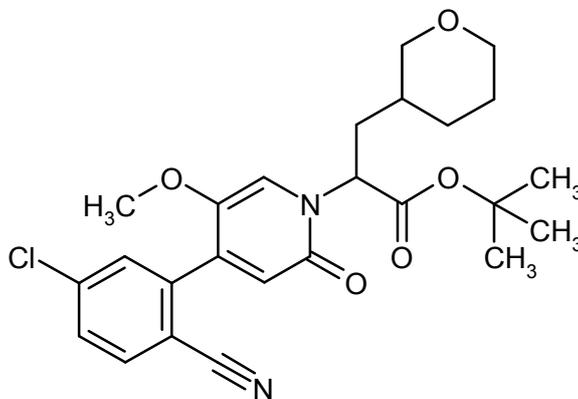
Tetrahidro-2H-piran-3-ilmetiltrifluorometansulfonato (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 232 mg (2,00 mmol) de tetrahidro-2H-piran-3-ilmetanol con 355  $\mu$ l (2,10 mmol, 1,05 eq.) anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de 256  $\mu$ l (2,20 mmol, 1,1 eq.) 2,6-dimetilpiridina. El producto en bruto se transformó en el próximo paso sin otra purificación.
- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,21-4,12 (m, 2H), 3,77 (dd, 1H), 3,74-3,66 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,00-1,87 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 1H), 1,36-1,24 (m, 1H).

#### Ejemplo 34.1B

- terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos)

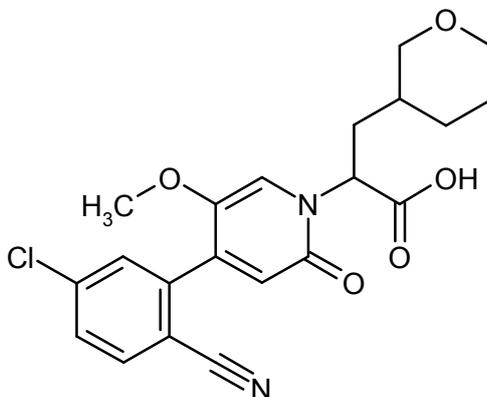


- De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 450 mg (94 % de pureza, 1,13 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético en presencia de 1,24 ml (1,24 mmol, 1,1 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 467 mg (1,69 mmol, 1,5 eq.) tetrahidro-2H-piran-

3-ilmetiltrifluorometansulfonato (racemato). Rendimiento: 451 mg (82 % de pureza, 69 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,13$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 473$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 34.1C

5 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos)

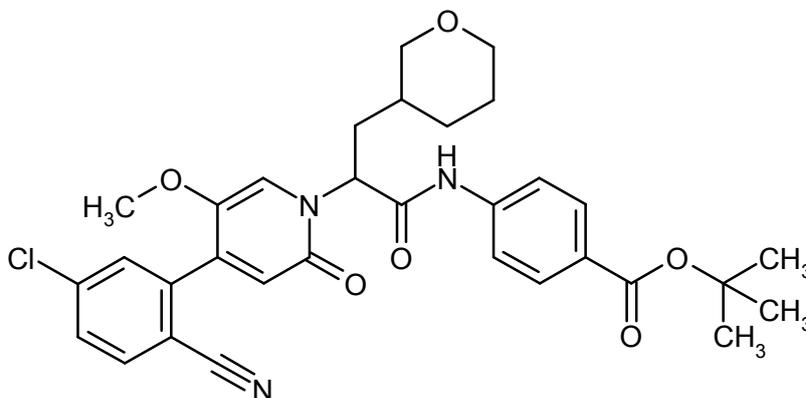


De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 451 mg (82 % de pureza, 0,78 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con TFA. Rendimiento: 440 mg (82 % de pureza, cuant.)

10 CL/EM [procedimiento 1]: diastereómero racémico 1:  $R_t = 0,84$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>; diastereómero racémico 2:  $R_t = 0,86$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 34.1D

terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)

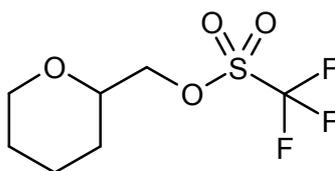


15 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 440 mg (82 % de pureza, 0,87 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con 184 mg (0,95 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 742 mg (85 % de pureza, cuant.)

20 CL/EM [procedimiento 1]: diastereómero 1:  $R_t = 1,28$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>; diastereómero 2:  $R_t = 1,29$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 35.1A

Tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil-trifluorometansulfonato (racemato)

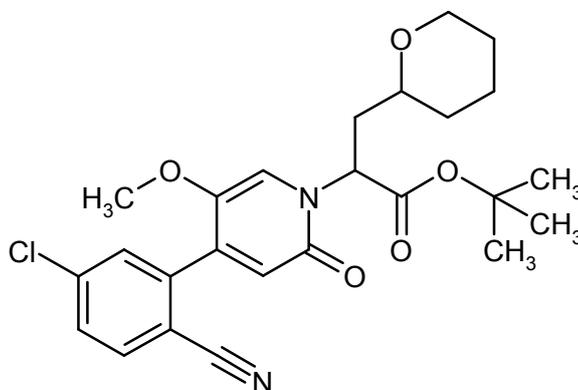


De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 5,85 g (50,4 mmol) de tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetanol en 88 ml de diclorometano con 6,45 ml (55,4 mmol) de lutidina y 8,95 ml (52,9 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso. Rendimiento: 14,8 g (cuant.)

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4,32 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 1H), 1,55-1,39 (m, 4H), 1,27-1,15 (m, 1H).

### Ejemplo 35.1B

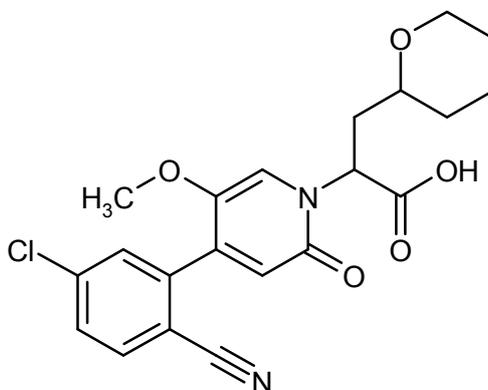
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 4,20 g (11,2 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético, 4,17 g (16,8 mmol) de tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetil-trifluorometansulfonato (racemato) y 11,8 ml (11,8 mmol) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) en 125 ml de THF. Después de purificación por cromatografía en columnas (cartucho de sílice de 100 g, caudal: 50 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético) se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 2,6 g (49 % d. t.) CL/EM [procedimiento 1]: *R*<sub>t</sub> = 1,21 min; EM (ESIpos): *m/z* = 473 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 35.1C

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos)

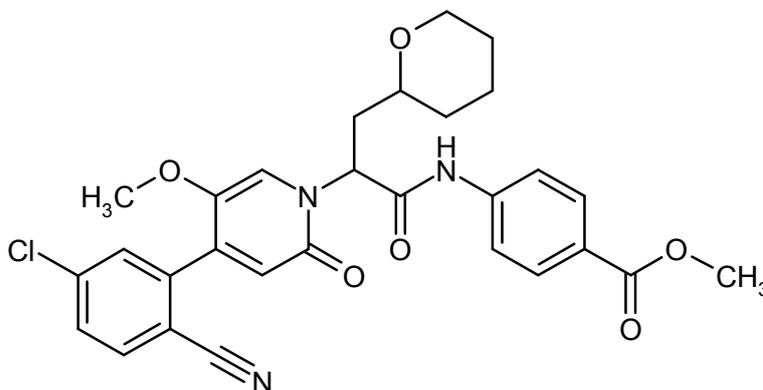


De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 2,50 g (5,29 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos) en 60 ml de diclorometano con 15,3 ml (198 mmol) de TFA. Rendimiento: 2,20 g (71 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,93-0,94$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 35.1D**

Metiléster del ácido ({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[tetrahydro-2H-piran-2-il]propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)

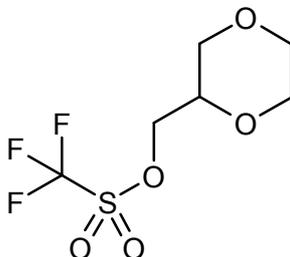


5

De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 2,20 g (5,28 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[tetrahydro-2H-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos), 798 mg (5,28 mmol) de metiléster del ácido 4-aminobenzoico, 750 mg (5,28 mmol) de oxima y 822  $\mu$ l (5,28 mmol) de DIC en 110 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash (cartucho 80 g, 60 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 905 mg (31 % d. t.)  
 10 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,14-1,16$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 550$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 36.1A**

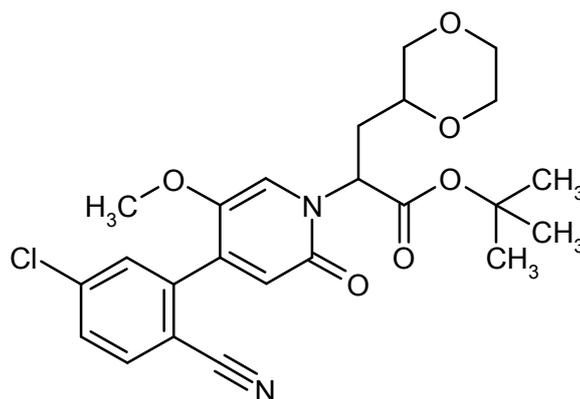
1,4-Dioxan-2-ilmetiltrifluorometansulfonato (racemato)



15 De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 249 mg (2,00 mmol) de 1,4-dioxan-2-ilmetanol (racemato) con 355  $\mu$ l (2,10 mmol, 1,05 eq.) anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de 256  $\mu$ l (2,20 mmol, 1,1 eq.) 2,6-dimetilpiridina. El producto en bruto se transformó en el próximo paso sin otra purificación.  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,35 (dd, 1H), 4,27 (dd, 1H), 3,88-3,76 (m, 2H), 3,75-3,61 (m, 3H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,30 (t, 1H).

### **Ejemplo 36.1B**

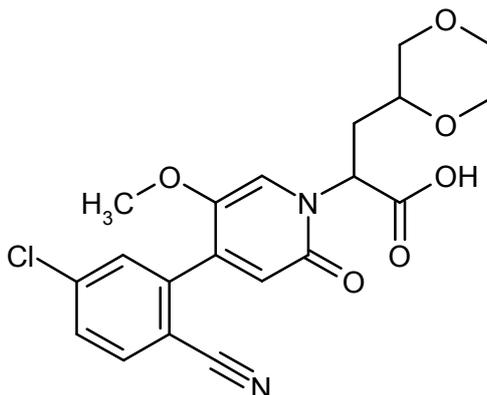
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1,4-dioxan-2-il)propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



5 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 346 mg (93 % de pureza, 0,86 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético en presencia de 0,95 ml (0,95 mmol, 1,1 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 430 mg (90 % de pureza, 1,55 mmol, 1,8 eq.) de 1,4-dioxan-2-ilmetiltrifluorometansulfonato (racemato). Rendimiento: 133 mg (33 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,04$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 475$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 36.1C**

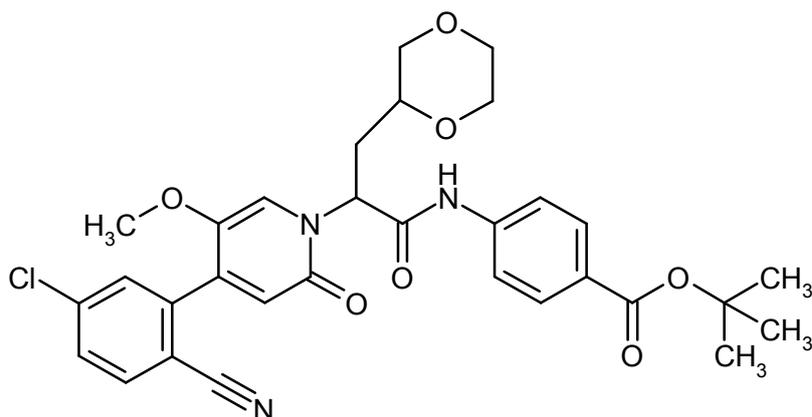
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1,4-dioxan-2-il)propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



10 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 133 mg (0,28 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1,4-dioxan-2-il)propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con TFA. Rendimiento: 132 mg (60 % de pureza, 68 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 0,99$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 419$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 36.1D**

15 terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1,4-dioxan-2-il)-propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)

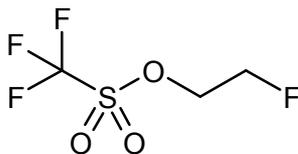


5 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 132 mg (60 % de pureza, 0,19 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(1,4-dioxan-2-il)propanoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con 40 mg (0,21 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 106 mg (94 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 8]: diastereómero racémico 1:  $R_t = 1,44$  min; EM (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 592$  (M-H); diastereómero racémico 2:  $R_t = 1,46$  min; EM (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 592$  (M-H).

### Ejemplo 37.1A

2-Fluoroetil-trifluorometansulfonato

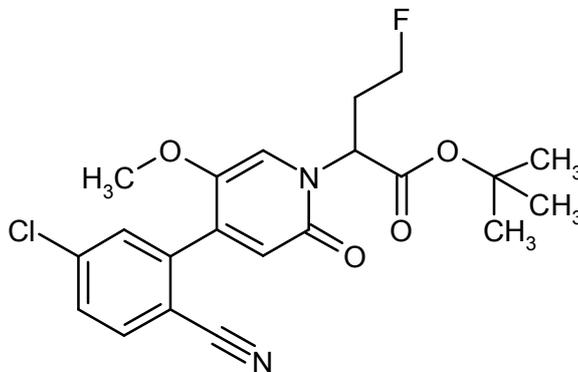


10 A 2,89 ml (17,2 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en 5 ml de diclorometano se adicionó gota a gota a -78 °C una solución de 1,00 g (15,6 mmol) de 2-fluoroetanol y 2,39 ml (17,2 mmol) de trietilamina en 5 ml de diclorometano, de modo que la temperatura interna no excedía -50 °C. Se continuó agitando 15 min a -78 °C y se calentó espontáneamente a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de terc.-butiléter de metilo, se lavó tres veces con 25 ml de una mezcla de cloruro de sodio acuoso saturado/1*N* ácido clorhídrico (3:1), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a 25 °C y  $\geq 100$  mbar de presión. Rendimiento: 2,3 g (75 % d. t.)

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,78-4,74 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,61-4,58 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H).

### Ejemplo 37.1B

20 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-fluoro-butanoico (racemato)

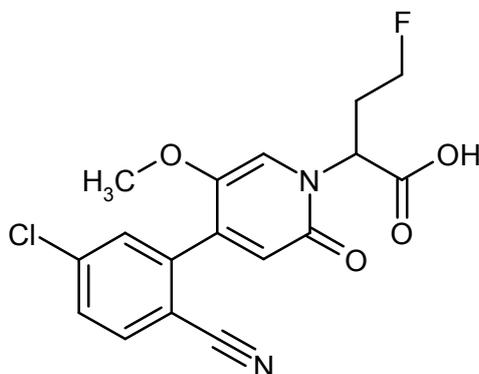


25 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 500 mg (1,26 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético, 445 mg (2,27 mmol) de 2-fluoroetil-trifluorometansulfonato y 1,39 ml (1,39 mmol) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1*M* en THF) en 10 ml de THF. Después de purificación por cromatografía en columnas (cartucho de sílice de 120 g, caudal: 80 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético) se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 360 mg (67 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 421$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,17 (dd, 1H), 4,66-4,49 (m, 1H), 4,44-4,27 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,62-2,40 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

### Ejemplo 37.1C

- 5 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobutanoico (racemato)

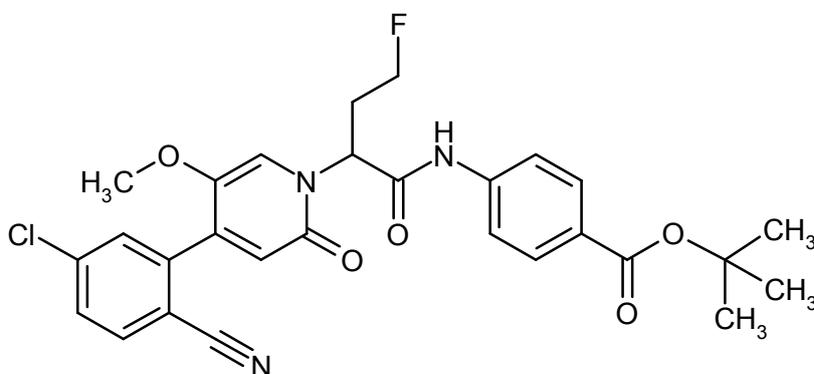


De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 359 mg (853  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobutanoico (racemato) en 8,5 ml de diclorometano con 2,5 ml (32 mmol) de TFA. Rendimiento: 306 mg (96 % d. t.)

- 10 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,80$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 363$  (M-H)<sup>-</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,1 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,22 (dd, 1H), 4,66-4,48 (m, 1H), 4,42-4,24 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,65-2,42 (m, 2H).

### Ejemplo 37.1D

- 15 terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobutanoil}amino)-benzoico (racemato)

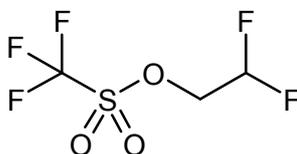


De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 100 mg (274  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobutanoico (racemato), 53,0 mg (274  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico, 39,0 mg (274  $\mu$ mol) de oxima y 43,0  $\mu$ l (274  $\mu$ mol) de DIC en 5 ml de dimetilformamida. Después de la filtración se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 117 mg (78 % d. t.)

- 20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,20$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 540$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,77-7,73 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,85 (t, 1H), 4,67-4,49 (m, 1H), 4,47-4,28 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,69-2,55 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

### Ejemplo 38.1A

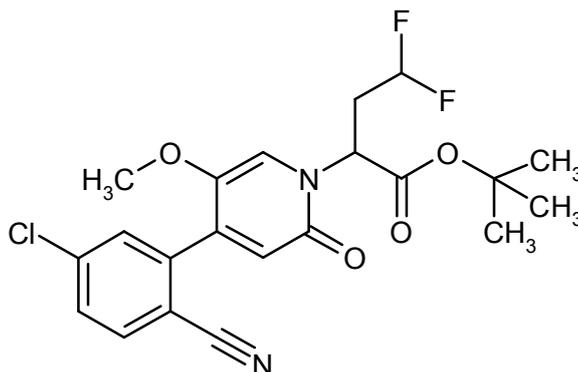
- 25 2,2-Difluoroetil-trifluorometansulfonato



- 5 A 2,26 ml (13,4 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en 5 ml de diclorometano se adicionó gota a gota a -78 °C una solución de 1,00 g (12,2 mmol) de 2,2-difluoretanol y 1,87 ml (13,4 mmol) de trietilamina en 5 ml de diclorometano, de modo que la temperatura interna no excedía -50 °C. Se continuó agitando 15 min a -78 °C y se calentó espontáneamente a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de terc.-butiléter de metilo y se lavó tres veces con 25 ml de una mezcla de cloruro de sodio acuoso saturado/1N ácido clorhídico (3:1), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a 25 °C y  $\geq 100$  mbar de presión. Rendimiento: 1,48 g (51 % d. t.)  
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 6,05 (tt, 1H), 4,59 (dt, 2H).

**Ejemplo 38.1B**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4-difluorobutanoico (racemato)

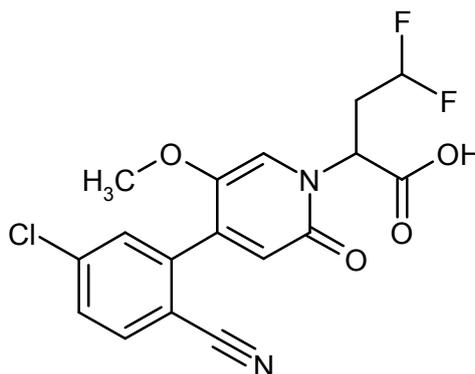


- 10 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 150 mg (388  $\mu\text{mol}$ ) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético, 125 mg (582  $\mu\text{mol}$ ) de 2,2-difluoretil-trifluorometansulfonato y 427  $\mu\text{l}$  (427  $\mu\text{mol}$ ) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) en 3 ml de THF. Después de purificación por cromatografía en columnas (cartucho de sílice de 24 g, caudal: 35 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléter de ácido acético) se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 122 mg (71 % d. t.)  
15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,10 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 439 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,19 (tt, 1H), 5,29-5,20 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,83-2,65 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

**Ejemplo 38.1C**

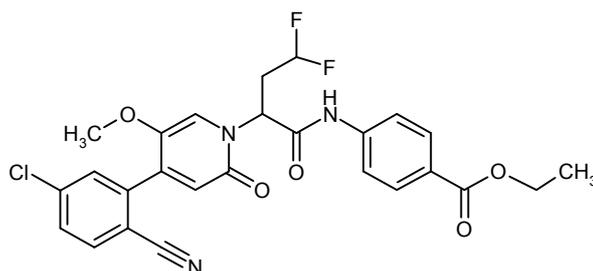
- 20 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4-difluorobutanoico (racemato)



- 25 De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 114 mg (260  $\mu\text{mol}$ ) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4-difluorobutanoico (racemato) en 8 ml de diclorometano con 400  $\mu\text{l}$  (5,20 mmol) de TFA. Rendimiento: 99 mg (91 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 0,85 min; EM (ESIneg):  $m/z$  = 381 (M-H)<sup>-</sup>  
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 13,4 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,18 (tt, 1H), 5,31-5,25 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,83-2,65 (m, 2H).

**Ejemplo 38.1D**

- 30 Etiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4-difluorobutanóil}amino)-benzoico (racemato)



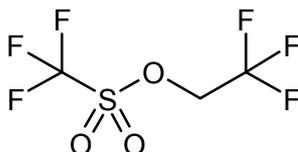
De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 97,0 mg (253  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4-difluorobutanoico (racemato), 42,0 mg (253  $\mu$ mol) de etiléster de ácido 4-aminobenzoico, 36,0 mg (253  $\mu$ mol) de oxima y 39,0  $\mu$ l (253  $\mu$ mol) de DIC en 2,5 ml de dimetilformamida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 12,530 mm, eluyente: acetonitrilo/0,05 % de ácido fórmico-gradiente (0 hasta 3 min 10 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 81,7 mg (60 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,12$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 530$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,15 (tt, 1H), 5,90 (dd, 1H), 4,29 (q, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,97-2,78 (m, 2H), 1,31 (t, 3H).

### Ejemplo 39.1A

2,2,2-Trifluorometil-trifluorometansulfonato

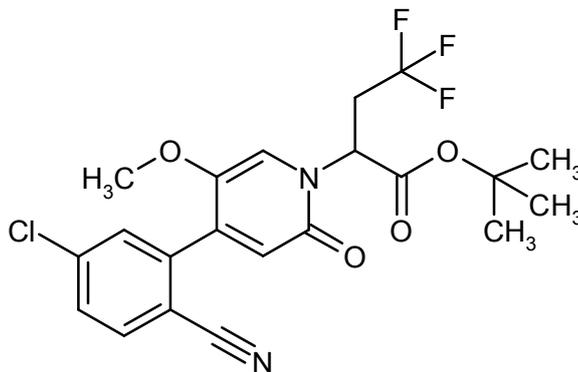


A 1,85 ml (11,0 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en 5 ml de diclorometano se adicionó gota a gota a -78 °C una solución de 1,00 g (10,0 mmol) de 2,2,2-trifluoroetanol y 1,53 ml (11,0 mmol) de trietilamina en 5 ml de diclorometano, de modo que la temperatura interna no excedía -50 °C. Se continuó agitando 15 min a -78 °C y se calentó espontáneamente a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de terc.-butiléter de metilo y se lavó tres veces con 25 ml de una mezcla de cloruro de sodio acuoso saturado/1N ácido clorhídrico (3:1), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a 25 °C y  $\geq 100$  mbar de presión. Rendimiento: 1,0 g (43 % d. t.)

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,71 (q, 2H).

### Ejemplo 39.1B

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4,4-trifluorobutanoico (racemato)

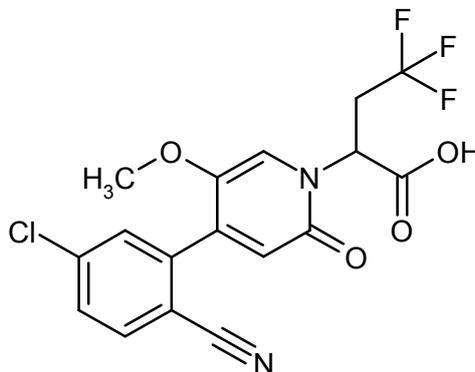


De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 500 mg (1,29 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético, 360 mg (1,55 mmol) de 2,2,2-trifluorometil-trifluorometansulfonato y 1,42 ml (1,42 mmol) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) en 10 ml de THF. Después de purificación por cromatografía en columnas (cartucho de sílice de 24 g, caudal: 35 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético) se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 66 mg (11 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,12$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 457$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 39.1C**

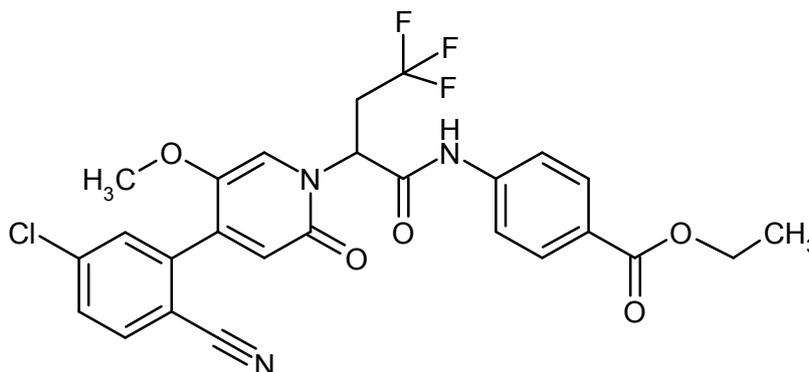
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4,4,4-trifluorobutanoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 65,0 mg (142  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4,4,4-trifluorobutanoico (racemato) en 1,6 ml de diclorometano con 411  $\mu$ l (5,34 mmol) de TFA. Rendimiento: 53 mg (81 % d. t.)  
 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,89$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 401$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,5 (s ancho, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,43-5,38 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,33-3,14 (m, 2H).

**Ejemplo 39.1D**

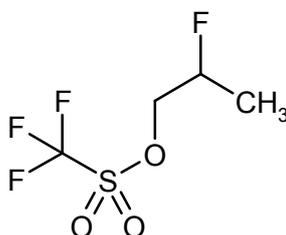
- 10 Etiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4,4,4-trifluorobutanoil}-amino)benzoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 63,0 mg (157  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4,4,4-trifluorobutanoico (racemato), 26,0 mg (157  $\mu$ mol) de etiléster de ácido 4-aminobenzoico, 22,3 mg (157  $\mu$ mol) de oxima y 24,0  $\mu$ l (157  $\mu$ mol) de DIC en 1,6 ml de dimetilformamida. El producto de reacción se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 12,530 mm, eluyente: acetonitrilo/0,05 % de ácido fórmico-gradiente (0 hasta 3 min 10 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 25,1 mg (28 % d. t.)  
 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,15$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>  
 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,9 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,11-6,03 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,57-3,44 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 1H), 1,31 (t, 3H).

**Ejemplo 40.1A**

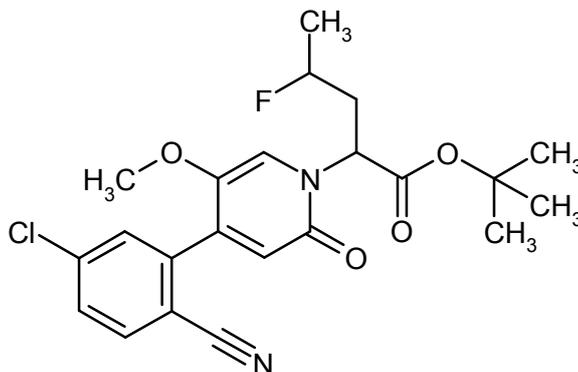
2-Fluoropropiltrifluorometansulfonato (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 156 mg (1,94 mmol) de 2-fluoropropan-1-ol con 361  $\mu$ l (2,13 mmol, 1,1 eq.) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de 297  $\mu$ l (2,13 mmol, 1,1 eq.) trietilamina. El producto en bruto se usó sin purificación en el próximo paso.

#### **Ejemplo 40.1B**

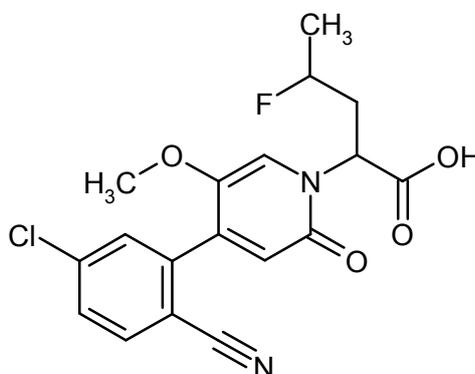
- 5 terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoropentanoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 450 mg (94 % de pureza, 1,13 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético en presencia de 1,24 ml (1,24 mmol, 1,1 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 356 mg (1,69 mmol, 1,5 eq.) 2-fluoropropiltrifluorometansulfonato (racemato). Rendimiento: 270 mg (52 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,09$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 40.1C**

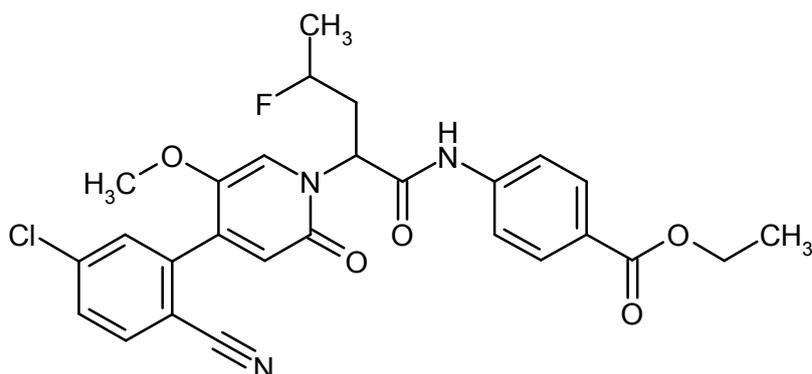
- 15 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoropentanoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 270 mg (0,59 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoropentanoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con TFA. Rendimiento: 222 mg (85 % de pureza, 84 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,86$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 379$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 40.1D**

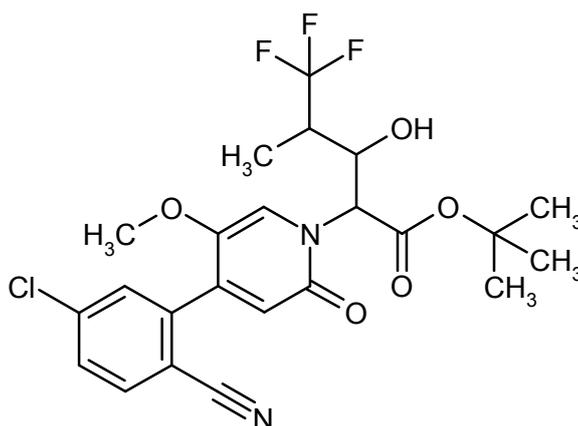
Etiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoropentanoil}-amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



- De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 222 mg (85 % de pureza, 0,50 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoropentanoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con 91 mg (0,55 mmol, 1,1 eq.) etiléster de ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 180 mg (91 % de pureza, 63 % d. t.)
- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,12$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 526$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 41.1A**

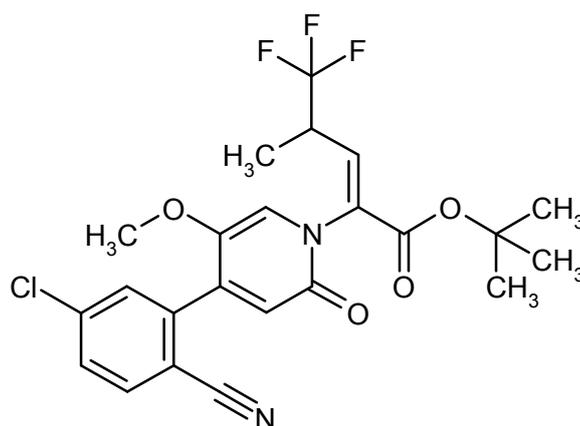
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2,4,5-tridesoxi-5,5,5-trifluoro-4-metilpenton (mezcla diastereomérica)



- 10 Una solución de 400 mg (1,07 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético en 10,8 ml de tetrahidrofurano se mezcló a -70 °C gota a gota con 1,17 ml (1,17 mmol, 1,1 eq.) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF), se agitó 10 min a -70 °C, con una solución de 175 mg (1,39 mmol, 1,3 eq.) de 2-(trifluorometil)propionaldehído en 0,8 ml de tetrahidrofurano y se agitó 1 h a -70 °C. La mezcla de reacción se calentó a TA, se agitó otros 30 min a TA y se mezcló con 5 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio.
- 15 Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío y se secaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (KP-SIL, etiléster de ácido acético/ciclohexan 20-50 %). Rendimiento: 274 mg (75 % de pureza, 38 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,15$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 501$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 41.1B**

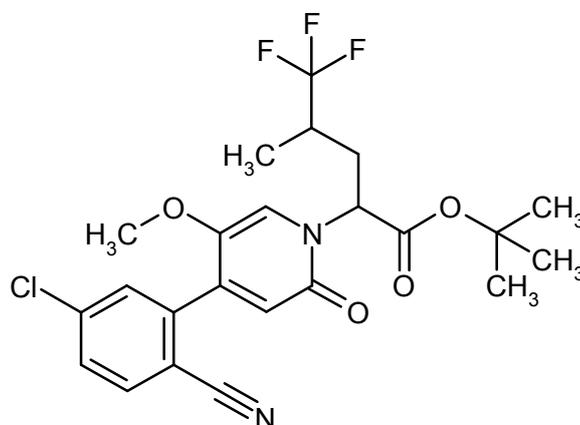
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-5,5,5-trifluoro-4-metilpent-2-enoico (mezcla diastereomérica)



Una solución de 270 mg (0,40 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-2,4,5-tridesoxi-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoico (mezcla diaestereomérica) en 6 ml de diclorometano se mezcló a TA gota a gota con 64  $\mu$ l (0,48 mmol, 1,2 eq.) trifluoruro de dietilaminosulfuro, se agitó 90 min a TA y a continuación se mezcló con 3 ml de diclorometano y 6 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío y se secaron. Rendimiento: 224 mg (72 % de pureza, 83 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 2]:  $R_t = 3,78$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 483$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 **Ejemplo 41.1C**

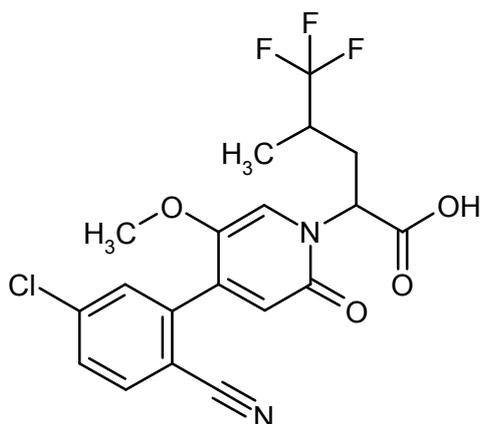
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



15 193 mg (72 % de pureza, 0,29 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-5,5,5-trifluoro-4-metilpent-2-eno (mezcla diastereomérica) se mezclaron a TA con 10 ml de una solución de reacción "Hot Stryker's" [B. A. Baker *et al. Org. Lett.* **2008**, *10*, 289-292] y la mezcla de reacción se agitó 6 h a TA. Después de la adición de otros 8 ml de una solución de reacción "Hot Stryker's", la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y a continuación se concentró al vacío. El producto en bruto se mezcló agitando tres veces con 15 ml de acetonitrilo resp. y se decantó. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (KP-SIL, etiléster de ácido acético/ciclohexano 20-33 %). Rendimiento: 169 mg  
20 (92 % de pureza, cuant.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,21$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 485$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 41.1D**

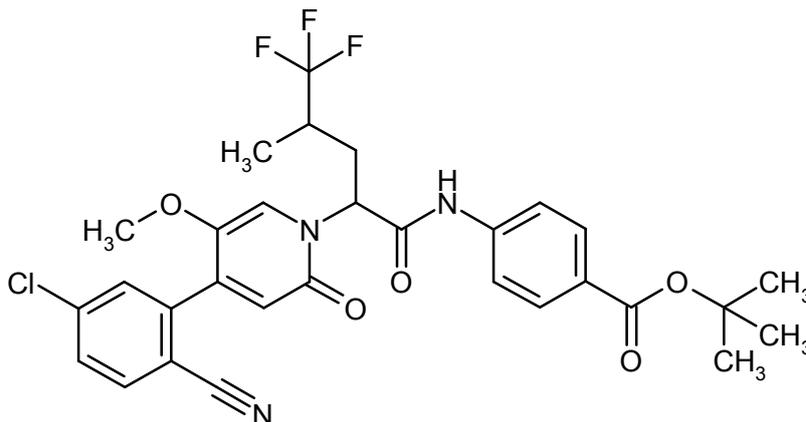
25 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



5 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 190 mg (92 % de pureza, 0,36 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con TFA. El producto en bruto se usó sin purificación en el próximo paso. Rendimiento: 129 mg

#### Ejemplo 41.1E

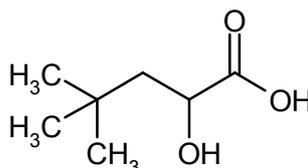
terc-Butiléster del ácido 4-([2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoil]amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 129 mg de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con 59 mg (0,31 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 51 mg (30 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,37$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 604$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 42.1A

15 Ácido 2-hidroxi-4,4-dimetilpentanoico (racemato)

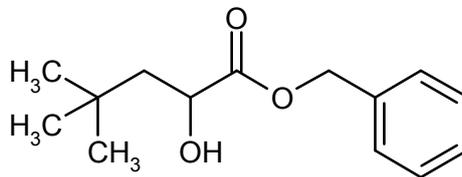


20 Se dispusieron 805 mg (5,54 mmol) de 4-metileucina (racemato) en 11 ml de ácido sulfúrico (1M) y se enfriaron a 0°C. A continuación se adicionaron lentamente gota a gota 2,30 g (33,3 mmol) de nitrito de sodio como solución en 6,5 ml de agua durante un período de 90 min. La solución se continuó agitando 24 h a TA. Se diluyó cuidadosamente con 10 ml de agua y la fase acuosa se extrajo cinco veces con 10 ml de terc.-butiléster de metilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 25 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso. Rendimiento: 667 mg (82 % d. t.)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,99 (dd, 1H), 1,56 (dd, 1H), 1,40 (dd, 1H), 0,93 (s, 9H).

### Ejemplo 42.1B

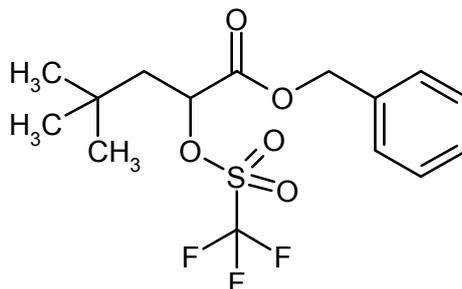
Benciléster del ácido 2-hidroxi-4,4-dimetilpentanoico (racemato)



- 5 A una solución de 667 mg (4,56 mmol) de ácido 2-hidroxi-4,4-dimetilpentanoico (racemato) en 8,7 ml de metanol y 1,7 ml de agua se adicionaron 743 mg (2,28 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó 60 min a TA y a continuación se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se secó al alto vacío (4 h) y posteriormente se recogió en 10 ml de dimetilformamida. A 0 °C se adicionaron lentamente gota a gota 516  $\mu\text{l}$  (4,33 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla de reacción se agitó 12 h a TA, se reacción se finalizó mediante la adición de 25 ml de agua y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 20 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de sílice de 40 g, 35 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 584 mg (54 % d. t.)
- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,39-7,33 (m, 5H), 5,23 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,29 (ddd, 1H), 2,62 (d, 1H), 1,73 (dd, 1H), 1,49 (dd, 1H), 0,99 (s, 9H).
- 15

### Ejemplo 42.1C

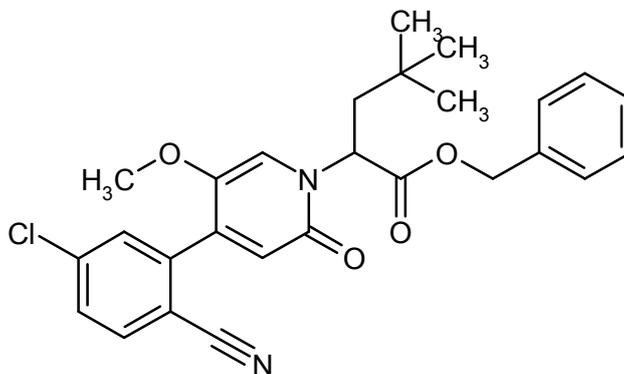
Benciléster del ácido 4,4-dimetil-2-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]-pentanoico (racemato)



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 236 mg (1,00 mmol) de benciléster del ácido 2-hidroxi-4,4-dimetilpentanoico (racemato) en 10 ml de diclorometano con 175  $\mu\text{l}$  (1,50 mmol) de lutidina y 254  $\mu\text{l}$  (1,50 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso. Rendimiento: 365 mg (99 % d. t.)

### Ejemplo 42.1D

Benciléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4-dimetilpentanoico (racemato)

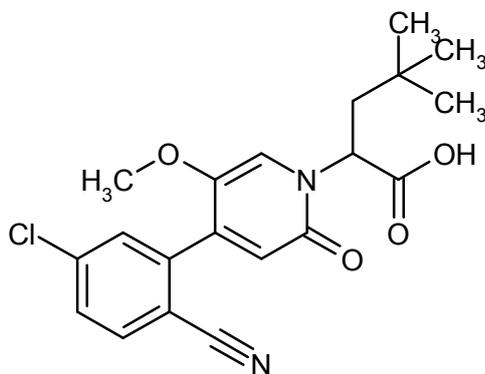


- 25 Una suspensión de 261 mg (87 % de pureza, 870  $\mu\text{mol}$ ) de 4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzocianitrilo en 10 ml de THF se mezcló en porciones con 41,8 mg (1,04 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en

- aceite mineral) y se continuó agitando 1 h a TA. A la solución de reacción resultante se adicionaron rápidamente gota a gota 481 mg (1,31 mmol) de benciléster del ácido 4,4-dimetil-2-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]pentanoico (racemato) como solución en 3 ml de THF y tras completar la adición se continuó agitando 1,5 h a TA. La reacción se finalizó mediante adición de 10 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y 15 ml de terc.-butiléter de metilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de terc.-butiléter de metilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de sílice de 80 g, 60 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 294 mg (71 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,29$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 479$  (M+H)<sup>+</sup>
- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 5H), 6,53 (s, 1H), 5,56-5,50 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 2H), 0,87 (s, 9H).

**Ejemplo 42.1E**

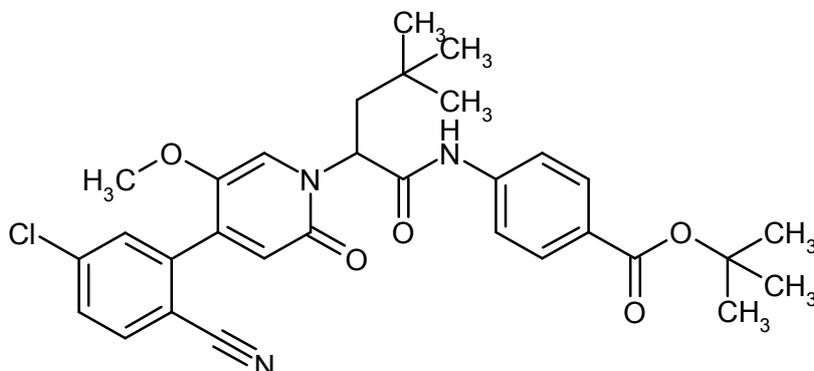
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4-dimetilpentanoico (racemato)



- A una solución de 140 mg (292  $\mu$ mol) de benciléster de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4-dimetilpentanoico (racemato) en 5 ml de THF (no seco) se adicionaron 17,5 mg (438  $\mu$ mol, 60 % en aceite mineral) hidruro de sodio y se continuó agitando durante 15 min. La reacción se finalizó mediante la adición de 5 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio, 10 ml de diclorometano y 0,5 ml de ácido clorhídrico (1N). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo fue equivalente al compuesto del título y se usó sin otra purificación en el próximo paso. Rendimiento: 110 mg (83 % d. t., 86 % de pureza)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,99$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 387$  (M-H)<sup>-</sup>
- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,1 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,50-5,38 (s ancho, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H), 0,86 (s, 9H).

**Ejemplo 42.1F**

terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4-dimetilpentanoil}amino)benzoico (racemato)

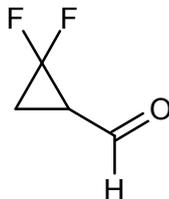


- De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 110 mg (283  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4-dimetilpentanoico (racemato), 65,6 mg (339  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico, 129 mg (339  $\mu$ mol) de HATU y 148  $\mu$ l (849  $\mu$ mol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 9 ml de dimetilformamida. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 12x30 mm, eluyente: acetonitrilo/0,05 % de ácido fórmico-gradiente (0 hasta 3 min 10 %

acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 100 mg (62 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 4]:  $R_t = 2,90$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 564$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,9 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,98 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,14 (dd, 1H), 2,02 (dd, 1H), 1,54 (s, 9H), 0,92 (s, 9H).

### 5 **Ejemplo 43.1A**

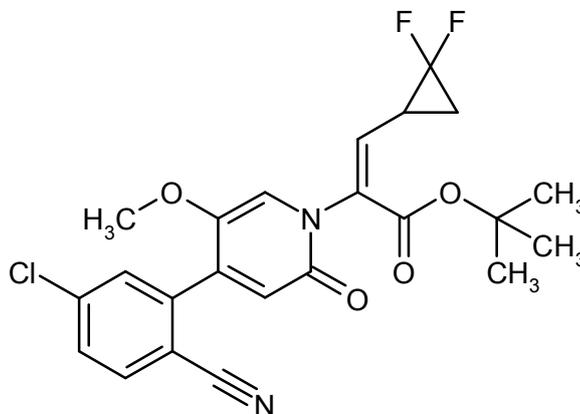
2,2-difluorociclopropancarbaldehído



484  $\mu$ l (5,55 mmol) de cloruro de oxalilo se dispusieron con criba molar 4Å en 5 ml de diclorometano y se enfriaron a -78 °C. A -78 °C se adicionaron gota a gota 410  $\mu$ l (5,78 mmol) de DMSO y se continuó agitando durante 5 min. A continuación se adicionó una solución de 500 mg (4,63 mmol) de 2,2-difluorociclopropanmetanol en 5 ml de diclorometano y se agitó 30 min a -78 °C. Después de la adición de 1,93 ml (13,9 ml) de trietilamina se continuó agitando 10 min a TA y la solución de reacción se diluyó con 30 ml de agua y 30 ml de diclorometano. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso.

### **Ejemplo 43.1B**

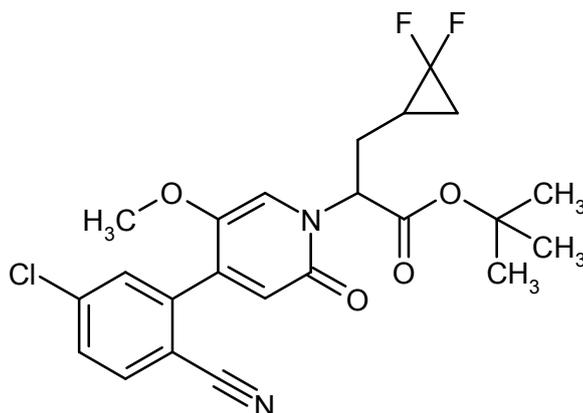
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il]-3-(2,2-difluorociclopropil)prop-2-eno (mezcla diastereomérica)



A una solución de 500 mg (1,33 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il]acético en 10 ml de THF se adicionó gota a gota a -78 °C 1,87 ml (1,87 mmol) de amida de bis-(trimetilsilil)litio (1M en THF) y se continuó agitando durante 10 min. A continuación se adicionaron 488 mg (4,60 mmol) de 2,2-difluorociclopropancarbaldehído y después de otros 10 min se calentó a -20 °C. Después de 3 h a -20 °C se detuvo la reacción mediante adición de 30 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 20 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se recogió en poca cantidad de diclorometano y se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de sílice de 24 g, 35 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 240 mg (78 % de pureza, 30 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,12$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 463$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 43.1C**

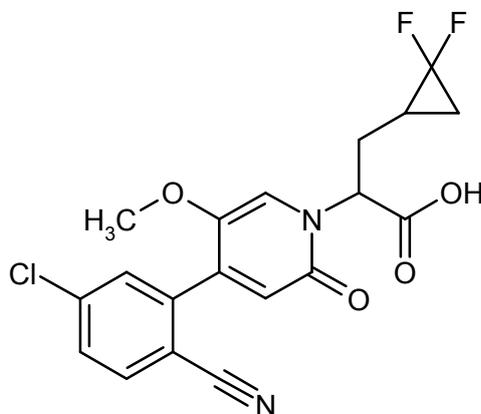
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il]-3-[2,2-difluorociclopropil]propanoico (mezcla de dos diaestereómeros racémicos)



- 240 mg (78 % de pureza, 404  $\mu\text{mol}$ ) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[2,2-difluorociclopropil]prop-2-eno (mezcla diastereomérica) se mezclaron a TA con 30 ml de una solución de reacción "Hot Stryker's" [B. A. Baker *et al. Org. Lett.* **2008**, *10*, 289-292]. La mezcla de reacción se agitó 2 h a TA y a continuación se mezcló con 20 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con 25 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de sílice de 40 g, 40 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 216 mg (cuant.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,14$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 465$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 43.1D**

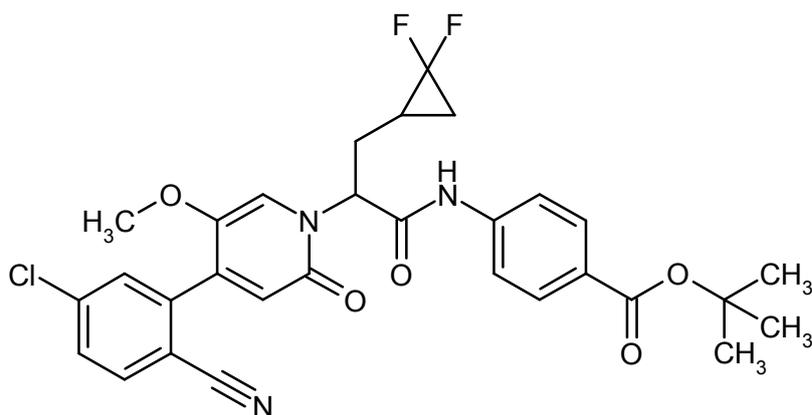
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[2,2-difluorociclopropil]-propanoico (mezcla de dos diaestereómeros racémicos)



- De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 216 mg (465  $\mu\text{mol}$ ) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[2,2-difluorociclopropil]-propanoico (mezcla de dos diaestereómeros racémicos) en 1 ml de diclorometano con 537  $\mu\text{l}$  (6,97 mmol) de TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu\text{m}$ , 12,30 mm, eluyente: gradiente de acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico (0 hasta 3 min 10 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 88 mg (44 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,86/0,88$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 409$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 43.1E**

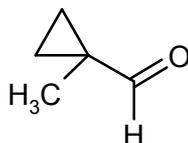
terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[2,2-difluorociclopropil]-propanoilo}amino)benzoico (mezcla de dos diaestereómeros racémicos)



- De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 88,0 mg (215  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[2,2-difluorociclopropil]propanoico (mezcla de dos diaestereómeros racémicos), 41,6 mg (215  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico, 30,6 mg (215  $\mu$ mol) de oxima y 34,0  $\mu$ l (215  $\mu$ mol) de DIC en 2,1 ml de dimetilformamida. Rendimiento: 101 mg (66 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,25 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 584 (M+H)<sup>+</sup>
- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,8/10,7 (2x s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90-7,85 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,80-5,69 (m, 1H), 3,70/3,69 (2x s, 3H), 2,63-2,38 (m, 1H), 2,34-2,07 (2x m, 1H), 1,71-1,46 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,35-1,04 (2x m, 1H).

#### 10 **Ejemplo 44.1A**

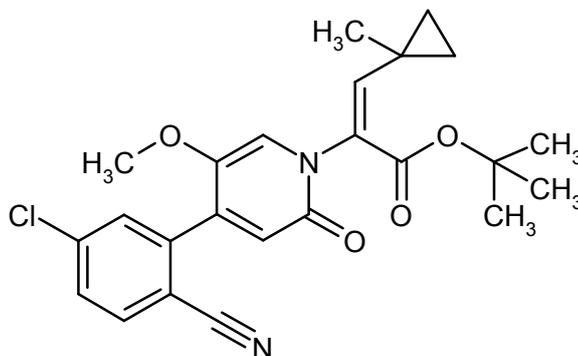
1-Metilciclopropancarbaldehído



- 608  $\mu$ l (6,97 mmol) de cloruro de oxalilo se dispusieron con criba molar 4Å en 5 ml de diclorometano y se enfriaron a -78 °C. A -78 °C se adicionaron gota a gota 515  $\mu$ l (7,26 mmol) de DMSO y se continuó agitando durante 5 min. A continuación se adicionó una solución de 500 mg (5,81 mmol) de (1-metilciclopropil)metanol en 5 ml de diclorometano y se agitó 30 min a -78 °C. Después de la adición de 2,43 ml (17,4 ml) de trietilamina se continuó agitando 10 min a TA y la solución de reacción se diluyó con 30 ml de agua y 30 ml de diclorometano. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso.

#### 20 **Ejemplo 44.1B**

terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metilciclopropil)prop-2-eno (mezcla de isómeros)

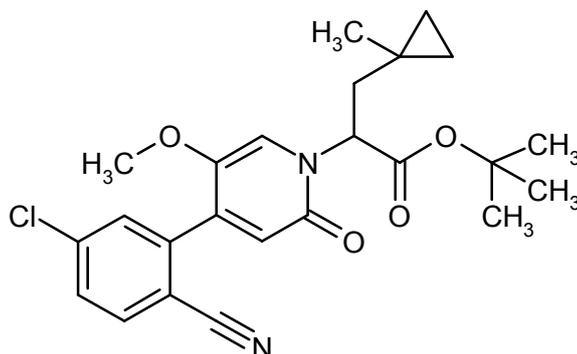


- 25 A una solución de 500 mg (1,33 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético en 10 ml de THF se adicionó gota a gota a -78 °C 1,87 ml (1,87 mmol) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) y se continuó agitando durante 10 min. A continuación se adicionaron 488 mg (5,80 mmol) de 1-

- 5 metilciclopropancarbaldehído y después de otros 10 min se calentó a -20 °C. Después de 3 h a -20 °C se detuvo la reacción mediante adición de 30 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 20 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se recogió en poca cantidad de diclorometano y se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de sílice de 24 g, 35 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 257 mg (44 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,15$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 441$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 44.1C**

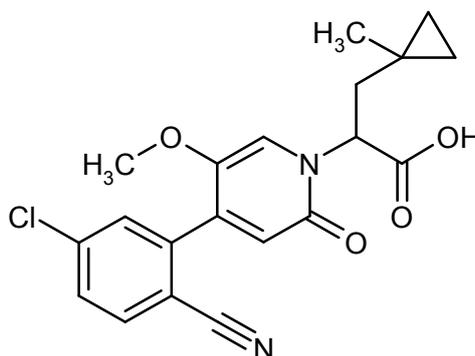
- 10 terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metilciclopropil)propanoico (racemato)



- 15 257 mg (583  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metilciclopropil)prop-2-eno (mezcla de isómeros) se mezclaron a TA con 30 ml de una solución de reacción "Hot Stryker's" [B. A. Baker *et al. Org. Lett.* **2008**, *10*, 289-292]. La mezcla de reacción se agitó 2 h a TA y a continuación se mezcló con 20 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con 25 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de sílice de 40 g, 35 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético).  
20 Rendimiento: 247 mg (96 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,21$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 443$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 44.1D**

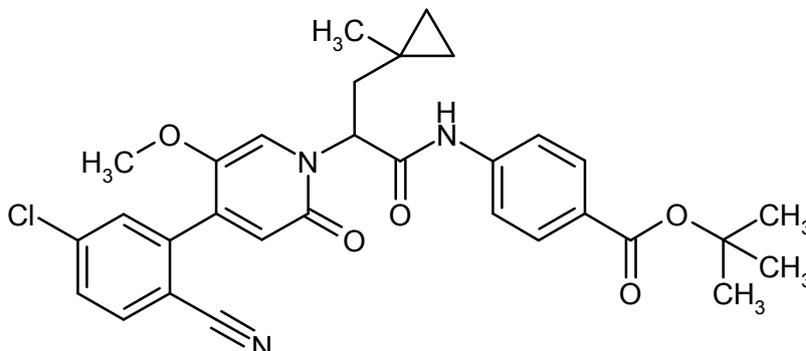
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metilciclopropil)propanoico (racemato)



- 25 De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 247 mg (558  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metilciclopropil)propanoico (racemato) en 1 ml de diclorometano con 859  $\mu$ l (11,2 mmol) de TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 12530 mm, eluyente: acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico-gradiente (0 hasta 3 min 10 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 95 mg (43 % d. t.)  
30 CL/EM [procedimiento 2]:  $R_t = 2,70$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 387$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 44.1E**

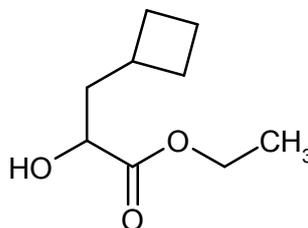
terc-Butiléster del ácido 4-([2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(1-metilciclopropil)propanoil]amino)benzoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 95,0 mg (246  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(1-metilciclopropil)propanoico (racemato), 47,5 mg (246  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico, 34,9 mg (246  $\mu$ mol) de oxima y 38,3  $\mu$ l (246  $\mu$ mol) de DIC en 2,5 ml de dimetilformamida. Rendimiento: 101 mg (66 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,32 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 562 (M+H)<sup>+</sup>
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,97 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,20 (dd, 1H), 2,05 (dd, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,07 (s, 3H), 0,35-0,25 (m, 2H), 0,21-0,12 (m, 2H).

**Ejemplo 45.1A**

Etiléster del ácido 3-ciclobutil-2-hidroxiopropanoico (racemato)

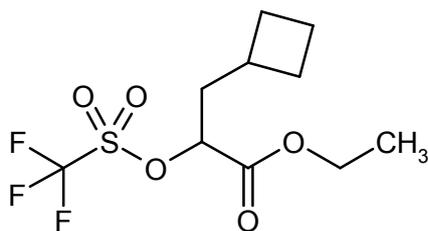


- 15 359 mg (14,8 mmol, 1,1 eq.) de viruta de magnesio se recubrieron con dietiléter y se inició la corrosión durante 3-4 min mediante la adición de una miga de yodo 3-4 min. Esta mezcla se mezcló con agitación bajo argón a TA con 5 ml de una solución de 2,0 g (13,4 mmol) de (bromometil)ciclobutano en 30 ml de dietiléter, se agitó durante 5 min (hasta que se inicia la reacción) y dentro de los siguientes 10 min se mezcla gota a gota con la solución restante de (bromometil)ciclobutano/dietiléter. La mezcla de reacción se agitó 1 h bajo reflujo, se enfrió bajo una corriente de argón y se adicionó gota a gota mientras se enfriaba con agua helada, a una solución de 2,4 ml (12,1 mmol, 0,9 eq.)
- 20 de etiléster del ácido glioxílico (al 50 % en tolueno). La mezcla de reacción se agitó 1 h a TA, se desactivó con 20 ml de una solución de citrato de potasio / ácido cítrico (pH 5) ajustándola cuidadosamente a pH 7 y a continuación con ácido clorhídrico acuoso (1N) se ajustó a un valor de pH 4-5. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50, eluyente: ciclohexano-etiléster de ácido acético 20-33 %). Rendimiento: 110 mg (94 % de pureza, 5 % d. t.)
- 25

CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t$  = 3,37 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 172 (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 45.1B**

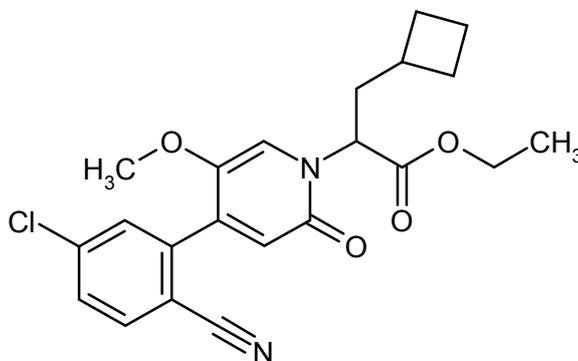
Etiléster del ácido 3-ciclobutil-2-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]propanoico (racemato)



5 De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 110 mg (94 % de pureza, 0,60 mmol) de etiléster del ácido 3-ciclobutil-2-hidroxi-propanoico (racemato) con 142  $\mu$ l (0,84 mmol, 1,4 eq.) anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de 105  $\mu$ l (0,90 mmol, 1,5 eq.) 2,6-dimetilpiridina. El producto en bruto se transformó en el próximo paso sin otra purificación.

#### Ejemplo 45.1C

Etiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclobutilpropanoico (racemato)

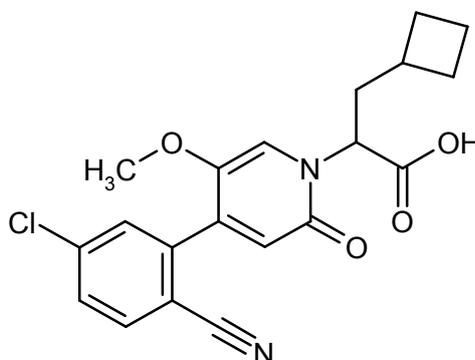


10 De acuerdo con el procedimiento general 4E se hicieron reaccionar 122 mg (87 % de pureza, 0,41 mmol) de 4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo en presencia de 1,3 eq. hidruro de sodio con 161 mg (0,53 mmol, 1,3 eq.) de etiléster del ácido 3-ciclobutil-2-[[trifluorometil]-sulfonyl]oxi]propanoico (racemato) a TA. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (KP-SIL, ciclohexano/etiléster de ácido acético 15-33 %). Rendimiento: 140 mg (82 % d. t.)

15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,15$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 415$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,12 (dd, 1H), 4,21-4,07 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,38-2,24 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,89-1,61 (m, 4H), 1,60-1,47 (m, 1H), 1,18 (t, 3H).

#### Ejemplo 45.1D

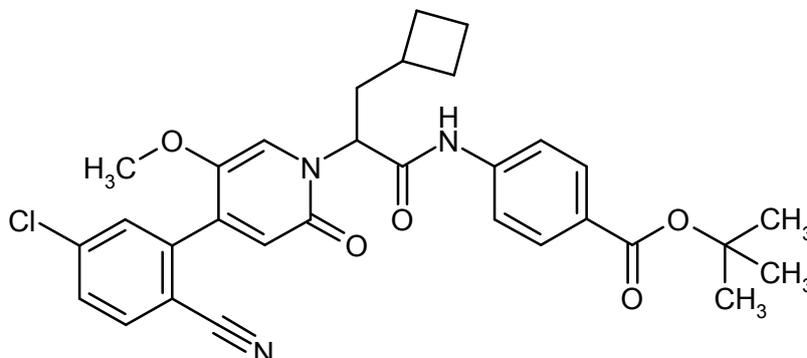
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclobutilpropanoico (racemato)



20 De acuerdo con el procedimiento general 6B se saponificaron 138 mg (0,33 mmol) de etiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclobutilpropanoico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 104 mg (82 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,95$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 387$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 45.1E**

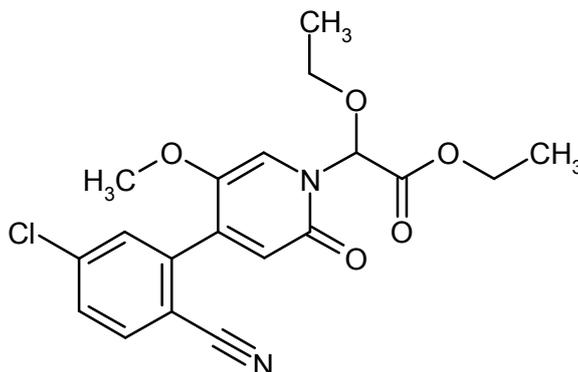
terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclobutilpropanoil}-amino)benzoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 104 mg (0,27 mmol) de 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclobutilpropanoico (racemato) con 57 mg (0,30 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 66 mg (86 % de pureza, 38 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,38$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 562$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 46.1A**

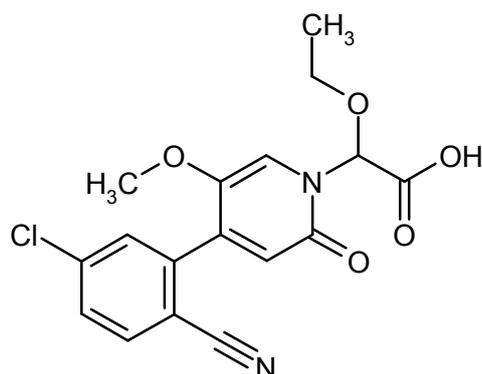
- 10 Etiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il](etoxi)acético (racemato)



- 15 Una suspensión de 53 mg (1,32 mmol, 1,2 eq.) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 2,1 ml de dimetilformamida se mezcló bajo argón a 0 °C en intervalo de 10 min con dos porciones de en total 350 mg (82 % de pureza, 1,10 mmol) de 4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo. La mezcla de reacción se agitó 60 min a TA, se enfrió nuevamente a 0 °C, se mezcló con 245 mg (90 % de pureza, 1,32 mmol, 1,2 eq.) de etiléster del ácido 2-cloro-2-etoxiacético y se agitó 2 h a TA. Esta preparación se combinó con una preparación de ensayo análoga con 50 mg (82 % de pureza, 0,16 mmol) de 4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo. Después de la adición de 20 ml de agua y la separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (IR-50Si, éter de petróleo/etiléster de ácido acético 15-50 %). Rendimiento: 277 mg (55 % d. t. referido al total de 1,26 mmol de 4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo usado)  
20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,01$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 391$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 46.1B**

- 25 Ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il](etoxi)acético (racemato)

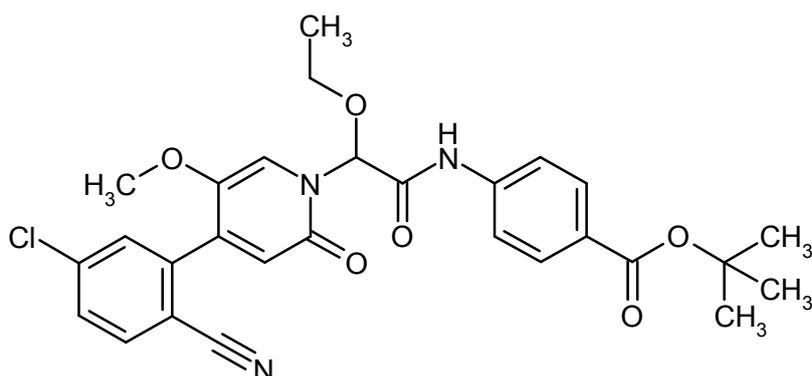


De acuerdo con el procedimiento general 6B se saponificaron 277 mg (0,69 mmol) de etiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il](etoxi)acético (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 180 mg (71 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,80$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 363$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 46.1C**

terc-Butiléster del ácido 4-([4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il](etoxi)acetil)amino)-benzoico (racemato)



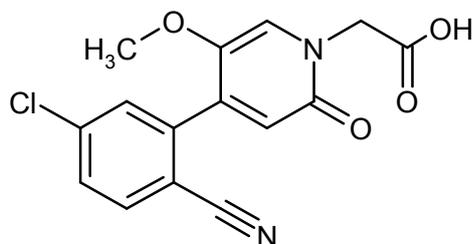
10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 180 mg (0,50 mmol) de ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il](etoxi)acético (racemato) con 105 mg (0,55 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 265 mg (cuant.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,22$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 538$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,74 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,27 (t, 3H).

#### **Ejemplo 47.1A**

Ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético



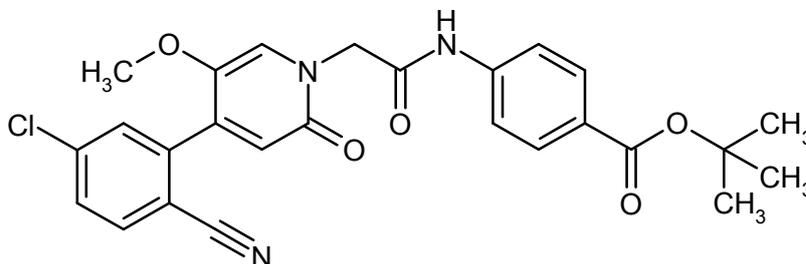
20 De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 187 mg (500  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético con 770  $\mu$ l (10,0 mmol) de TFA. Rendimiento: 159 mg (93 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,72$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 317$  (M-H)<sup>-</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,1 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).

**Ejemplo 47.1B**

terc-Butiléster del ácido 4-([4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acetil)amino)benzoico



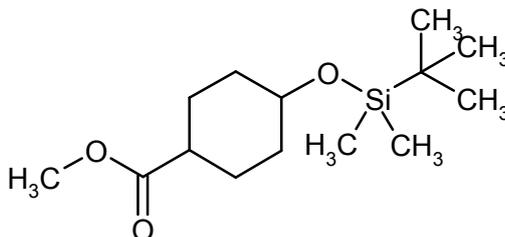
De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 159 mg (499  $\mu$ mol) de ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético, 116 mg (599  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico, 228 mg (599  $\mu$ mol) de HATU y 261  $\mu$ l (1,50 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 8 ml de dimetilformamida. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico-gradiente (0 hasta 3 min 10 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 54,5 mg (22 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,09$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 494$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,7 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,75-7,71 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

**Ejemplo 48.1A**

Metiléster del ácido 4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)ciclohexancarboxílico (mezcla *trans/cis*)

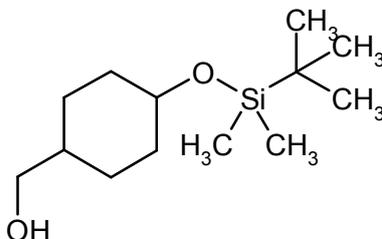


5,0 g (32 mmol) de metiléster del ácido 4-hidroxiciclohexancarboxílico se dispusieron en 100 ml de dimetilformamida. A continuación se adicionaron 6,7 g (44 mmol) de cloruro de *terc*-butildimetilsililo y 4,1 g (60 mmol) de imidazol y se continuó agitando 14 h a TA. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se recogió con 100 ml de *terc*-butiléster de metilo y 100 ml de solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Rendimiento: 8,1 g (93 % d. t.)

CG/MS [procedimiento 9]:  $R_t = 4,79$  min; MS:  $m/z = 272$  (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 48.1B**

(4-([terc-Butil(dimetil)silil]oxi)ciclohexil)metanol (mezcla *trans/cis*)

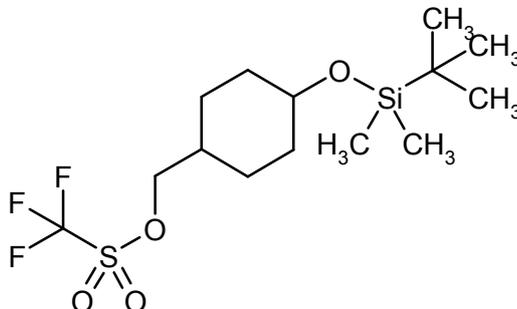


A una solución de 50 ml (100 mmol) de hidruro de litio aluminio (2M en THF) se adicionaron gota a gota a 0 °C 8,1 g (29,7 mmol) de metiléster del ácido 4-([terc-butil(di-metil)silil]oxi)ciclohexancarboxílico (mezcla *trans/cis*) como solución en 50 ml de THF. Se continuó agitando durante 1 h a 0 °C y 2 h a TA. A continuación, la reacción se mezcló sucesivamente con 3,8 ml de agua, 3,8 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio (15 %) y 11,4 ml de agua y el precipitado se eliminó por filtración. La fase orgánica se lavó con 50 ml de solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Rendimiento: 7,00 g (92 % d. t.)

CG/MS [procedimiento 9]:  $R_t = 4,74$  min; MS:  $m/z = 244$  (M)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 48.1C**

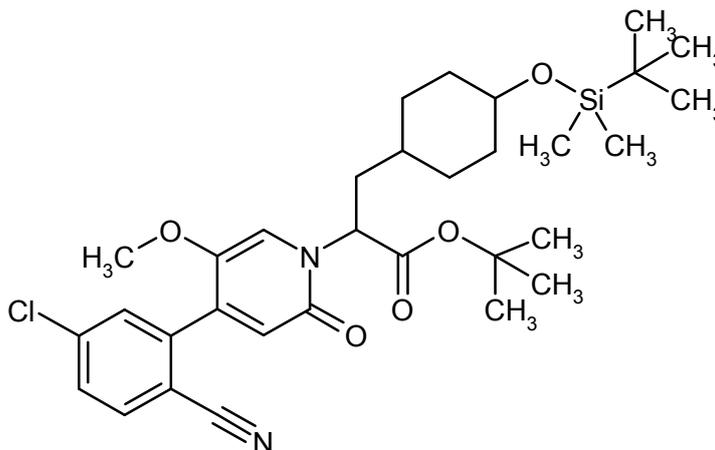
(4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)metil-trifluorometansulfonato (mezcla *trans/cis*)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 1,00 g (4,09 mmol) de (4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)metanol (mezcla *trans/cis*) en 25 ml de diclorometano con 715  $\mu$ l (6,14 mmol) de lutidina y 1,04 ml (6,14 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso. Rendimiento: 1,47 g (91 % d. t.)

**Ejemplo 48.1D**

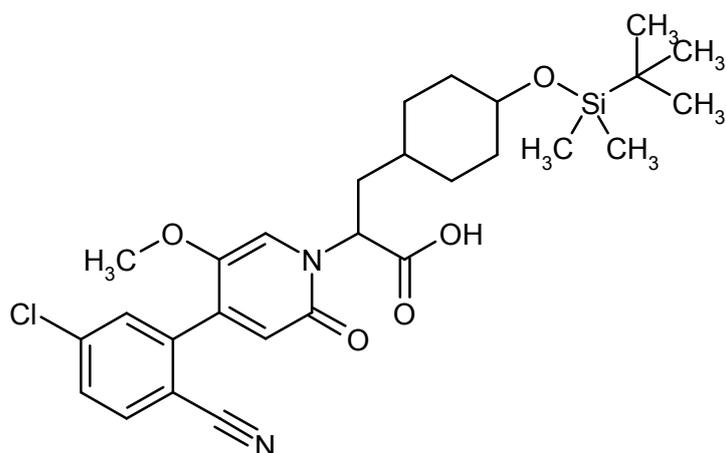
- 10 *tert*-Butiléster del ácido 3-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (mezcla de dos diaestereómeros racémicos)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 500 mg (1,26 mmol) de *tert*-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético, 712 mg (1,89 mmol) de (4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)metiltrifluorometansulfonato (mezcla *trans/cis*) y 1,39 ml (1,39 mmol) de amida de bis(trimetilsilil)-litio (1M en THF) en 10 ml de THF. Después de purificación por cromatografía en columnas (cartucho de sílice de 120 g, caudal: 85 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético) se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 479 mg (63 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,56/1,59$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 601$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 48.1E**

Ácido 3-(4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (mezcla de dos diaestereómeros racémicos)



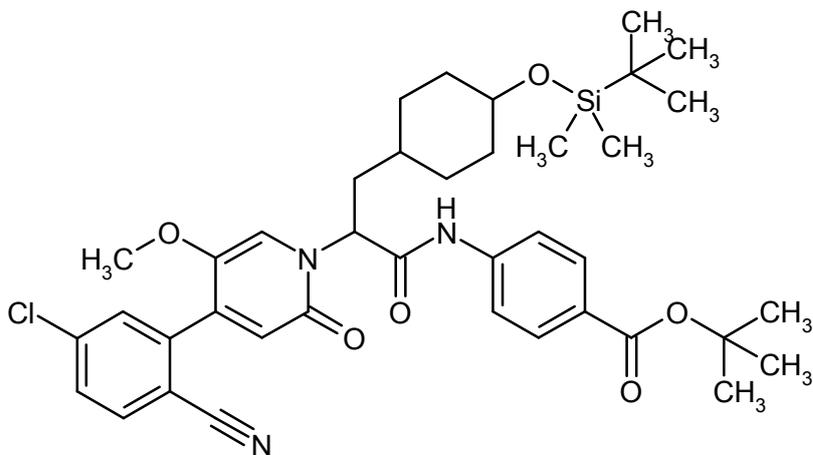
5

De acuerdo con el procedimiento general 6B se hicieron reaccionar 479 mg (797  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 3-(4-[[*tert-butil*(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (mezcla de dos diaestereómeros racémicos) con 4 ml de solución acuosa de hidróxido de litio (1*N*) y se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 400 mg (80 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,36/1,39$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 545$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 48.1F**

terc-Butiléster del ácido 4-({3-(4-[[*tert-butil*(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)benzoico (mezcla de dos diaestereómeros racémicos)



10

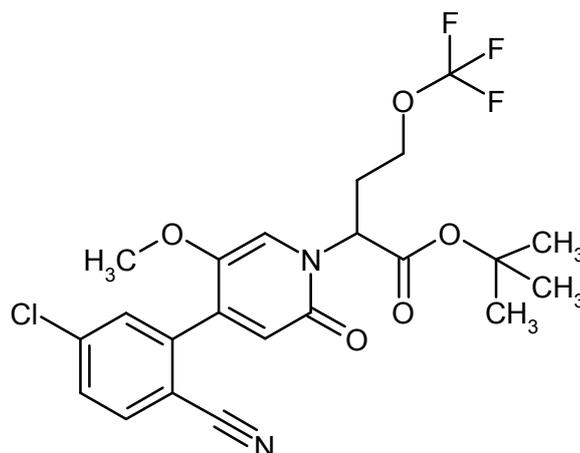
De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 400 mg (734  $\mu$ mol) de ácido 3-(4-[[*tert-butil*(dimetil)silil]oxi]ciclohexil)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (mezcla de dos diaestereómeros racémicos), 142 mg (734  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico, 104 mg (734  $\mu$ mol) de oxima y 114  $\mu$ l (734  $\mu$ mol) de DIC en 7,3 ml de dimetilformamida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de 40 g, 40 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 341 mg (64 % d. t.)

15

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,61/1,64$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 720$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 49.1A**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-(trifluorometoxi)-butanoico (racemato)



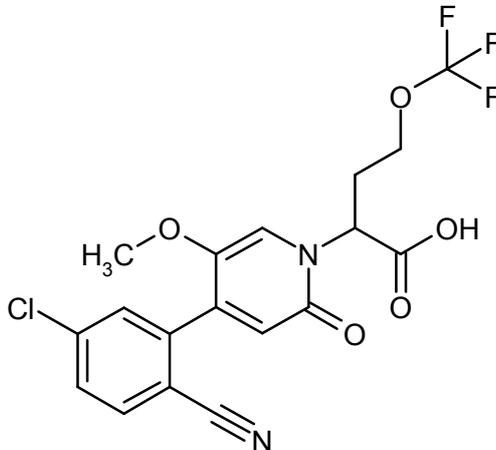
De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 500 mg (1,29 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético, 495 mg (1,89 mmol) de 2-(trifluorometoxi)etiltrifluorometansulfonato y 1,39 ml (1,39 mmol) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) en 10 ml de THF. Después de purificación por cromatografía en columnas (cartucho de sílice de 24 g, caudal: 35 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético) se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 386 mg (62 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,18$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 487$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59-2,51 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

#### **Ejemplo 49.1B**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoico (racemato)



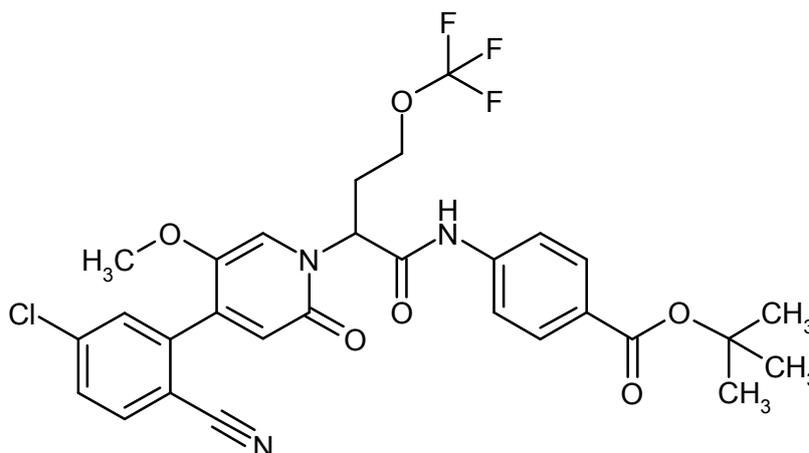
De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 384 mg (789  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoico (racemato) en 7,9 ml de diclorometano con 2,28 ml (29,6 mmol) de TFA. Rendimiento: 330 mg (96 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,94$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 431$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,2 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,18 (dd, 1H), 4,22-4,15 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,62-2,51 (m, 2H).

#### **Ejemplo 49.1C**

terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butano-il}amino)benzoico (racemato)

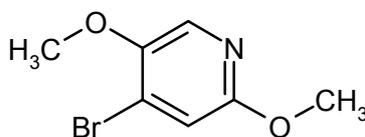


De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 330 mg (766  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoico (racemato), 148 mg (766  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico, 109 mg (766  $\mu$ mol) de oxima y 120  $\mu$ l (766  $\mu$ mol) de DIC en 7,7 ml de dimetilformamida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de 40 g, 40 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 329 mg (64 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,27$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 606$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,77-7,71 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,81 (dd, 1H), 4,20-4,14 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,68-2,60 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

#### 10 **Ejemplo 50.1A**

4-Bromo-2,5-dimetoxipiridina

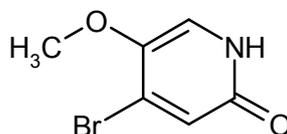


Una mezcla de 2,25 g (12,05 mmol) de ácido 2,5-dimetoxipiridin-4-ilborónico y 4,04 g (18,08 mmol, 1,5 eq.) bromuro de cobre(II) en 48 ml de metanol/agua (1:1) se irradió 60 min a 100 °C en el microondas. Después de enfriar se filtró el precipitado, se lavó con agua, a continuación se agitó en 600 ml de metanol 1 h a 65 °C y se filtró. El residuo se disolvió en diclorometano, esta solución se lavó con una solución diluida de amoníaco, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío y se secó. Rendimiento: 1,71 g (65 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 3]:  $R_t = 2,12$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 218$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 20 **Ejemplo 50.1B**

4-Bromo-5-metoxipiridin-2(1H)-ona

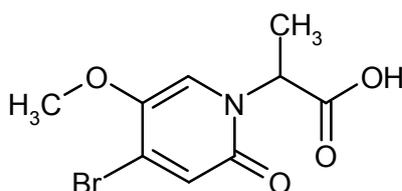


Una solución de 1,94 g (8,81 mmol) de 4-bromo-2,5-dimetoxipiridina en 80 ml de dimetilformamida se mezcló con 2,82 g (176 mmol, 20 eq.) de bromohidrato de piridinio, se agitó 3 h a 100 °C y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se mezcló agitando con 50 ml de agua, se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El filtrado se extrajo dos veces con diclorometano/metanol (10:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío y se secaron. Rendimiento: 771 mg (43 % d. t.) y 465 mg (88 % de pureza, 23 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 3]:  $R_t = 1,38$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 204$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 30 **Ejemplo 50.1C**

Ácido 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoico (racemato)



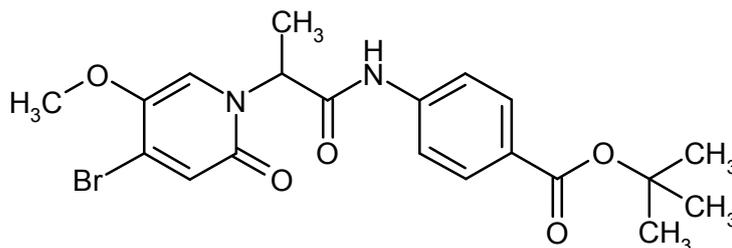
Una suspensión de 1,76 g (10,3 mmol, 2,0 eq.) di-terc-butilato de magnesio, 1,24 g (5,15 mmol) de 4-bromo-5-metoxipiridin-2(1*H*)-ona y 607 mg (5,41 mmol, 1,05 eq.) de terc-butilato de potasio en 30 ml de tetrahidrofurano se mezcló bajo argón 10 min se agitó a TA. La mezcla de reacción se enfrió en un baño con hielo y se mezcló con 695  $\mu$ l (7,72 mmol, 1,5 eq.) de ácido 2-bromopropiónico (racemato). A continuación, la mezcla de reacción en primer lugar se continuó agitando 2,5 h a TA y después durante la noche a 50 °C, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (6N) y se diluyó mediante la adición de etiléster de ácido acético/agua. Se filtró el precipitado que se formaba y se secó al vacío. Rendimiento: 205 mg (14 % d. t.)

Después de la separación de fases del filtrado, se extrajo la fase acuosa con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto a continuación se hizo reaccionar tal como se describió antes con 1,05 g (6,18 mmol) de di-terc-butilato de magnesio, 376 mg (3,35 mmol) de terc-butilato de potasio y 371  $\mu$ l (4,12 mmol) de ácido 2-bromopropiónico (racemato) en 30 ml de tetrahidrofurano y se procesó de modo análogo, pudiendo aislarse otro precipitado. Rendimiento: 571 mg (39 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,57$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 276$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 50.1D**

terc-Butiléster del ácido 4-[[2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanoil]amino]benzoico (racemato)

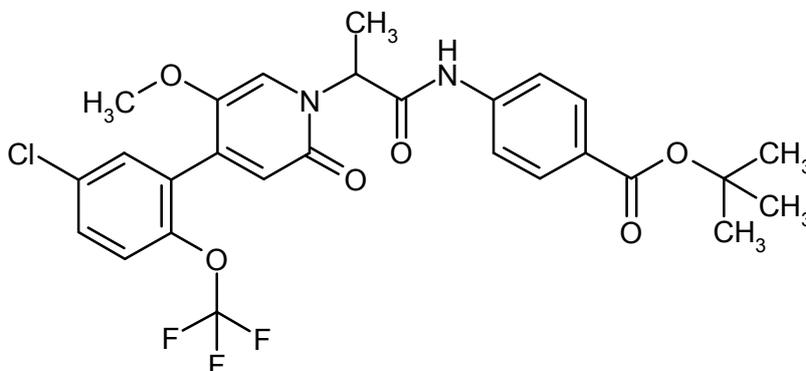


De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 571 mg (2,01 mmol) de ácido 2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanoico (racemato) con 426 mg (2,21 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 562 mg (61 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,10$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 451$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 50.1E**

terc-Butiléster del ácido 4-[[2-(4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanoil]amino]benzoico (racemato)



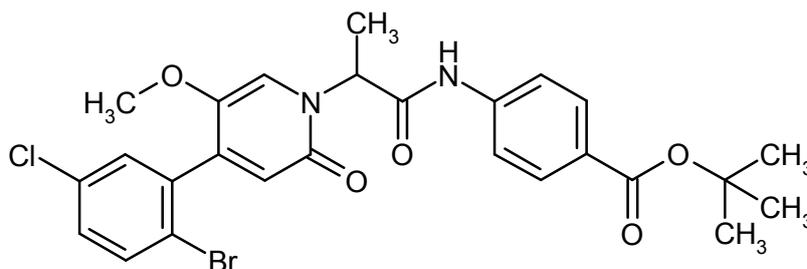
125 mg (0,28 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[[2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanoil]amino]benzoico (racemato), 80 mg (0,33 mmol, 1,2 eq.) ácido 5-cloro-2-trifluorometoxifenilborónico, 115 mg (0,83 mmol, 3,0 eq.) carbonato de potasio y 23 mg (0,03 mmol, 0,1 eq.) cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoadducto se suspendieron bajo argón (en un matraz calentado) en 5,0 ml de dioxano y se agitaron

durante la noche en un baño de aceite ya precalentado a 110 °C. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el residuo se lavó nuevamente con dioxano. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se mezcló agitando con agua, se filtró, se lavó otra vez con agua y se secó al vacío. Rendimiento: 155 mg (83 % de pureza, 82 % d.Th.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,34$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 567$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 50.2A**

terc-Butiléster del ácido 4-((2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino)-benzoico (racemato)

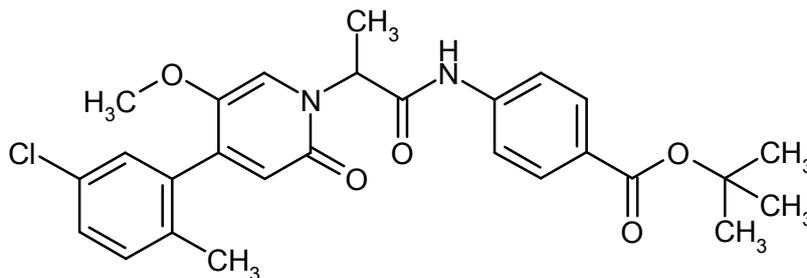


10 113 mg (0,25 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[[2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino]-benzoico (racemato), 70 mg (0,30 mmol, 1,2 eq.) de ácido 2-bromo-5-clorofenilborónico, 103 mg (0,74 mmol, 3,0 eq.) de carbonato de potasio y 20 mg (0,03 mmol, 0,1 eq.) de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoaducto se suspendieron bajo argón (en un matraz calentado) en 5,0 ml de dioxano y se agitaron durante la noche en un baño de aceite ya precalentado a 110 °C. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el residuo se lavó nuevamente con dioxano. A la mezcla de reacción se añadió otros 10 mg (0,01 mmol, 0,05 eq.) cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoaducto y 29 mg (0,12 mmol, 0,5 eq.) de ácido 2-bromo-5-clorofenilborónico, se agitó otra noche a 110 °C y a continuación se filtró sobre celite. El residuo se lavó nuevamente con dioxano. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se mezcló agitando con agua, se filtró, se lavó otra vez con agua, se secó al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50, ciclohexano/ etiléster de ácido acético-gradiente). Rendimiento: 72 mg (73 % de pureza, 38 % d.Th.)

20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,27$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 561$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 50.3A**

terc-Butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-metilfenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino)-benzoico (racemato)

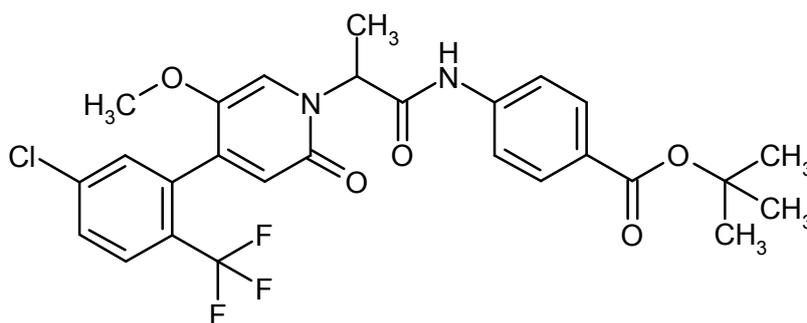


25 92 mg (0,20 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[[2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino]-benzoico (racemato), 41 mg (0,24 mmol, 1,2 eq.) ácido 5-cloro-2-metilfenilborónico, 84 mg (0,61 mmol, 3,0 eq.) carbonato de potasio y 16 mg (0,02 mmol, 0,1 eq.) cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoaducto se suspendieron bajo argón (en un matraz calentado) en 5,0 ml de dioxano y se agitaron durante la noche en un baño de aceite ya precalentado a 110 °C. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el residuo se lavó nuevamente con dioxano. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se mezcló agitando con agua, se filtró, se lavó otra vez con agua y se secó al vacío. Rendimiento: 105 mg (91 % de pureza, 95 % d.Th.)

30 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,26$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 497$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 50.4A**

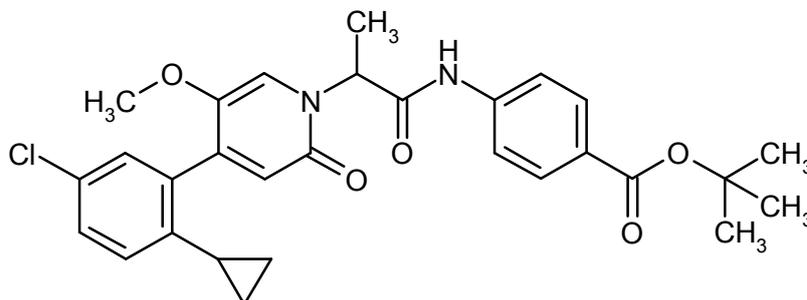
terc-Butiléster del ácido 4-((2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino)-benzoico (racemato)



113 mg (0,25 mmol) de *tert*-butiléster del ácido 4-([2-(4-bromo-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanoil]amino)-benzoico (racemato), 67 mg (0,30 mmol, 1,2 eq.) ácido 5-cloro-2-trifluorometilfenilborónico, 103 mg (0,74 mmol, 3,0 eq.) carbonato de potasio y 20 mg (0,03 mmol, 0,1 eq.) cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoaducto se suspendieron bajo argón (en un matraz calentado) en 5,0 ml de dioxano y se agitaron durante la noche en un baño de aceite ya precalentado a 110 °C. A la mezcla de reacción se añadió otros 10 mg (0,01 mmol, 0,05 eq.) de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoaducto y 22 mg (0,10 mmol, 0,4 eq.) de ácido 5-cloro-2-trifluorometilfenilborónico, se agitó otros 20 h a 110 °C y a continuación se filtró sobre celite. El residuo se lavó nuevamente con dioxano. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se mezcló agitando con agua, se filtró, se lavó otra vez con agua y se secó al vacío. Rendimiento: 145 mg (84 % de pureza, 89 % d.Th.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,26$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 551$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 50.5A**

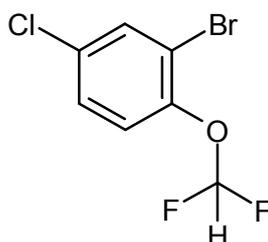
15 *tert*-Butiléster del ácido 4-([2-[4-(5-cloro-2-ciclopropilfenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil]amino)-benzoico (racemato)



125 mg (0,27 mmol) de *tert*-butiléster del ácido 4-([2-(4-(5-cloro-2-ciclopropilfenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il)propanoil]amino)-benzoico (racemato), 92 mg (0,33 mmol, 1,2 eq.) 2-(5-cloro-2-ciclopropilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan, 114 mg (0,82 mmol, 3,0 eq.) carbonato de potasio y 22 mg (0,03 mmol, 0,1 eq.) cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoaducto se suspendieron bajo argón (en un matraz calentado) en 5,0 ml de dioxano y se agitaron durante la noche en un baño de aceite ya precalentado a 110 °C. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el residuo se lavó con dioxano. Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se mezcló agitando con agua, se filtró, se lavó otra vez con agua, se secó al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 114 mg (79 % d.Th.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,30$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 523$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 51.1A**

2-Bromo-4-clorofenil-difluorometiléter



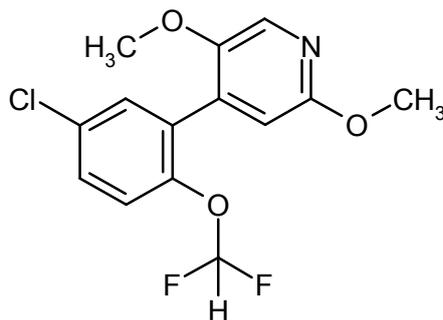
Una solución de 3,5 g (16,9 mmol) de 2-bromo-4-clorofenol en 36 ml de acetonitrilo se mezcló con 36 ml de solución acuosa de hidróxido de potasio (6M), se enfrió en un baño de hielo y se mezcló agitando vigorosamente gota a gota con 6,5 ml (26,9 mmol, 1,6 eq.) de difluorometiltrifluorometansulfonato [*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1-5; *Journal of Fluorine Chemistry* **2009**, *130*, 667-670]. La mezcla de reacción se agitó 5 min y se diluyó con 200 ml de agua. La fase acuosa se extrajo dos veces en cada caso con 150 ml de dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, se concentraron al vacío y se secaron. La fase acuosa se extrajo nuevamente con dietiléter. La fase orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró, se concentró al vacío y se secó. Rendimiento de ambos residuos combinados: 3,4 g (80 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 9]:  $R_t = 3,51$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 256$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,91 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,30 (t, 1H).

### **Ejemplo 51.1B**

4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2,5-dimetoxipiridina



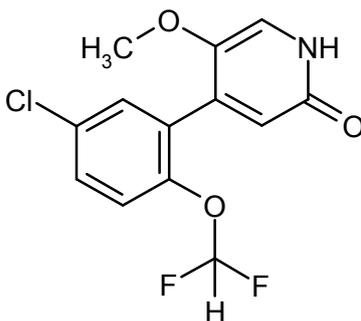
De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 417 mg (2,19 mmol, 1,2 eq.) ácido 2,5-dimetoxipiridin-4-ilborónico con 494 mg (1,82 mmol) de 2-bromo-4-clorofenil-difluorometiléter en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoadducto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (KP-SiL, éter de petróleo/ etiléter de ácido acético 15-20 %). Rendimiento: 170 mg (90 % de pureza, 27 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,16$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 316$  (M+H)<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,96 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

### **Ejemplo 51.1C**

4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona

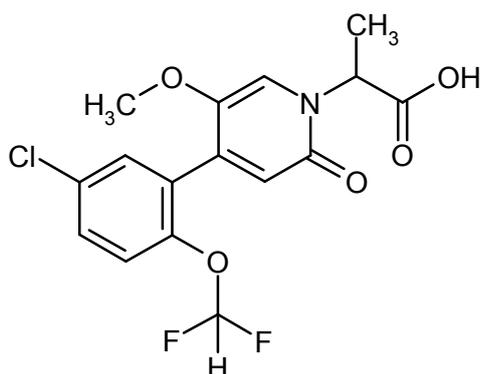


25 De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 170 mg (90 % de pureza, 0,49 mmol) de 4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2,5-dimetoxipiridina con bromohidrato de piridino. Rendimiento: 127 mg (87 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,84$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 302$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 51.1D**

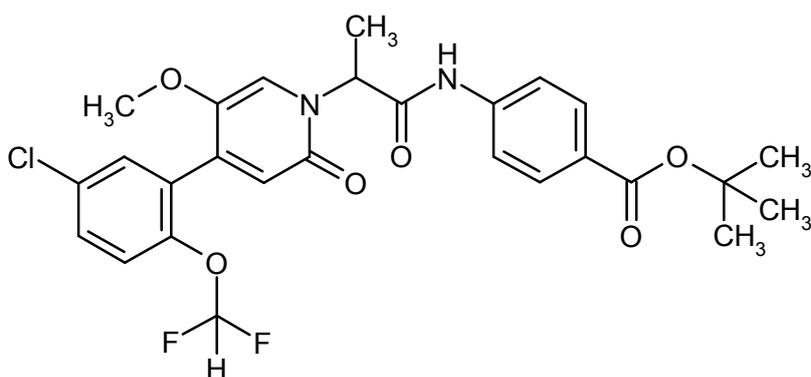
Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-propanoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 127 mg (0,42 mmol) de 4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxipiridin-2(1*H*)-ona con 1,5 eq. de ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 90 °C. Rendimiento: 220 mg de producto en bruto, que se hizo reaccionar en el próximo paso sin otra purificación.

### 5 **Ejemplo 51.1E**

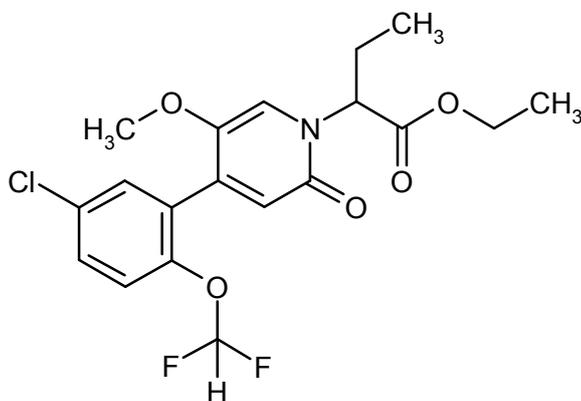
terc-Butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoilo)-amino]benzoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 220 mg de producto en bruto de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con 89 mg (0,46 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 48 mg (21 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,26$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 549$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,70 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,58 (q, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,71 (d, 3H), 1,54 (s, 9H).

### 15 **Ejemplo 51.2A**

Etiléster de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato)

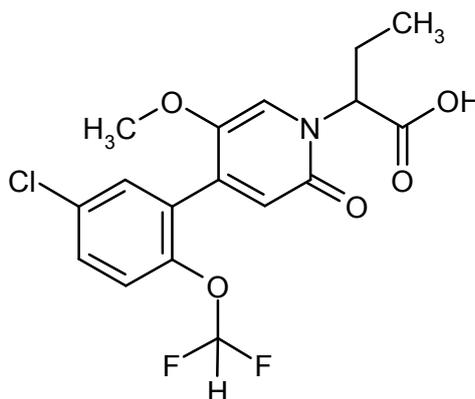


Una solución de 618 mg (2,03 mmol) de 4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxipiridin-2(1*H*)-ona en 25 ml de tetrahidrofurano se mezcló bajo argón a TA con 105 mg (2,64 mmol, 1,3 eq.) hidruro de sodio (al 60 % en aceite

mineral), se agitó 60 min a TA, a continuación gota a gota con 871 mg (2,64 mmol, 1,3 eq.) de etiléster de ácido 2-  
 5 {{{(trifluorometil)-sulfonil}oxi)butanoico (racemato) [J. Castells *et al. Tetrahedron*, **1994**, *50*, 13765-13774] y se agitó 1  
 h a TA. La mezcla de reacción se mezcló con otros 38 mg (0,96 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite  
 mineral), se agitó 5 min a TA, gota a gota con otros 871 mg (2,64 mmol, 1,3 eq.) de metiléster del ácido 2-  
 10 {{{(trifluorometil)sulfonil}oxi)butanoico (racemato), se agitó 15 min a TA y a continuación se desactivó con agua.  
 Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con etiléster de ácido acético. Las fases  
 orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio),  
 se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50, gradiente  
 de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 415 mg (48 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,08$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 416$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 51.2B

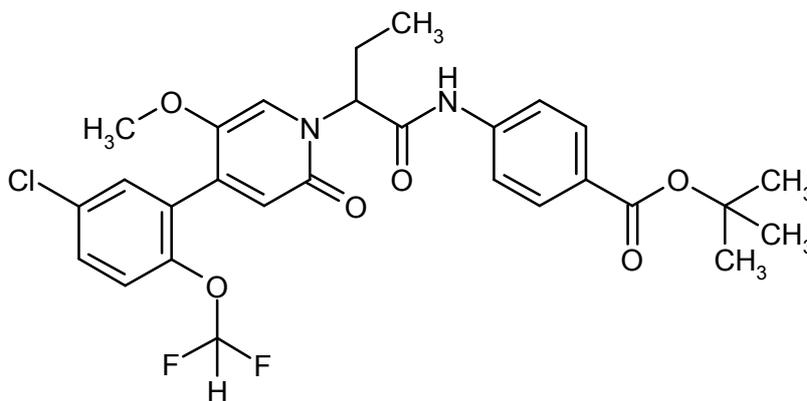
Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il}-butanoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 6B se saponificaron 415 mg (0,97 mmol) de etiléster del ácido 2-{4-[5-  
 15 cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento:  
 348 mg (93 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,91$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 388$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,96 (s ancho, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,12  
 (t, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,20-2,06 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

### Ejemplo 51.2C

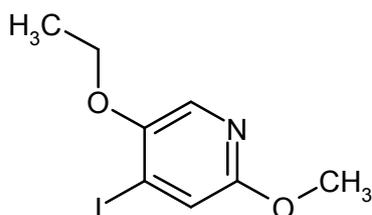
terc-Butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il}butanoil)-  
 amino]benzoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 116 mg (0,30 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-  
 25 (difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il}butanoico (racemato) con 64 mg (0,33 mmol, 1,1 eq.) de terc-  
 butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 127 mg (75 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,32$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 563$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 52.1A

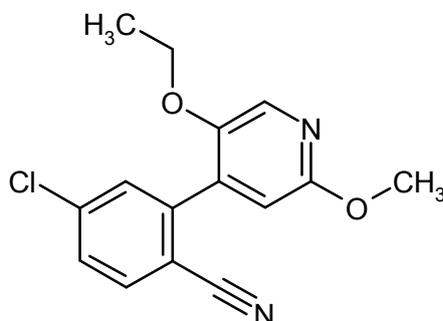
5-Etoxi-4-yodo-2-metoxipiridina



- Una solución de 405 mg (1,5 mmol) de 4-yodo-6-metoxipiridin-3-ol en 10 ml de acetona se mezcló a 0 °C con 304 mg (1,95 mmol, 1,3 eq.) de yodoetano y 415 mg (3,0 mmol, 2,0 eq.) de carbonato de potasio, se agitó durante la noche a 80 °C y se concentró al vacío. El residuo se mezcló agitando con agua, se filtró y se secó al vacío.
- 5 Rendimiento: 322 mg (93 % de pureza, 72 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 280$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 52.1B**

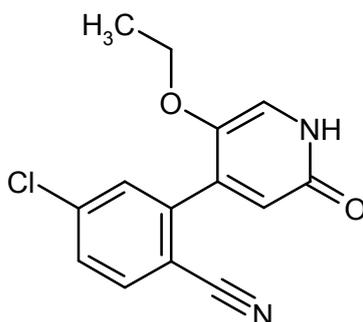
4-cloro-2-(5-etoxi-2-metoxipiridin-4-il)benzonitrilo



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 322 mg (93 % de pureza, 1,07 mmol) de 5-etoxi-4-yodo-2-metoxipiridina con 234 mg (1,29 mmol, 1,2 eq.) de ácido 5-cloro-2-cianofenilborónico en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoadducto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 135 mg (41 % d. t.)
- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,15$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 289$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 52.1C**

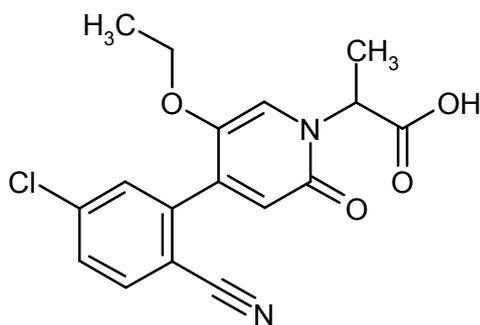
4-cloro-2-(5-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 135 mg (0,44 mmol) de 4-cloro-2-(5-etoxi-2-metoxipiridin-4-il)benzonitrilo con bromohidrato de piridinio. Rendimiento: 134 mg (76 % de pureza, 83 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,81$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 275$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 52.1D**

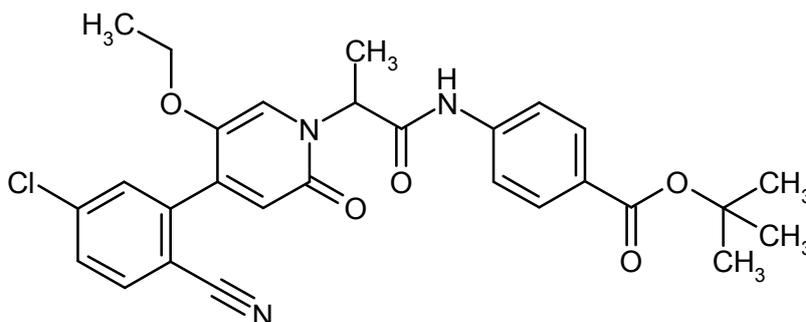
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-etoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato)



5 De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 134 mg (0,37 mmol) de 4-cloro-2-(5-etoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo con 1,5 eq. de ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 50 °C. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reposil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 89 mg (86 % de pureza, 60 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,87$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 347$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 52.1E

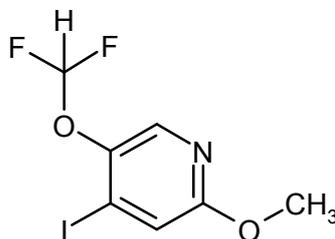
terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-etoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato)



10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 89 mg (86 % de pureza, 0,22 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-etoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) con 47 mg (0,24 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 32 mg (89 % de pureza, 25 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 3]:  $R_t = 2,77$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>.

### 15 Ejemplo 53.1A

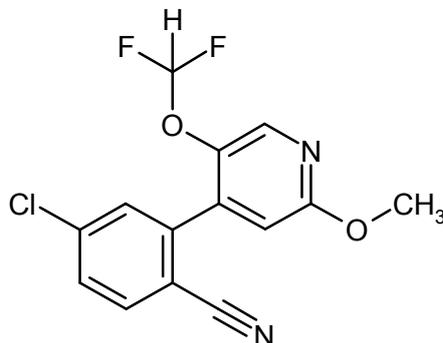
5-(Difluorometoxi)-4-yodo-2-metoxipiridin



20 Una solución de 600 mg (93 % de pureza, 2,22 mmol) de 4-yodo-6-metoxipiridin-3-ol en 4,8 ml de acetonitrilo se mezcló con 4,8 ml de solución acuosa de hidróxido de potasio (6M), se enfrió en un baño helado y bajo fuerte agitación se mezcló con 863  $\mu$ l (75 % de pureza, 3,56 mmol, 1,6 eq.) de difluorometiltrifluorometansulfonato [*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1-5; *Journal of Fluorine Chemistry* **2009**, 130, 667-670]. La mezcla de reacción se agitó 2 min y se diluyó con 33 ml de agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con je 40 ml de dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, se concentraron al vacío y se secaron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (IR-50SI, éter de petróleo/etiléter de ácido acético 12-20 %).  
25 Rendimiento: 407 mg (90 % de pureza, 55 % d.Th.)  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,1 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 3,84 (s, 3H).

**Ejemplo 53.1B**

4-cloro-2-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]benzonitrilo



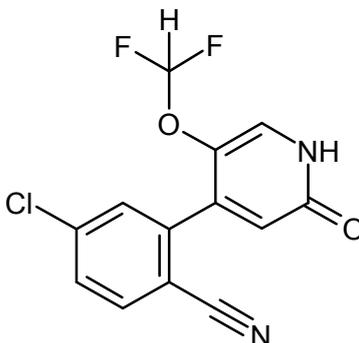
De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 460 mg (90 % de pureza, 1,38 mmol) de 5-(difluorometoxi)-4-yodo-2-metoxipiridina con 299 mg (1,65 mmol, 1,2 eq.) de ácido 5-cloro-2-cianofenilborónico en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoaducto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (IR-50SI, éter de petróleo/etiléster de ácido acético 10-15 %). Rendimiento: 230 mg (80 % de pureza, 43 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,12$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 311$  (M+H)<sup>+</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,26 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 3,91 (s, 3H).

**Ejemplo 53.1C**

4-cloro-2-[5-(difluorometoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]benzonitril



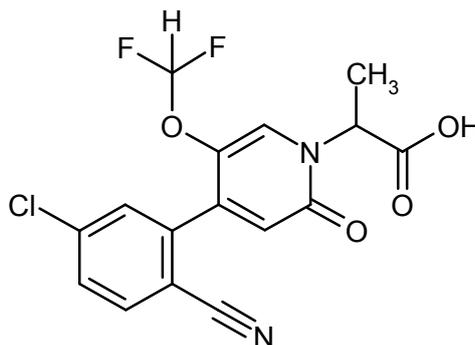
De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 230 mg (80 % de pureza, 0,59 mmol) de 4-cloro-2-[5-(difluorometoxi)-2-metoxipiridin-4-il]benzonitrilo con bromhidrato de piridinio. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (IR-50SI, diclorometano/metanol 3-25 %). Rendimiento: 167 mg (95 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,79$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 297$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,88 (s ancho, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80-7,65 (m, 3H), 6,87 (t, 1H), 6,56 (s, 1H).

**Ejemplo 53.1D**

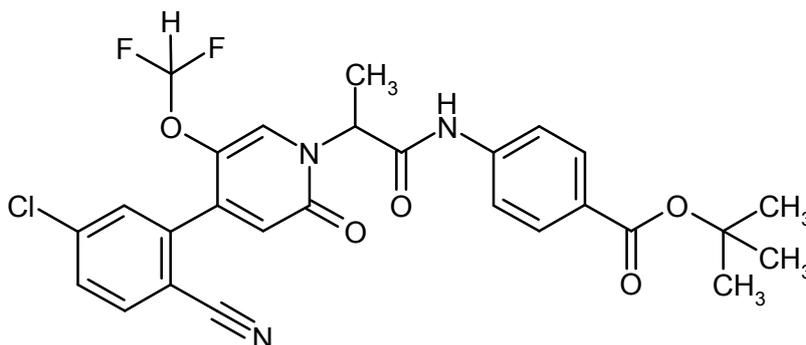
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-(difluorometoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-propanoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 163 mg (0,55 mmol) de 4-cloro-2-[5-(difluorometoxi)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il]benzonitrilo con 2,0 eq. di-terc-butilato de magnesio, 1,05 eq. de terc-butilato de potasio y 1,5 eq. de ácido 2-bromopropoico (racemato) a 45 °C y se procesó. Debido a la reacción incompleta, el producto en bruto a continuación se hizo reaccionar nuevamente tal como se describió antes con 1,2 eq. de di-terc-butilato de magnesio, 0,65 eq. de terc-butilato de potasio y 0,8 eq. de ácido 2-bromopropiónico (racemato) en 3,5 ml de tetrahidrofurano y se procesó de modo análogo. Rendimiento: 270 mg (63 % de pureza, 84 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,86$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 369$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 53.1E**

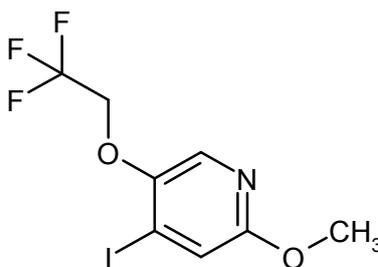
- 10 terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-(difluorometoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoilo}amino)-benzoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 270 mg (63 % de pureza, 0,46 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-(difluorometoxi)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) con 98 mg (0,51 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 100 mg (40 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,23$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 544$  (M+H)<sup>+</sup>
- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,82-7,69 (m, 4H), 6,89 (t, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,56 (q, 1H), 1,72 (d, 3H), 1,54 (s, 9H).

**Ejemplo 54.1A**

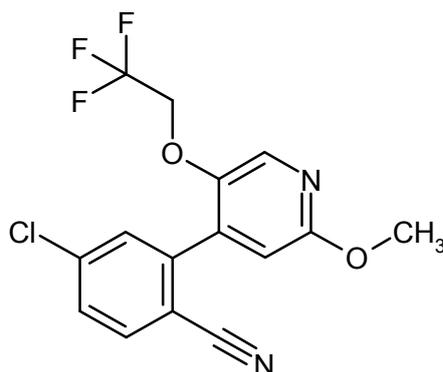
- 20 4-yodo-2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoretoxi)piridina



- Una solución de 455 mg (93 % de pureza, 1,7 mmol) de 4-yodo-6-metoxipiridin-3-ol en 10 ml de dimetilformamida y 0,4 ml de acetonitrilo se mezcló con 466 mg (3,4 mmol, 2,0 eq.) carbonato de potasio y 567 mg (2,5 mmol, 1,5 eq.) 2,2,2-trifluoroetiltrifluorometansulfonato y se irradió 30 min a 150 °C en el microondas. A la mezcla de reacción se añadió otros 393 mg (1,7 mmol, 1,0 eq.) de 2,2,2-trifluoroetiltrifluorometansulfonato y se irradió nuevamente 30 min a 150 °C en el microondas. Después de la adición de agua/etiléster de ácido acético y la separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, se concentraron al vacío y se secaron. Rendimiento: 500 mg (94 % de pureza, 94 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,11$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 334$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 54.1B**

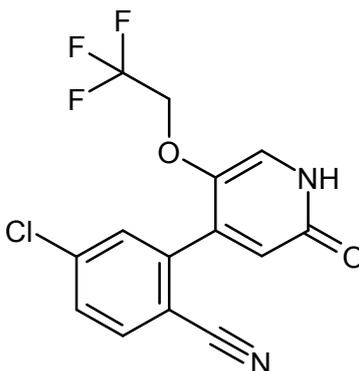
4-cloro-2-[2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-4-il]benzonitrilo



- De acuerdo con el procedimiento general 2A se hicieron reaccionar 500 mg (94 % de pureza, 1,41 mmol) de 4-yodo-2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina con 282 mg (1,55 mmol, 1,1 eq.) ácido 5-cloro-2-cianofenilborónico en presencia de cloruro de [1,1-bis-(difenilfosfina)-ferroceno]-paladio(II)-diclorometano-monoaducto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 168 mg (33 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,16$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 343$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 54.1C**

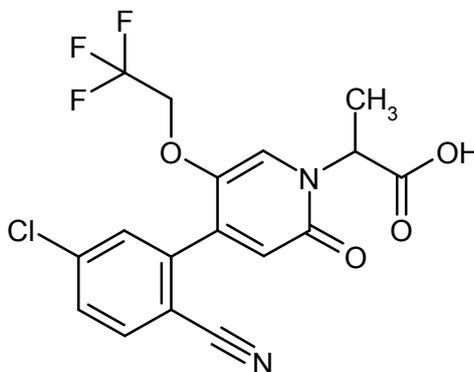
4-cloro-2-[2-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-dihidropiridin-4-il]benzonitrilo



- De acuerdo con el procedimiento general 3A se hicieron reaccionar 168 mg (0,47 mmol) de 4-cloro-2-[2-metoxi-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-4-il]benzonitrilo con bromohidrato de piridinio. Rendimiento: 112 mg (92 % de pureza, 67 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,87$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 329$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 54.1D**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-1(2H)-il]propanoico (racemato)

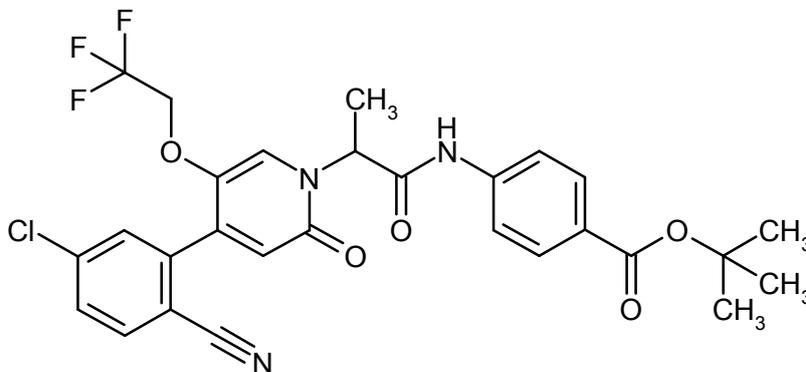


- De acuerdo con el procedimiento general 4A se hicieron reaccionar 140 mg (87 % de pureza, 0,37 mmol) de 4-cloro-2-[2-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,2-dihidropiridin-4-il]benzonitrilo con 2,0 eq. di-terc-butilato de magnesio, 1,05 eq. de terc-butilato de potasio y 1,5 eq. de ácido 2-bromopropanoico (racemato) a 50 °C y tras el procesamiento acuoso se

usó sin más purificación en el próximo paso. Rendimiento: 214 mg (73 % de pureza, cuant.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,91$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 401$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 54.1E

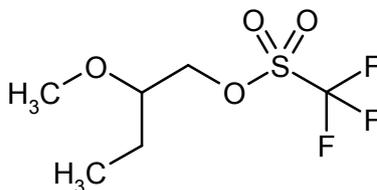
- 5 terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxo-5-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-1(2*H*)-il]propanoil}-amino)benzoico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 214 mg (73 % de pureza, 0,39 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxo-5-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) con 83 mg (0,43 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 113 mg (70 % de pureza, 35 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,23$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 576$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 55.1A

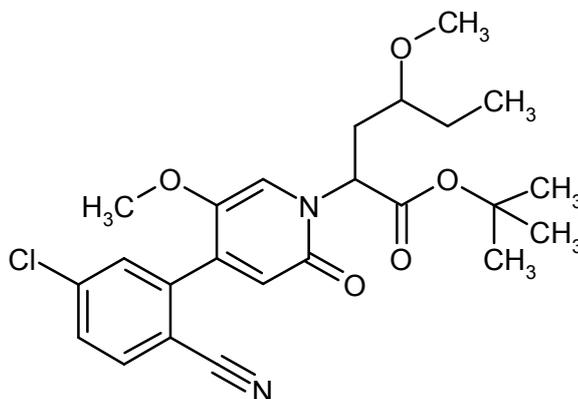
2-Metoxibutil-trifluorometansulfonato (racemato)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 1,0 g (9,6 mmol) de 2-metoxibutanol con 1,78 ml (10,6 mmol, 1,1 eq.) anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de 1,47 ml (10,6 mmol, 1,1 eq.) trietilamina. El producto en bruto se transformó en el próximo paso sin otra purificación.  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,51 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,44-3,39 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

#### Ejemplo 55.1B

- 20 terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxihexanoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 1,00 g (2,67 mmol) de terc-butiléster del ácido

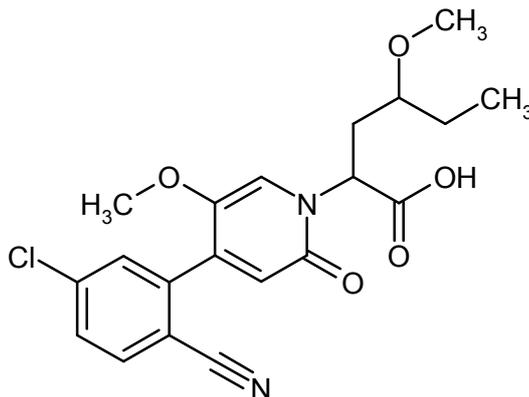
[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético en presencia de 2,94 ml (2,94 mmol, 1,1 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en tetrahidrofurano) con 945 mg (4,00 mmol, 1,5 eq.) 2-metoxibutil-trifluorometansulfonato (racemato). Rendimiento: 669 mg (54 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,15$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 461$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,98 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,44/7,40 (2x s, 1H), 6,49/6,48 (2x s, 1H), 5,24-5,17 (m, 1H), 3,64 (2x s, 3H), 3,19/3,16 (2x s, 3H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,45-2,28 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,57-1,38 (m, 2H), 1,41 (2x s, 9H), 0,84/0,80 (2x t, 3H).

### Ejemplo 55.1C

- 10 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxihexanoico (mezcla de diastereómeros racémicos)

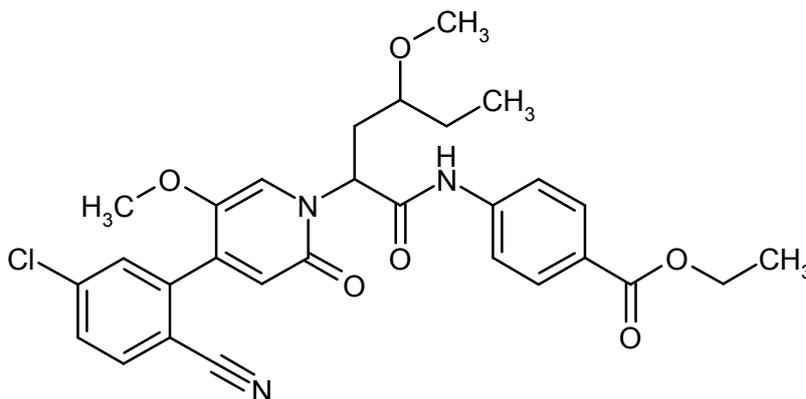


De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 668 mg (1,45 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxihexanoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con ácido trifluoroacético. Rendimiento: 623 mg (94 % de pureza, cuant.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,89$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 405$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,0 (s ancho, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,50/7,44 (2x s, 1H), 6,48/6,47 (2x s, 1H), 5,28-5,20 (m, 1H), 3,64 (2x s, 3H), 3,16/3,15 (2x s, 3H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,48-2,28 (m, 1H), 2,24-2,06 (m, 1H), 1,55-1,41 (m, 2H), 0,83/0,79 (2x t, 3H).

### Ejemplo 55.1D

- 20 Etiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxihexanoil}amino)-benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



- 25 De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 620 mg (1,53 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxihexanoico (mezcla de diastereómeros racémicos), 253 mg (1,53 mmol) de etiléster de ácido 4-aminobenzoico, 218 mg (1,53 mmol) de oxima y 239  $\mu$ l (1,53 mmol) de DIC en 15,3 ml de dimetilformamida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (120 g cartucho, 85 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 634 mg (70 % d. t.)

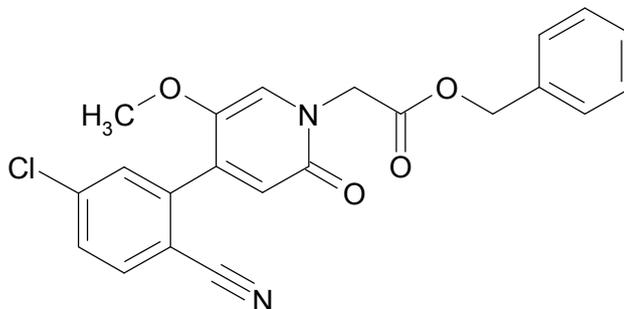
CL/EM [procedimiento 2]: diastereómero 1:  $R_t = 3,75$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>; diastereómero 2:  $R_t = 3,81$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 30 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,8 (2x s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,59/7,51 (2x s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,87-5,80 (m, 1H), 4,31/4,29 (2x q, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,19/3,13

(2x s, 3H), 3,08-2,88 (2x m, 1H), 2,44-2,17 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 2H), 1,31/1,28 (2x t, 3H), 0,86/0,85 (2x t, 3H).

### Ejemplo 56.1A

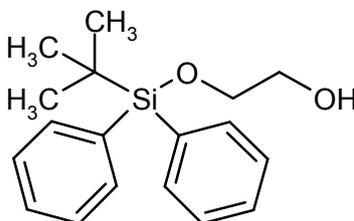
Benciléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético



- 5 Una solución de 4,00 g (15,3 mmol) de 4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo y 2,92 ml (18,4 mmol) de benciléster del ácido bromoacético en 53,3 ml de dimetilformamida se mezcló con 3,18 g (23,0 mmol) de carbonato de potasio y a continuación se agitó durante 45 min a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y la reacción se finalizó mediante la adición de 530 ml de agua y 10,0 g (236 mmol) de cloruro de litio. Se extrajo tres veces con 200 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 50 ml de diclorometano, se aplicó sobre tierra diatomea y se purificó mediante cromatografía flash (120 g cartucho, 80 ml/min, gradiente etiléster de ácido acético/ciclohexano). Rendimiento: 3,90 g (61 % d. t.)
- 10 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,02$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 409$  (M+H)<sup>+</sup>
- 15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,00 (d, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 5H), 6,54 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).

### Ejemplo 57.1A

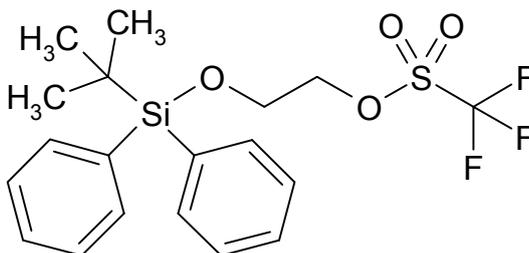
2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etanol



- 20 A una solución de 10,1 ml (182 mmol) de 1,2-Ethandiol y 2,97 g (43,7 mmol) de Imidazol en 12 ml de tetrahidrofurano se adicionaron gota a gota 10,0 g (36,4 mmol) de cloro-*terc*.-butil(difenil)silano disuelto en 88 ml de tetrahidrofurano durante un período de 6 h y a continuación durante la noche se continuó agitando a TA. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de sílice de 340 g, 100 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 8,34 g (76 % d. t.)
- 25 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,57$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 323$  (M+Na)<sup>+</sup>
- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,66-7,62 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 6H), 4,64 (t, 1H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,54-3,49 (m, 2H), 0,99 (s, 9H).

### Ejemplo 57.1B

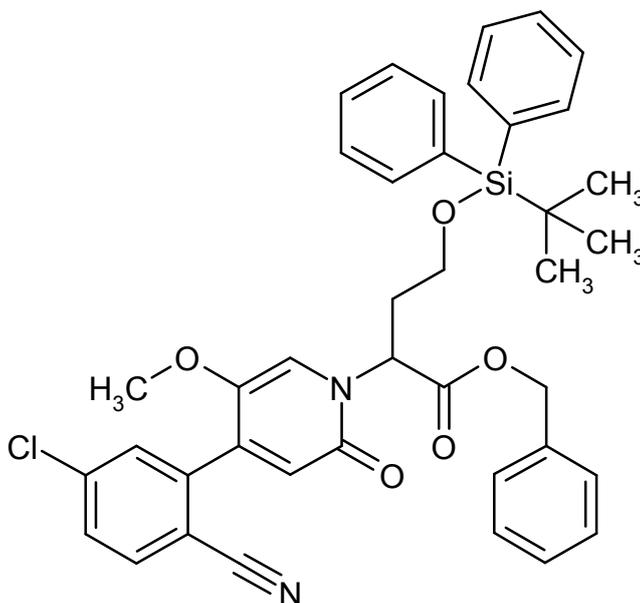
2-[[terc-Butil(difenil)silil]oxi]etil-trifluorometansulfonato



- 5 A 924  $\mu\text{l}$  (5,49 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en 5 ml de diclorometano se adicionó gota a gota a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  una solución de 1,50 g (4,99 mmol) de 2-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]etanol y 765  $\mu\text{l}$  (5,49 mmol) de trietilamina en 5 ml de diclorometano, de modo que la temperatura interna no excedía  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . Se continuó agitando 15 min a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se calentó espontáneamente a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de *tert*-butiléter de metilo y se lavó tres veces con 25 ml de una mezcla de solución saturada acuosa de cloruro de sodio y solución saturada acuosa de cloruro de amonio (3:1), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  y  $\geq 100$  mbar de presión. Rendimiento: 2,08 g (71 % d. t.)  
 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7,66-7,62 (m, 4H), 7,52-7,44 (m, 6H), 4,45-4,41 (m, 2H), 3,89-3,85 (m, 2H), 1,03 (s, 9H).

#### 10 **Ejemplo 57.1C**

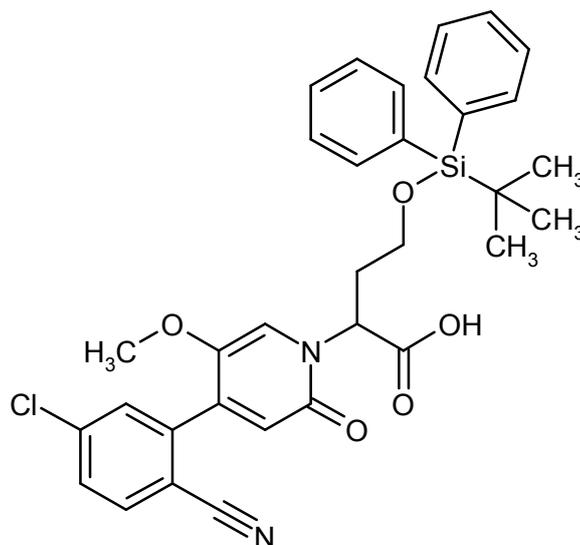
Benciléster del ácido 4-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 1,00 g (2,45 mmol) de benciléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético en presencia de 2,69 ml (2,69 mmol, 1,1 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1 M en tetrahidrofurano ) con 1,59 g (3,67 mmol, 1,5 eq.) 2-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]etil-trifluorometansulfonato. Rendimiento: 708 mg (40 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,55$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 691$  (M+H)<sup>+</sup>  
 20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8,00 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,62-7,56 (m, 5H), 7,47-7,29 (m, 12H), 6,56 (s, 1H), 5,51 (dd, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,52-2,40 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).

#### **Ejemplo 57.1D**

Ácido 4-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato)

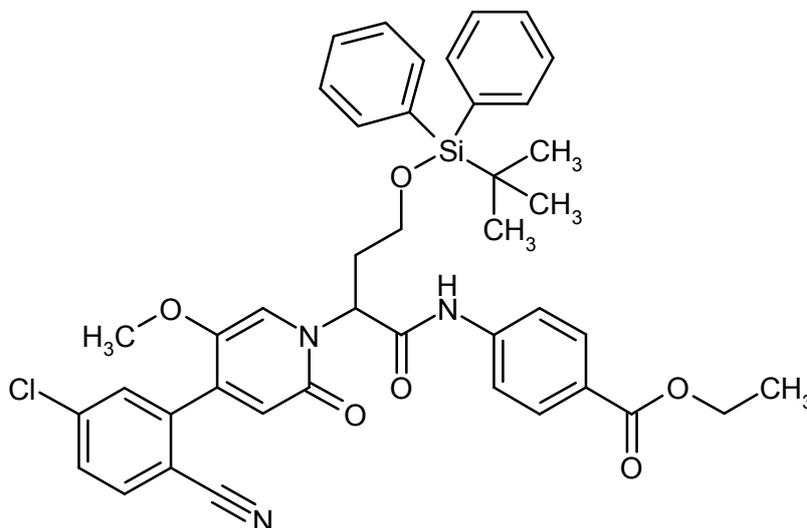


605 mg (875  $\mu$ mol) de benciléster del ácido 4-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato) se disolvieron en 6 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 2,2 ml (2,2 mmol, 2,5 eq.) de solución acuosa de hidróxido de sodio (1,0 M). Se continuó agitando 1 h a TA y a continuación se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso (1N). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con 25 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso. Rendimiento: 568 mg (93 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,39$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 601$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 10 **Ejemplo 57.1E**

Etiléster del ácido 4-[[4-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil]amino]benzoico (racemato)



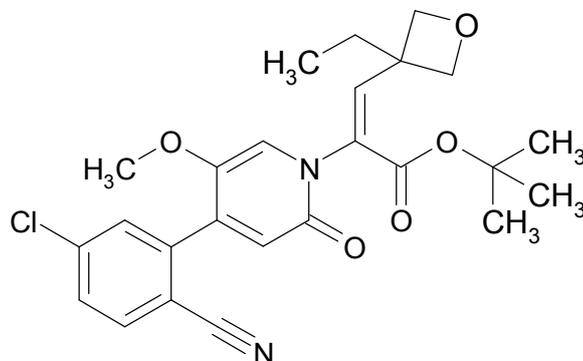
De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 565 mg (940  $\mu$ mol) de ácido 4-[[*tert*-butil(difenil)silil]oxi]-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato), 155 mg (940  $\mu$ mol) de etiléster de ácido 4-aminobenzoico, 134 mg (940  $\mu$ mol) de oxima y 146  $\mu$ l (940  $\mu$ mol) de DIC en 19 ml de dimetilformamida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (120 g cartucho, 85 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 268 mg (38 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,54$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 748$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,74 (dd, 1H), 7,63-7,57 (m, 5H), 7,48 (s, 1H), 7,46-7,36 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 5,87 (dd, 1H), 4,29 (q, 2H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,52-2,48 (m, 2H, bajo resonancia de disolvente), 1,32 (t, 3H), 0,94 (s, 9H).

**Ejemplo 58.1A**

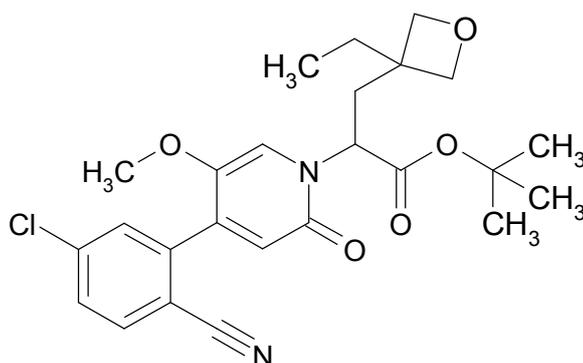
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(3-etiloxetan-3-il)prop-2-eno (mezcla de isómeros)



- 5 Una solución de 300 mg (800  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético en 8 ml de dimetilformamida se mezcló sucesivamente con 38,4 mg (1,60 mmol, 2 eq., 60 % en aceite mineral) hidruro de sodio y 457 mg (4,00 mmol) de 3-etiloxetan-3-carbaldehído en 1 ml de dimetilformamida. Después de 15 min a TA se detuvo la reacción mediante adición de 10 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y la mezcla de reacción a continuación se extrajo tres veces con 20 ml de etiléster de ácido acético. Las
- 10 fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (24 g cartucho, 35 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 320 mg (82 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,06$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 471$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 8,00 (d, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,69/3,60 (2x s, 3H), 2,10-2,04/1,94-1,86 (2x q, 2H), 1,44-1,40 (2x s, 9H), 0,99/0,95 (2x t, 3H).
- 15

**Ejemplo 58.1B**

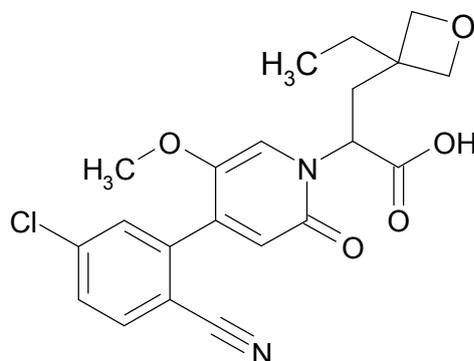
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(3-etiloxetan-3-il)propanoico (racemato)



- 20 302 mg (641  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(3-etiloxetan-3-il)prop-2-eno (mezcla de isómeros) se mezclaron a TA con 20 ml de una solución de reacción "Hot Stryker's" [B. A. Baker *et al. Org. Lett.* **2008**, *10*, 289-292]. La mezcla de reacción se agitó 1,5 h a TA y a continuación se mezcló con 20 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Después de la separación de
- 25 fases, la fase acuosa se extrajo tres veces con 25 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de sílice de 120 g, 85 ml/min, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 275 mg (91 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,11$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 473$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,98 (d, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,22-5,13 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,65 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,83 (t, 3H).
- 30

**Ejemplo 58.1C**

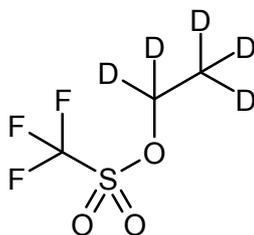
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(3-etiloxetan-3-il)propanoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 6B se hicieron reaccionar 275 mg (599  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(3-etiloxetan-3-il)propanoico (racemato) con 3 ml de solución acuosa de hidróxido de litio (1N) y se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 193 mg (76 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,82$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 417$  (M+H)<sup>+</sup>  
 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,1 (s ancho, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,25-5,13 (m, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 1,84-1,73 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

**Ejemplo 59.1A**

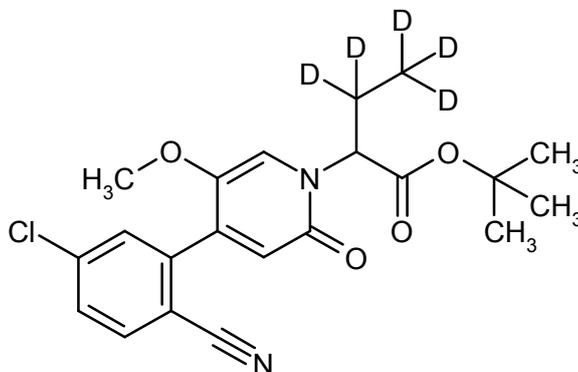
1,1,2,2,2-Pentadeuteroetil-trifluorometansulfonato



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 1,0 g (19,57 mmol) de 1,1,2,2,2-pentadeuteroetanol con 3,48 ml (20,55 mmol, 1,05 eq.) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de 2,51 ml (21,53 mmol, 1,1 eq.) de 2,6-dimetilpiridina. El producto en bruto se transformó en el próximo paso sin otra purificación.

**Ejemplo 59.1B**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il](3,3,4,4,4-pentadeutero)-butanoico (racemato)



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 250 mg (0,67 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético en presencia de 0,80 ml (0,80 mmol, 1,2 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 183 mg (1,00 mmol, 1,5 eq.) 1,1,2,2,2-pentadeuteroetil-trifluorometansulfonato.

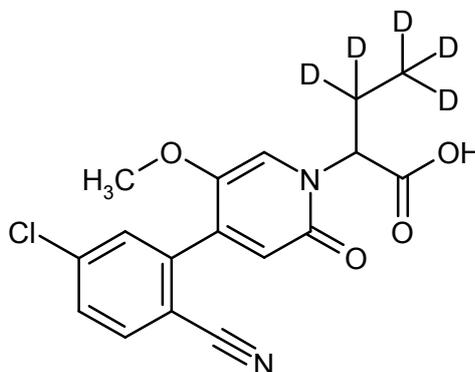
Rendimiento: 206 mg (94 % de pureza, 71 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,37$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 352$  (M+H-COO-*terc.*-butil)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

### 5 **Ejemplo 59.1C**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il](3,3,4,4,4-pentadeutero)-butanoico (racemato)



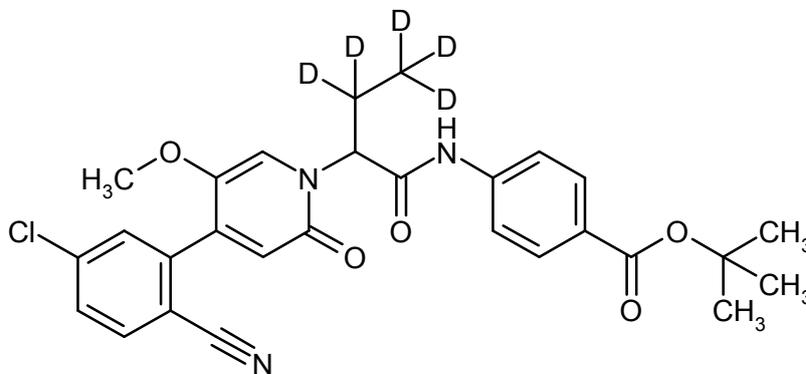
De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 206 mg (94 % de pureza, 0,48 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il](3,3,4,4,4-pentadeutero)butanoico (racemato) con TFA.

10 Rendimiento: 208 mg (71 % de pureza, 88 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,81$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 352$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 59.1D**

terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il](3,3,4,4,4-pentadeutero)-butanoil}amino)benzoico (racemato)



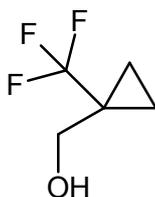
15

De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 208 mg (71 % de pureza, 0,42 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il](3,3,4,4,4-pentadeutero)butanoico (racemato) con 89 mg (0,46 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 79 mg (91 % de pureza, 33 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,21$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 527$  (M+H)<sup>+</sup>.

### 20 **Ejemplo 60.1A**

[1-(trifluorometil)ciclopropil]metanol

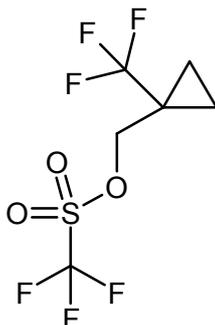


A 0 °C se adicionaron lentamente gota a gota 26,7 ml (26,7 mmol) de hidruro de Di-*iso*-butilaluminio (1M en diclorometan) a una solución de 1,89 g (10,7 mmol) de metiléster del ácido 1-(trifluorometil)ciclopropan-carboxílico

5 en 10 ml de diclorometano. A continuación se continuó agitando durante 2 h a 0 °C y después se finalizó la reacción mediante la adición de 10 ml de metanol. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de solución acuosa al 20 % de tartrato de sodio/ potasio y 30 ml de solución tampón acuosa (pH 7) y durante la noche se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto fue equivalente al compuesto del título. Rendimiento: 0,96 g (64 % d. t.)  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3,74 (d, 2H), 1,65 (t, 1H), 1,06-1,02 (m, 2H), 0,81-0,76 (m, 2H).

### Ejemplo 60.1B

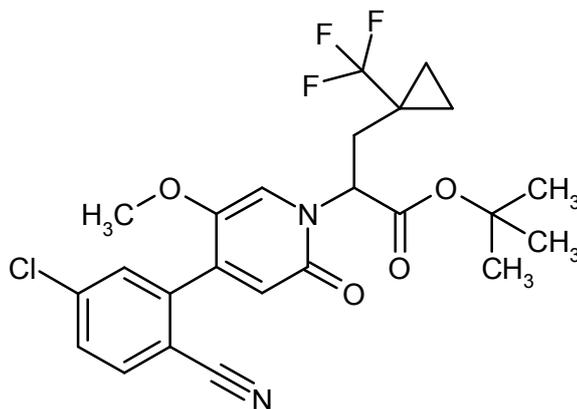
[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil-trifluorometansulfonato



10 A 569 μl (3,36 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en 1,5 ml de diclorometano se adicionó gota a gota a -78 °C una solución de 428 mg (3,06 mmol) de [1-(trifluorometil)ciclopropil]metanol y 468 μl (3,36 mmol) de trietilamina en 1,5 ml de diclorometano, de modo que la temperatura interna no excedía -50 °C. Se continuó agitando 30 min a -78 °C y se calentó espontáneamente a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de terc.-butiléter de metilo, se lavó tres veces con 20 ml de una mezcla de cloruro de sodio acuoso saturado/1N ácido clorhídrico (3:1), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a 25 °C y ≥100 mbar de presión. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso. Rendimiento: 701 mg (84 % d. t.)

### Ejemplo 60.1C

20 terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)-ciclopropil]-propanoico (racemato)

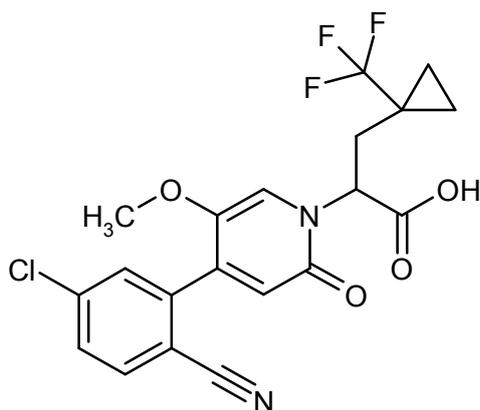


25 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 500 mg (1,33 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético, 701 mg (2,58 mmol) de [1-(trifluorometil)-ciclopropil]metil-trifluorometansulfonato y 1,73 ml (1,73 mmol) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) en 13 ml de THF. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente etiléster de ácido acético-ciclohexano, cartucho de sílice de 40 g, 40 ml/min caudal) y se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 295 mg (45 % d. t.)

30 CL/EM [procedimiento 1]: R<sub>t</sub> = 1,20 min; EM (ESIpos): m/z = 497 (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,19-5,11 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,68 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,95-0,74 (m, 3H), 0,56-0,49 (m, 1H).

### Ejemplo 60.1D

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)-ciclopropil]-propanoico (racemato)

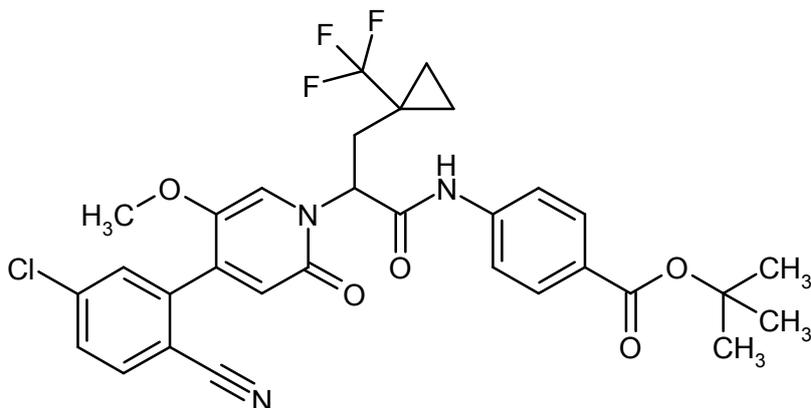


De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 295 mg (594  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-propanoico (racemato) en 6 ml de diclorometano con 915  $\mu$ l (11,9 mmol) de TFA. Rendimiento: 258 mg (92 % de pureza, 91 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 0,96 min; EM (ESIneg):  $m/z$  = 439 (M-H)<sup>-</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,2 (s ancho, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,23-5,14 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,71 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 0,92-0,81 (m, 2H), 0,78-0,71 (m, 1H), 0,54-0,46 (m, 1H).

#### **Ejemplo 60.1E**

- 10 terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoilo}amino)benzoico (racemato)

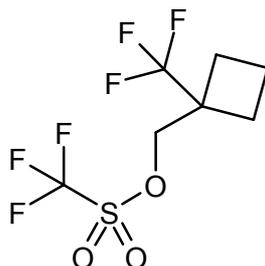


De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 188 mg (426  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-propanoico (racemato), 82,4 mg (426  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico, 6,1 mg (43  $\mu$ mol) de oxima y 66  $\mu$ l (0,43 mmol) de DIC en 4 ml de dimetilformamida. Después de la HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico-gradiente (0 hasta 3 min 10 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)] se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 157 mg (59 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,35 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 616 (M+H)<sup>+</sup>,  
 20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,8 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,78-7,71 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,86-5,80 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,60-2,47 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 0,97-0,80 (m, 4H).

#### **Ejemplo 61.1A**

[1-(trifluorometil)ciclobutil]metiltrifluorometansulfonato

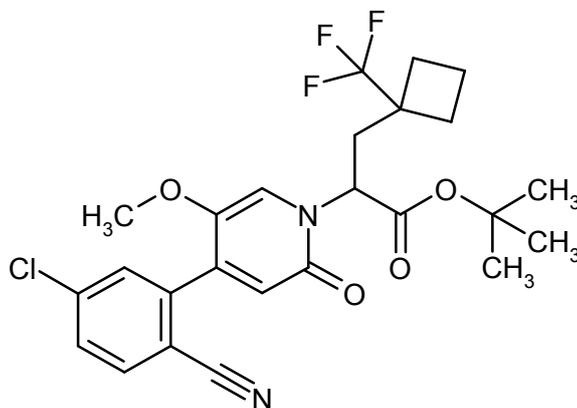


5 De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 330 mg (2,03 mmol) de [1-(trifluorometil)-ciclobutil]metanol con 0,38 ml (2,24 mmol, 1,1 eq.) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de 312  $\mu$ l (2,24 mmol, 1,1 eq.) de trietilamina. El producto en bruto se transformó en el próximo paso sin otra purificación.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,56 (s, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,11-1,89 (m, 4H).

### Ejemplo 61.1B

terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)ciclobutil]-propanoico (racemato)

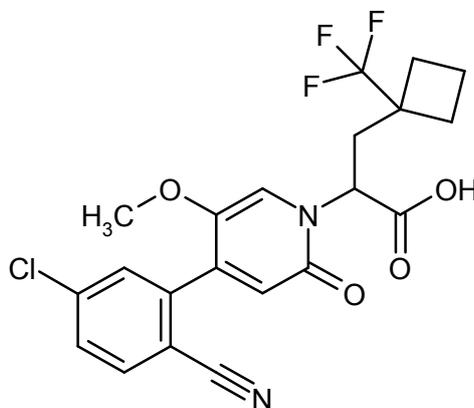


10 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 383 mg (1,02 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético en presencia de 1,23 ml (1,23 mmol, 1,2 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 780 mg (60 % de pureza, 1,64 mmol, 1,6 eq.) [1-(trifluorometil)ciclobutil]metiltrifluorometansulfonato. Rendimiento: 119 mg (91 % de pureza, 21 % d. t.)

15 CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t$  = 1,54 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 455 ( $M+H-COO\text{-}terc\text{-}butilo$ ) $^+$ .

### Ejemplo 61.1C

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)ciclo-butil]propanoico (racemato)

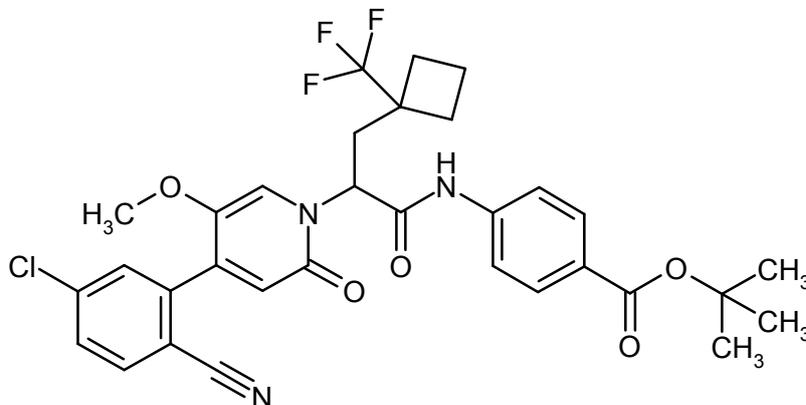


20 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 119 mg (91 % de pureza, 0,21 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)ciclobutil]propanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 91 mg (69 % de pureza, 65 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,01$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 455$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 61.1D**

terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)-ciclobutil]propanoil}amino)benzoico (racemato)

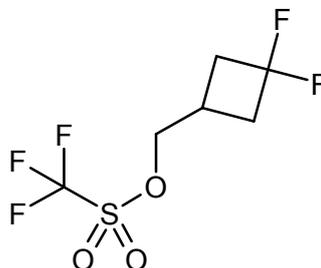


5

De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 90 mg (69 % de pureza, 0,14 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)ciclo-butil]propanoico (racemato) con 29 mg (0,15 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 58 mg (67 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,65$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 628$  (M-H)<sup>-</sup>.

### **Ejemplo 62.1A**

(3,3-difluorociclobutil)metiltrifluorometansulfonato

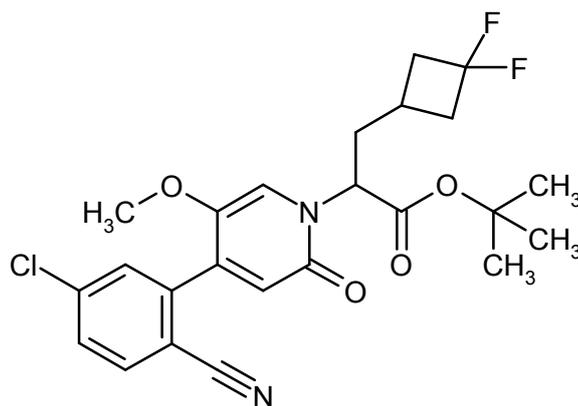


15

De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 500 mg (4,09 mmol) de (3,3-difluorociclobutil)metanol con 0,76 ml (4,50 mmol, 1,1 eq.) anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de 628  $\mu$ l (4,50 mmol, 1,1 eq.) trietilamina. El producto en bruto se transformó en el próximo paso sin otra purificación.  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,33 (d, 2H), 2,76-2,61 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 2H).

### **Ejemplo 62.1B**

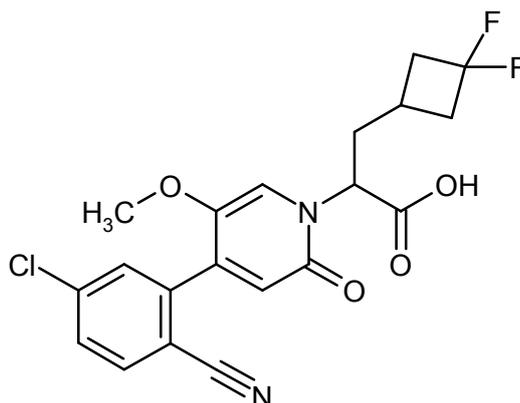
terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(3,3-difluorociclobutil)-propanoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 600 mg (1,60 mmol) de *tert*-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético en presencia de 1,92 ml (1,92 mmol, 1,2 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 1162 mg (70 % de pureza, 3,20 mmol, 2,0 eq.) (3,3-difluorociclobutil)metiltrifluorometansulfonato. Rendimiento: 417 mg (52 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,44$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H-COO-*tert*-butil)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 62.1C**

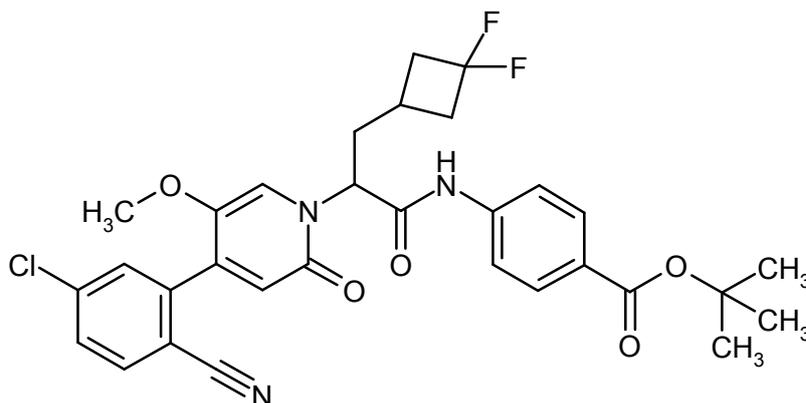
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(3,3-difluorociclobutil)propanoico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 184 mg (0,37 mmol) de *tert*-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(3,3-difluorociclobutil)propanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 200 mg (88 % de pureza, cuant.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,93$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 423$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 62.1D**

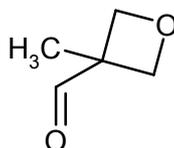
- 15 *tert*-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(3,3-difluorociclobutil)propanoil}amino)benzoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 200 mg (88 % de pureza, 0,42 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metilpropanoico (racemato) con 89 mg (0,46 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 175 mg (70 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,26$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 598$  (M+H)<sup>+</sup>.

### 5 **Ejemplo 63.1A**

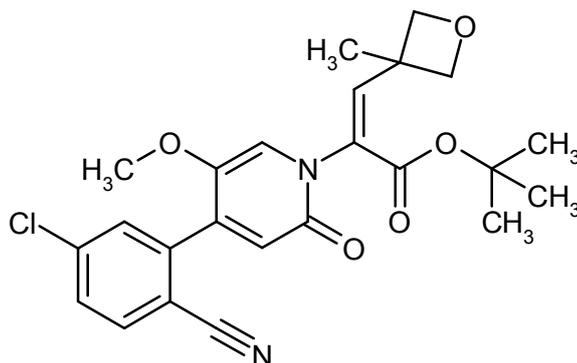
3-metiloxetan-3-carbaldehído



Se dispusieron 6,75 g (31,3 mmol) de piridinoclorocromato en 100 ml de diclorometano y se mezcló a temperatura ambiente con una solución de 2,00 g (19,6 mmol) de (3-metiloxetan-3-il)metanol en 20 ml de diclorometano. A continuación se adicionaron 7 g de Celite® y se continuó agitando 4 h a temperatura ambiente. Se aspiró sobre gel de sílice y el disolvente se eliminó bajo presión reducida a temperatura ambiente. El producto en bruto se usó sin más purificación en el próximo paso. Rendimiento: 1,55 g (79 % d. t.)  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 9,95 (s, 1H), 4,89 (d, 2H), 4,51 (d, 2H), 1,48 (s, 3H).

### **Ejemplo 63.1B**

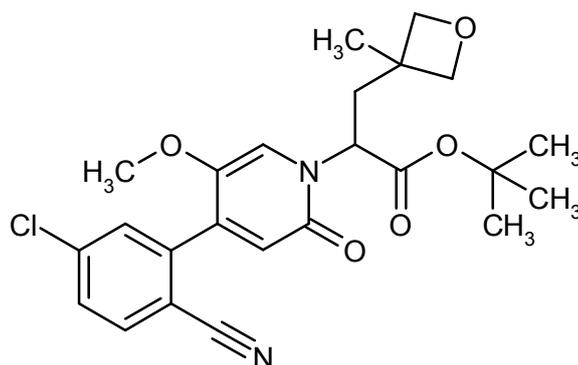
15 terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(3-metiloxetan-3-il)prop-2-eno (mezcla de isómeros)



Una solución de 300 mg (800  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético en 9 ml de dimetilformamida se mezcló sucesivamente con 64,0 mg (1,60 mmol, 60 % en aceite mineral) hidruro de sodio y 200 mg (2,00 mmol) de 3-metiloxetan-3-carbaldehído en 1 ml de dimetilformamida. Después de 15 min a temperatura ambiente se detuvo la reacción mediante adición de solución saturada acuosa de cloruro de amonio beendét y la mezcla de reacción a continuación se extrajo tres veces con 20 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de sílice de 24 g, 35 ml/min caudal, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 356 mg (96 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,03$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 457$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 63.1C**

terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(3-metiloxetan-3-il)propanoico (racemato)

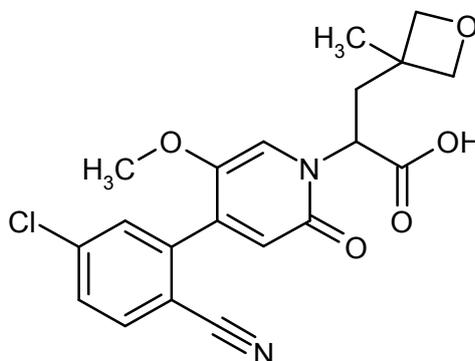


350 mg (766  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(3-metiloxetan-3-il)prop-2-eno (mezcla de isómeros) se mezclaron a temperatura ambiente con 20 ml de una solución de reacción "Hot Stryker's" [B. A. Baker *et al. Org. Lett.* **2008**, *10*, 289-292]. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se mezcló con solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo tres veces con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (cartucho de sílice de 40 g, 40 ml/min caudal, gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 345 mg (97 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,03$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 459$  (M+H)<sup>+</sup>, RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,98 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,25-5,18 (m, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,67 (dd, 1H), 2,31 (dd, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,35 (s, 3H).

#### **Ejemplo 63.1D**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(3-metiloxetan-3-il)propanoico (racemato)

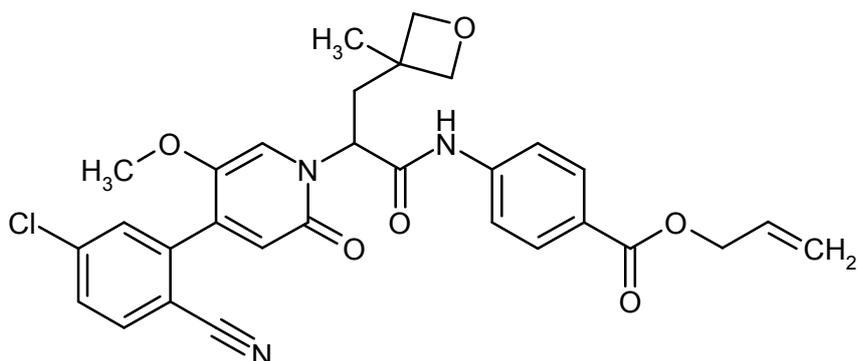


340 mg (741  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(3-metiloxetan-3-il)propanoico (racemato) se disolvieron en 5 ml de tetrahidrofurano, 2,5 ml de etanol y 2,5 ml de agua y se mezclaron con 3,7 ml (3,7 mmol, 5 eq.) de solución acuosa de hidróxido de litio (1M). Se continuó agitando durante 7 h a temperatura ambiente y a continuación se diluyó 20 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y 30 ml de etiléster de ácido acético y con ácido clorhídrico acuoso (1N) se ajustó a pH 4-5. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con 10 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso. Rendimiento: 275 mg (95 % de pureza, 88 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,78$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 401$  (M-H)<sup>-</sup>, RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,2 (s ancho, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,31-5,22 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,71 (dd, 1H), 2,33 (dd, 1H), 1,35 (s, 3H).

#### **Ejemplo 63.1E**

Aliléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(3-metiloxetan-3-il)propanoicil}amino)benzoico (racemato)



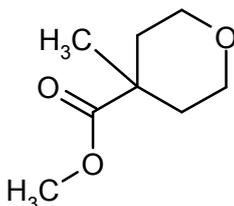
De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 115 mg (285  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(3-metiloxetan-3-il)propanoico (racemato), 51 mg (285  $\mu$ mol) de aliléster del ácido 4-aminobenzoico, 40,6 mg (285  $\mu$ mol) de oxima y 45  $\mu$ l (0,29 mmol) de DIC en 2 ml de dimetilformamida. Después de la HPLC preparativa (gradiente acetonitrilo-agua) se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 25 mg (16 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,06 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 562 (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,9 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 3H), 7,80 (d, 2H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,09-5,99 (m, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,43-5,37 (m, 1H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,80-4,77 (m, 2H), 4,46 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 1,38 (s, 3H).

#### **Ejemplo 64.1A**

Metiléster del ácido 4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico

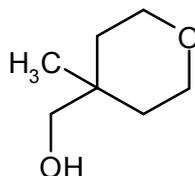


A -78 °C se adicionaron lentamente gota a gota 22,1 ml de *n*-butillitio (35,4 mmol, 1,6M en Hexan) a una solución de 4,91 ml (35,0 mmol) de di-*iso*-propilamina en 45 ml de tetrahidrofurano y durante 10 min se continuó agitando a -78 °C y 25 min a 0 °C. A continuación se adicionó gota a gota a -78 °C una solución de 5,00 g (34,7 mmol) de metiléster del ácido tetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico en 45 ml de tetrahidrofurano y se agitó 15 min a -78 °C y 30 min a 0 °C. A -78 °C se adicionaron lentamente gota a gota 2,16 ml (34,7 mmol) de yoduro de metilo y la mezcla de reacción lentamente se calentó a -25 °C y después durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se finalizó mediante la adición de 80 ml de 0,1N ácido clorhídrico y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con etiléster de ácido acético y las fases orgánicas combinadas se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. La suspensión obtenida se agitó con 20 ml de terc.-butiléter de metilo, se eliminó el precipitado por aspiración, la lejía madre se concentró bajo presión reducida y se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 5,88 g (95 % de pureza, cuant.)

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,70-3,64 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,37-3,30 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,16 (s, 3H).

#### **Ejemplo 64.1B**

(4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)metanol



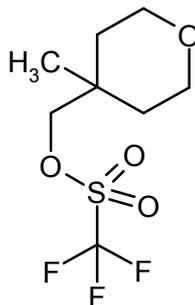
A -78 °C se adicionó gota a gota a una solución de 5,80 g (36,7 mmol) de metiléster del ácido 4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-carboxílico en 220 ml de tolueno 73,3 ml (73,3 mmol, 1,0M en tolueno) de hidruro de di-*iso*-butilaluminio de manera tal que la temperatura interno no excedía -70 °C. A continuación se continuó agitando durante 90 min a -78

°C y durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se finalizó mediante la adición de 40 ml de metanol y 300 ml de 1N ácido clorhídrico. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con 150 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto

5 fue equivalente al compuesto del título. Rendimiento: 2,14 g (45 % d. t.)  
 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3,78-3,73 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,43 (s ancho, 1H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,04 (s, 3H).

### Ejemplo 64.1C

(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil-trifluorometansulfonato

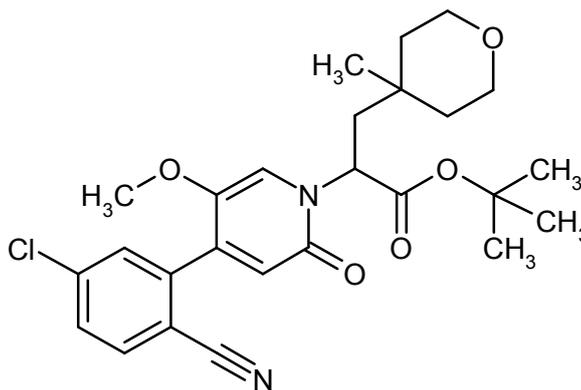


10 A 1,42 ml (8,45 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en 5 ml de diclorometano se adicionó gota a gota a -78 °C una solución de 1,00 g (7,68 mmol) de (4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y 1,18 ml (8,45 mmol) de trietilamina en 5 ml de diclorometano, de modo que la temperatura interna no excedía -50 °C. Se continuó agitando 15 min a -78 °C y se calentó espontáneamente a TA. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de terc.-

15 butiléter de metilo, se lavó tres veces con 25 ml de una mezcla de cloruro de sodio acuoso saturado/1N ácido clorhídrico (3:1), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a 25 °C y  $\geq 100$  mbar de presión. Rendimiento: 2,0 g (99 % d. t.)  
 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,26 (s, 2H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H), 1,16 (s, 3H).

### 20 Ejemplo 64.1D

terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)propanoico (racemato)

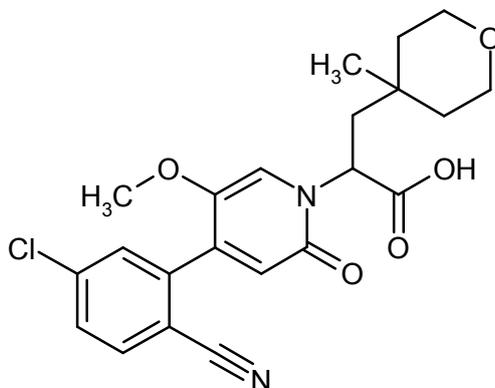


25 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 1,91 g (5,08 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético, 2,00 g (7,63 mmol) de (4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil-trifluorometansulfonato y 6,61 ml (6,61 mmol) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) en 10 ml de THF. Después de Reinigung mittels HPLC preparativa (gradiente acetonitrilo-agua) se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 212 mg (8 % d. t.)

30 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,10$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 487$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>,  
 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8,00-7,96 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,48-5,41 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,55-3,42 (m, 4H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,49-1,10 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 0,95 (s, 3H).

**Ejemplo 64.1E**

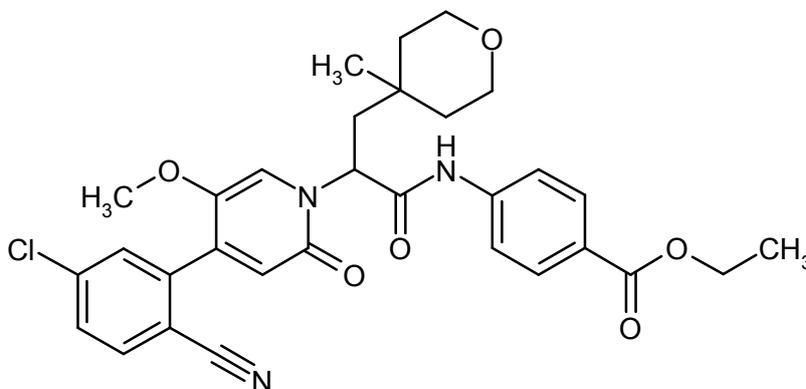
Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)propanoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 210 mg (431  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)propanoico (racemato) en 4,3 ml de diclorometano con 598  $\mu$ l (7,76 mmol) de TFA. Rendimiento: 210 mg (83 % de pureza, 94 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 0,86 min; EM (ESIneg):  $m/z$  = 429 (M-H)<sup>-</sup>,  
 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,2 (s ancho, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,58-5,43 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,55-3,38 (m, 4H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,48-1,41 (m, 1H), 1,35-1,28 (m, 1H), 1,27-1,19 (m, 1H), 1,13-1,06 (m, 1H), 0,96 (s, 3H).

**Ejemplo 64.1F**

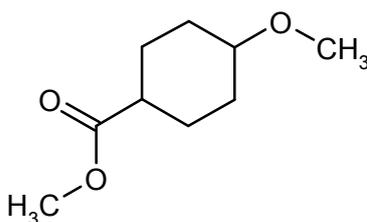
Etiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)propanoíl)amino)benzoico (racemato)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 206 mg (478  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(4-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-il)propanoico (racemato), 79 mg (0,48 mmol) de etiléster de ácido 4-aminobenzoico, 6,8 mg (48  $\mu$ mol) de oxima y 74  $\mu$ l (0,48 mmol) de DIC en 4,8 ml de dimetilformamida. Después de la HPLC preparativa (gradiente acetonitrilo-agua) se obtuvo el compuesto del título.  
 20 Rendimiento: 70 mg (95 % de pureza, 24 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,14 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 578 (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,9 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,05 (dd, 1H), 4,29 (q, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,39 (m, 4H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 1,16-1,09 (m, 1H), 1,03 (s, 3H).

**Ejemplo 65.1A**

Metiléster del ácido 4-metoxiciclohexancarboxílico (mezcla de isómeros *cis/trans*)



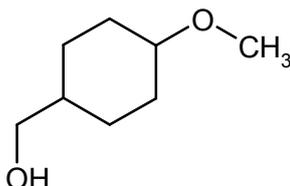
A una solución de 4,00 g (25,3 mmol) de ácido 4-metoxiciclohexancarboxílico en 32 ml de metanol se adicionó 1,8 ml de ácido sulfúrico concentrado y la solución de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante la noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el valor de pH a 7-8 por medio de una solución saturada acuosa de hidrocbonato de sodio. A continuación se extrajo tres veces con 70 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto fue equivalente al compuesto del título. Rendimiento: 4,30 g (99 % d. t.)

CG/MS [procedimiento 9]:  $R_t = 3,65$  min; MS:  $m/z = 172$  (M)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,58 (s, 3H), 3,33-3,29/3,11-3,04 (2x m, 1H), 3,22/3,19 (2x s, 3H), 2,42-2,35/2,31-2,23 (2x m, 1H), 2,00-1,93/1,92-1,85 (2x m, 1H), 1,73-1,61 (m, 3H), 1,58-1,43 (m, 3H), 1,41-1,30/1,19-1,08 (2x m, 1H).

### **Ejemplo 65.1B**

(4-metoxiciclohexil)metanol (mezcla *cis/trans* de isómeros)



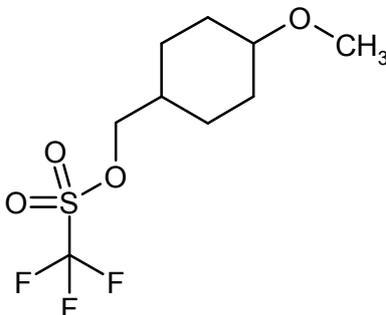
13,7 ml (27,5 mmol) de una solución de hidruro de litio aluminio (2M en THF) se diluyeron con 82 ml de terc.-butiléter de metilo y a continuación se añadió gota a gota una solución de 4,30 g (25,0 mmol) de metiléster del ácido 4-metoxiciclohexancarboxílico (mezcla *cis/trans* de isómeros) en 82 ml de terc.-butiléter de metilo. La solución de reacción se continuó agitando 6 h a 40 °C y luego se finalizó la reacción mediante la adición de 10 ml de agua y 10 ml de solución acuosa al 10 % de hidróxido de potasio. La fase orgánica se decantó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Rendimiento: 3,24 g (90 % d. t.)

CG/MS [procedimiento 9]:  $R_t = 3,36/3,47$  min; MS:  $m/z = 144$  (M)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,48/3,46 (2x d, 2H), 3,45-3,42/3,13-3,06 (2x m, 1H), 3,35/3,30 (2x s, 3H), 2,13-1,82 (m, 2H), 1,65 (s ancho, 1H), 1,59-1,29 (m, 6H), 1,24-1,15/1,03-0,95 (2x m, 1H).

### **Ejemplo 65.1C**

(4-Metoxiciclohexil)metil-trifluorometansulfonato (mezcla *cis/trans* de isómeros)

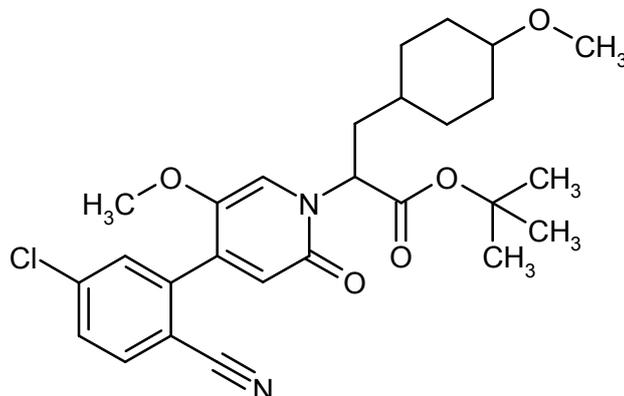


De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 4,30 g (29,8 mmol) de (4-metoxiciclohexil)metanol (mezcla *cis/trans* de isómeros) en 158 ml de diclorometano con 5,21 ml (44,7 mmol) de lutidina y 7,57 ml (44,7 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico. Rendimiento: 6,00 g (73 % d. t.) El producto en bruto se usó sin otra purificación en el próximo paso.

### **Ejemplo 65.1D**

terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(4-metoxiciclohexil)-propanoico

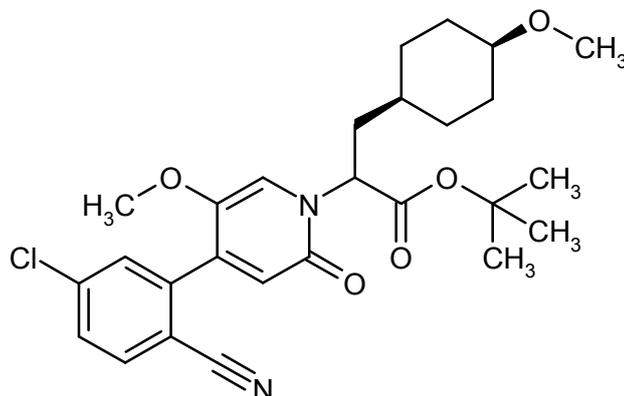
(mezcla racémica *cis/trans* de isómeros)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 5,40 g (14,4 mmol) de *tert*-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético, 5,97 g (21,6 mmol) de (4-metoxiciclohexil)metil-trifluorometansulfonato (mezcla *cis/trans* de isómeros) y 15,8 ml (15,8 mmol) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) en 114 ml de THF. Rendimiento: 10,8 g (51 % de pureza) producto en bruto  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,20/1,23$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 501$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 65.1E**

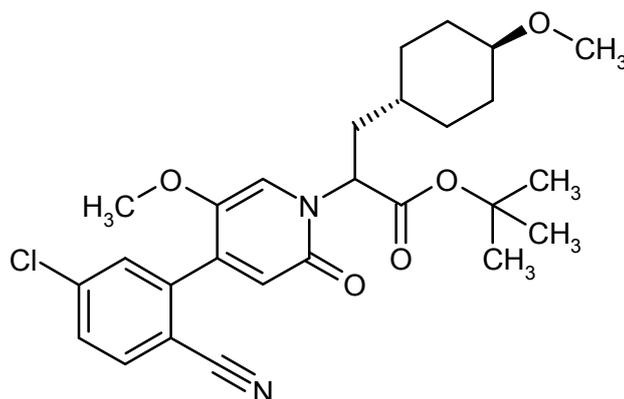
- 10 *tert*-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-propanoico (racemato)



- 15 El producto en bruto del Ejemplo 65,1D se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de etiléster de ácido acético-ciclohexano, cartucho de sílice de 340 g, 100 ml/min caudal) y se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 2,1 g (29 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,18$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 501$  (M+H)<sup>+</sup>,  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 1H), 1,44-1,13 (m, 6H), 1,40 (s, 9H).

#### **Ejemplo 65.2E**

- 20 *tert*-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-propanoico (racemato)

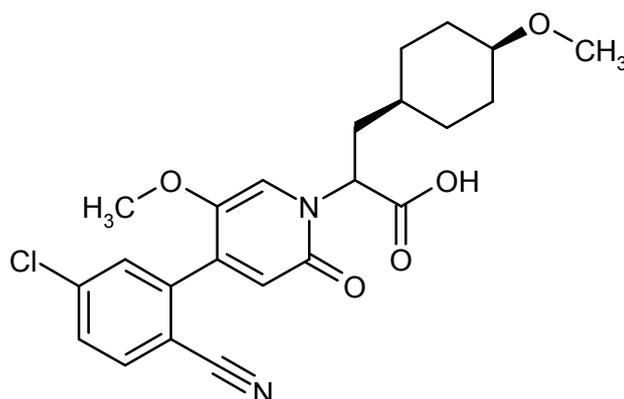


El producto en bruto del Ejemplo 65.1D se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de etiléster de ácido acético-ciclohexano, cartucho de sílice de 340 g, 100 ml/min caudal) y se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 1,7 g (87 % de pureza, 21 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,15$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 501$  (M+H)<sup>+</sup>, RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,28-5,22 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 4H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,07-0,89 (m, 5H).

#### **Ejemplo 65.1F**

- 10 Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(*cis*-4-metoxiciclohexil)-propanoico (racemato)

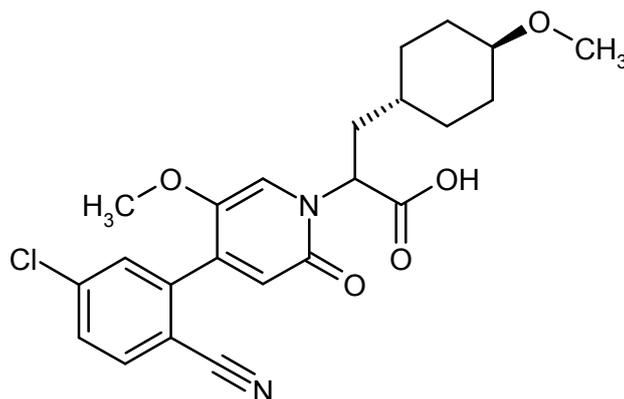


De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 2,10 g (4,19 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(*cis*-4-metoxiciclohexil)propanoico (racemato) en 6 ml de diclorometano con 6,23 ml (83,8 mmol) de TFA. Rendimiento: 2,10 g (cuant.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,95$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 443$  (M-H)<sup>-</sup>.

#### **Ejemplo 65.2F**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)-propanoico (racemato)



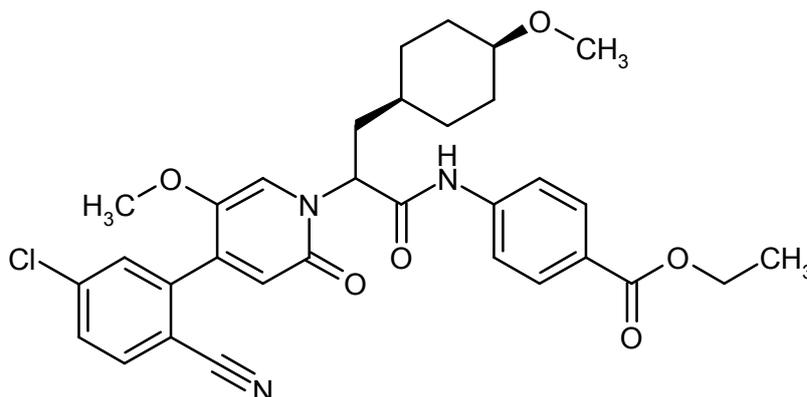
De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 1,70 g (87 % de pureza, 3,39 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)propanoico (racemato) en 6 ml de diclorometano con 5,04 ml (67,9 mmol) de TFA. Rendimiento: 1,70 g (cuant.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,90$  min; EM (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 443$  (M-H)<sup>-</sup>,

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,0 (s ancho, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,34-5,26 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,00-1,81 (m, 4H), 1,64-1,57 (m, 1H), 1,06-0,86 (m, 5H).

### Ejemplo 65.1G

10 Etiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(*cis*-4-metoxi-ciclohexil)-propanoil}amino)benzoico (racemato)

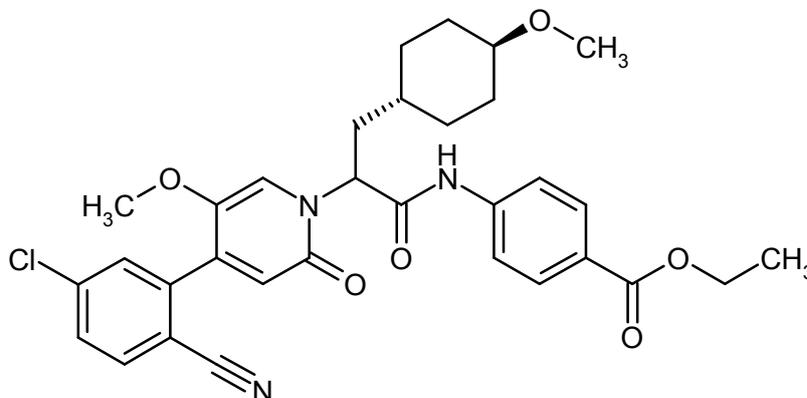


15 De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 2,10 g (74 % de pureza, 4,72 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(*cis*-4-metoxiciclohexil)propanoico (racemato), 780 mg (4,72 mmol) de etiléster de ácido 4-aminobenzoico, 671 mg (4,72 mmol) de oxima y 735  $\mu$ l (4,72 mmol) de DIC en 47 ml de dimetilformamida. Después de completada la reacción, se diluyó la solución de reacción con 263 ml de cloruro de litio al 10 % y 210 ml de etiléster de ácido acético y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 210 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de etiléster de ácido acético-ciclohexano, cartucho de sílice de 100 g, 50 ml/min caudal) y se

20 obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 2,1 g (75 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,26$  min; EM (ESI<sub>pos</sub>):  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>,  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,8 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,87-5,81 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,25-2,14 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,52-1,12 (m, 7H), 1,31 (t, 3H).

### 25 Ejemplo 65.2G

Etiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(*trans*-4-metoxi-ciclohexil)-propanoil}amino)benzoico (racemato)



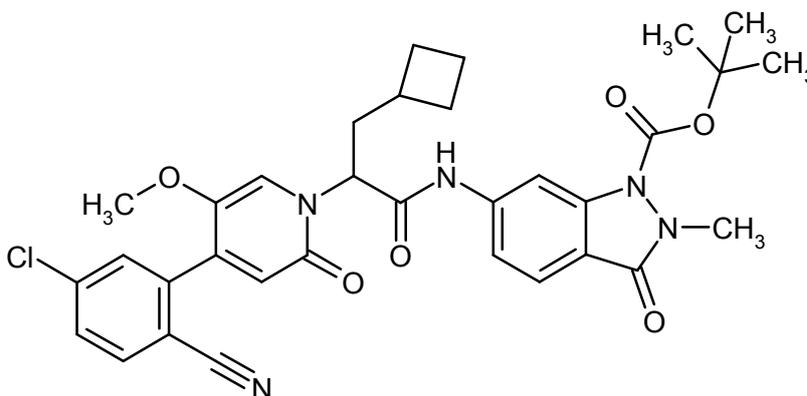
30 De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 1,70 g (82 % de pureza, 3,82 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)propanoico (racemato), 631 mg (3,82 mmol) de etiléster de ácido 4-aminobenzoico, 543 mg (3,82 mmol) de oxima y 595  $\mu$ l (3,82 mmol) de DIC en 38 ml de dimetilformamida. Después de completada la reacción, se diluyó la solución de reacción con 213 ml de

solución de cloruro de litio al 10 % y 170 ml de etiléster de ácido acético y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 170 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de etiléster de ácido acético-ciclohexano, cartucho de sílice de 100 g, 50 ml/min caudal) y se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 1,1 g (78 % de pureza, 49 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,23$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>, RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,8 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,80-7,71 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,87-5,81 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 1,12-0,89 (m, 5H).

#### 10 **Ejemplo 66.1A**

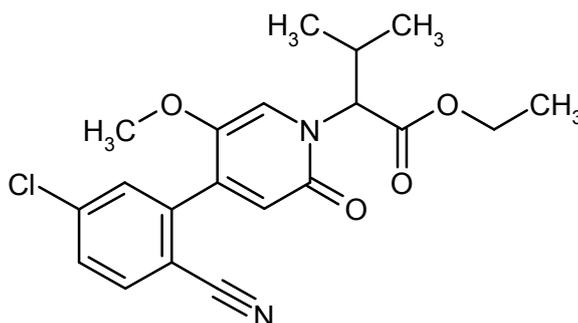
terc-Butiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclobutil-propanoil}amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxílico (racemato)



15 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 114 mg (94 % de pureza, 0,35 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) con 103 mg (0,39 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 6-amino-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxílico. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 101 mg (45 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,27$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 632$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 67.1A**

20 Etiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilbutanoico (racemato)

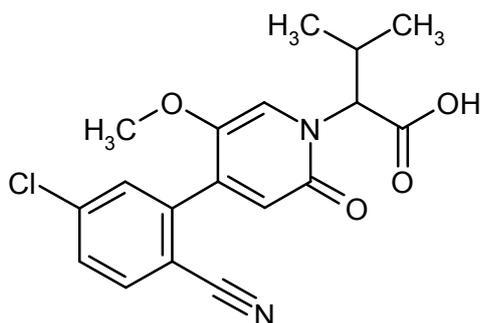


25 De acuerdo con el procedimiento general 4E se hicieron reaccionar 3,50 g (13,4 mmol) de 4-cloro-2-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzonitrilo en presencia de 1,5 eq. hidruro de sodio con 5,60 g (20,1 mmol, 1,5 eq.) de etiléster de ácido 3-metil-2-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]butanoico (racemato) a TA. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50, mezclas de ciclohexano- etiléster de ácido acético). Rendimiento: 3,70 g (66 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,08$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 389$  (M+H)<sup>+</sup>, RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 4,21-4,11 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 1,19 (t, 3H), 1,11 (d, 3H), 0,76 (d, 3H).

#### 30 **Ejemplo 67.1B**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilbutanoico (racemato)

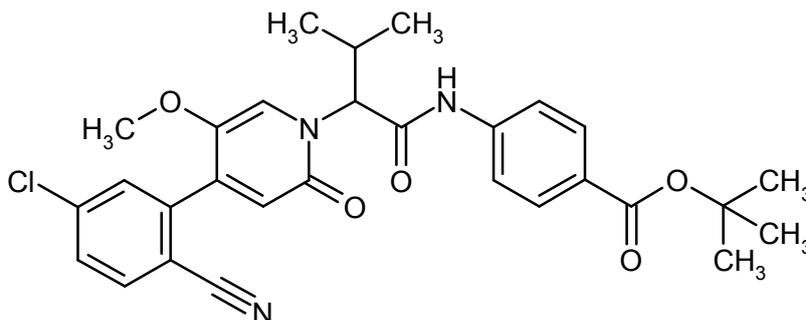


De acuerdo con el procedimiento general 6B se saponificaron 3,70 g (9,52 mmol) de etiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilbutanoico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 2,80 g (82 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,89$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 361$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,1 (s ancho, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,94 (d, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,62-2,56 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 0,75 (d, 3H).

### Ejemplo 67.1C

- 10 terc-Butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilbutanoil}amino)-benzoico (racemato)

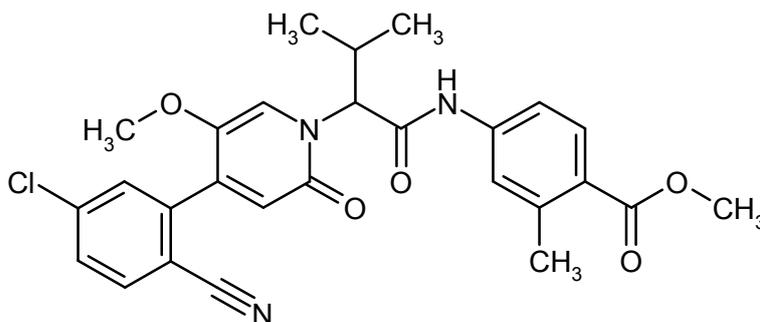


De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 120 mg (333  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilbutanoico (racemato) con 70,7 mg (366  $\mu$ mol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50, mezclas de ciclohexano-etiléster de ácido acético). Rendimiento: 134 mg (75 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,29$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 536$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,0 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,52 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,61-2,55 (m, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,08 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

### 20 Ejemplo 67.2A

Metiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilbutanoil}amino)-2-metilbenzoico (racemato)



- 25 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 120 mg (333  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilbutanoico (racemato) con 60,4 mg (366  $\mu$ mol, 1,1 eq.) de metiléster del ácido 4-amino-2-metilbenzoico. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50,

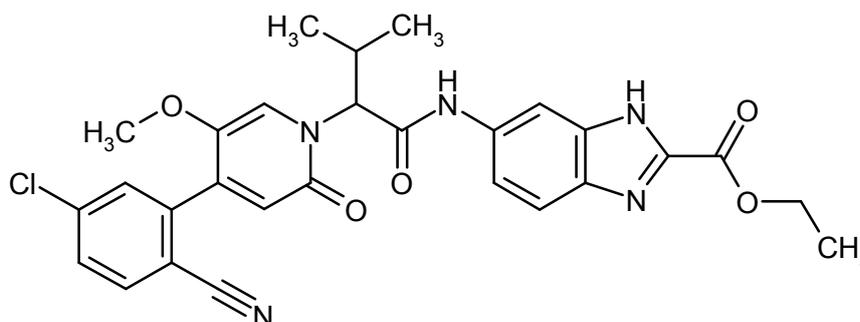
mezclas de ciclohexano-etiléster de ácido acético). Rendimiento: 155 mg (88 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,17$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 508$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,9 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,66-7,59 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 5,51 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,08 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

### 5 **Ejemplo 67.3A**

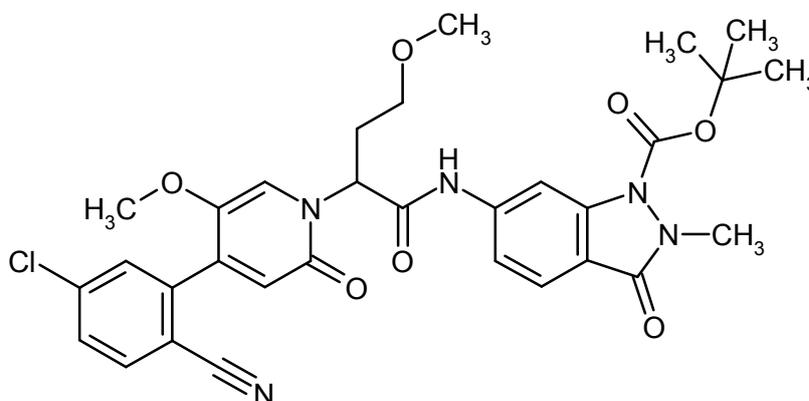
Etiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilbutanoil}amino)-1H-benzimidazol-2-carboxílico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 100 mg (277  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilbutanoico (racemato) con 57 mg (277  $\mu$ mol, 1,0 eq.) de etiléster del ácido 6-amino-1H-benzimidazol-2-carboxílico, 39,4 mg (277  $\mu$ mol) de oxima y 42,9  $\mu$ l (277  $\mu$ mol) de DIC en 5,4 ml de dimetilformamida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50, mezclas de ciclohexano-etiléster de ácido acético). Rendimiento: 139 mg (91 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,99$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>.

### 15 **Ejemplo 68.1A**

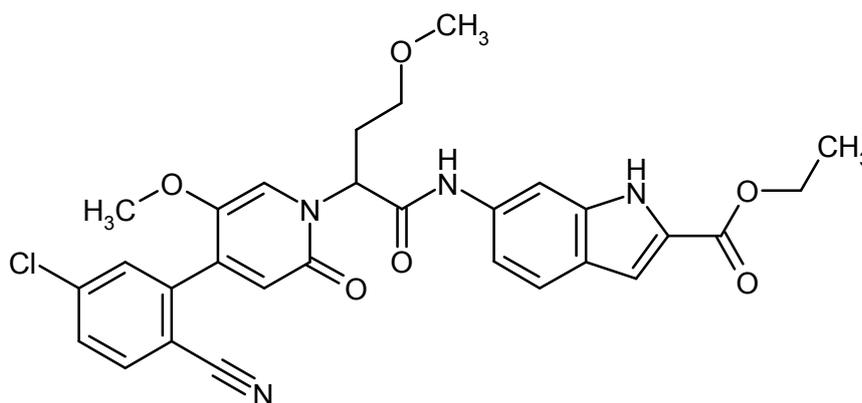
terc-butiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxílico (racemato)



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 300 mg (796  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) con 231 mg (876  $\mu$ mol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 6-amino-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxílico. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50, mezclas de ciclohexano-etiléster de ácido acético). Rendimiento 229 mg (46 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,09$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 622$  (M+H)<sup>+</sup>,
- 25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,9 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,48-2,36 (m, 2H), 1,60 (s, 9H).

### **Ejemplo 68.2A**

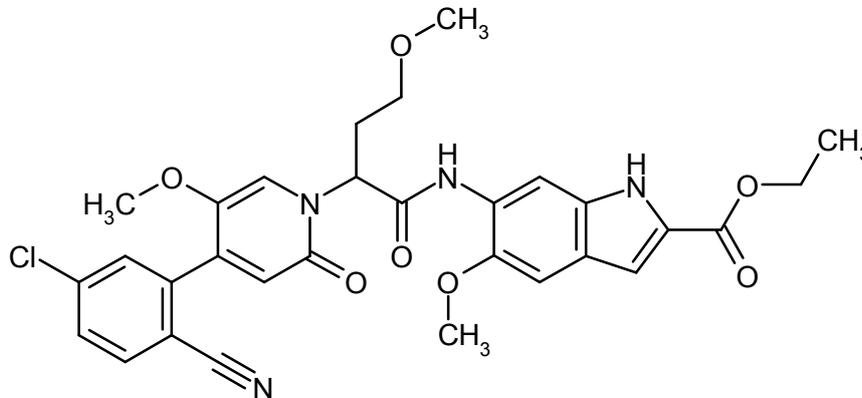
- 30 Etiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-1H-indol-2-carboxílico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 100 mg (265  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) con 54,2 mg (265  $\mu$ mol, 1,0 eq.) 6-amino-1H-indol-2-carboxílico etiléster del ácido, 37,7 mg (265  $\mu$ mol) de oxima y 41,4  $\mu$ l (265  $\mu$ mol) de DIC en 5,5 ml de dimetilformamida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex 125 mm x 30 mm, 10  $\mu$ m, eluyente: agua/0,1 % de ácido fórmico y acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico, gradiente 10 % acetonitrilo hasta 90 % acetonitrilo). Rendimiento: 85 mg (54 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 563$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,8 (d, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,04 (s ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,80 (dd, 1H), 4,32 (q, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,43-3,26 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,47-2,36 (m, 2H), 1,33 (t, 3H).

### Ejemplo 68.3.A

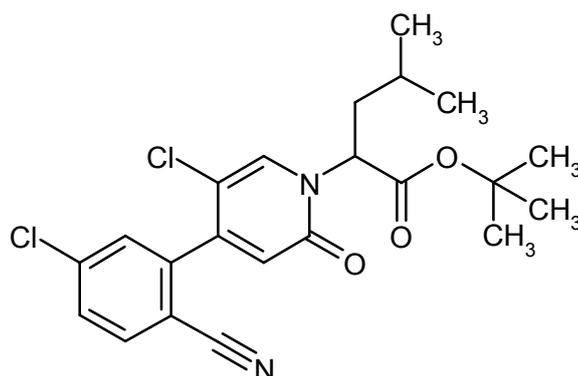
Etiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 150 mg (398  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) con 103 mg (438  $\mu$ mol, 1,1 eq.) de etiléster del ácido 6-amino-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex 125 mm x 30 mm, 10  $\mu$ m, eluyente: agua y acetonitrilo, gradiente 10 % acetonitrilo hasta 90 % acetonitrilo). Rendimiento: 87 mg (36 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,13$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 593$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,7 (d, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,79 (dd, 1H), 4,32 (q, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,57-2,46 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 1,33 (t, 3H).

### Ejemplo 69.1A

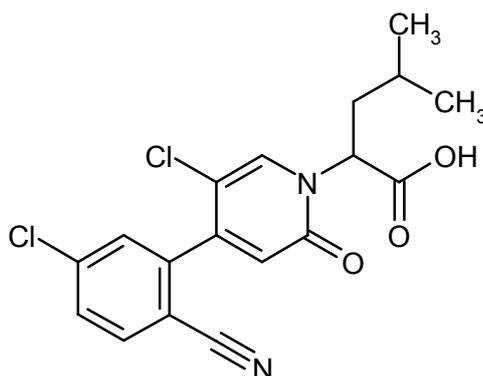
terc-Butiléster del ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 416 mg (1,00 mmol) de terc-butiléster del ácido [5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético en presencia de 0,95 ml (0,95 mmol, 1,2 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 326 mg (1,58 mmol, 2,0 eq.) Isobutiltrifluorometansulfonato. Rendimiento: 139 mg (85 % de pureza, 34 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,27$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 69.1B**

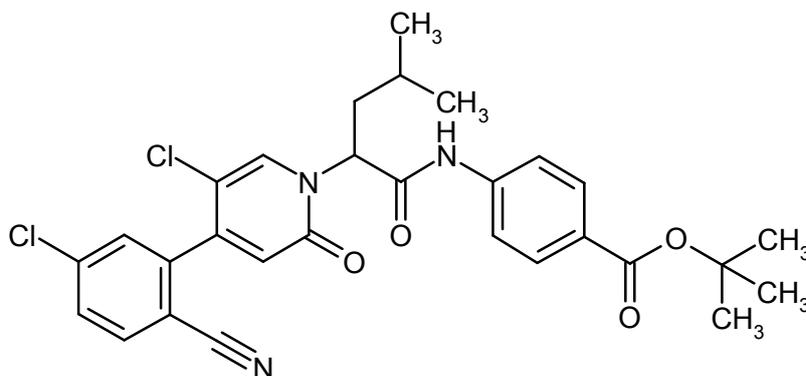
Ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 139 mg (85 % de pureza, 0,27 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 87 mg (84 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,01$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 379$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 69.1C**

- 15 terc-Butiléster del ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoil}amino)-benzoico (racemato)

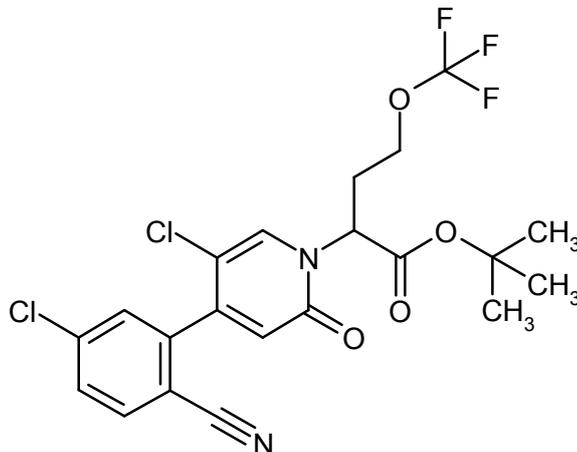


- 20 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 87 mg (0,23 mmol) de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoico (racemato) con 49 mg (0,25 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 45 mg (35 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,40$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 554$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 70.1A**

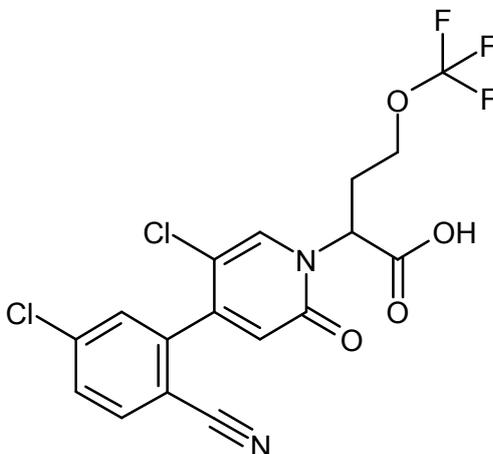
Ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 300 mg (0,79 mmol) de *tert*-butiléster del ácido [5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético en presencia de 0,95 ml (0,95 mmol, 1,2 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 207 mg (0,79 mmol, 1,0 eq.) 2-(trifluorometoxi)etiltrifluorometansulfonato. Rendimiento: 244 mg (92 % de pureza, 58 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,53$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 435$  (M+H-COO-*tert*-butil)<sup>+</sup>.

### 10 **Ejemplo 70.1B**

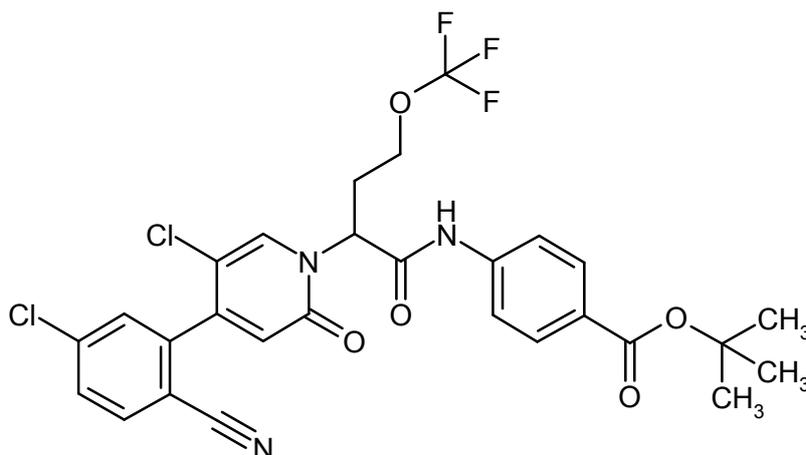
Ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoico (racemato)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 244 mg (92 % de pureza, 0,46 mmol) de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 237 mg (84 % de pureza, cuant.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,00$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 435$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 70.1C**

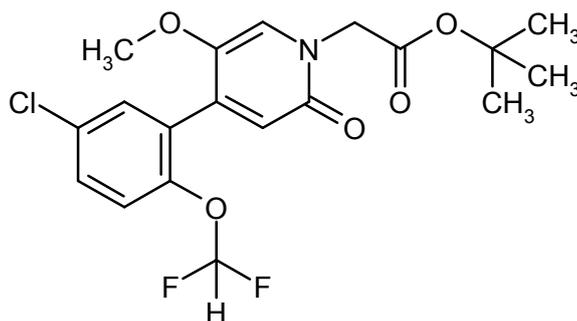
*tert*-Butiléster del ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoil}-amino)benzoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 237 mg (84 % de pureza, 0,46 mmol) de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoico (racemato) con 97 mg (0,50 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 142 mg (81 % de pureza, 41 % d. t.)
- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,35$  min; EM (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 608$  (M-H)<sup>-</sup>.

#### **Ejemplo 71.1A**

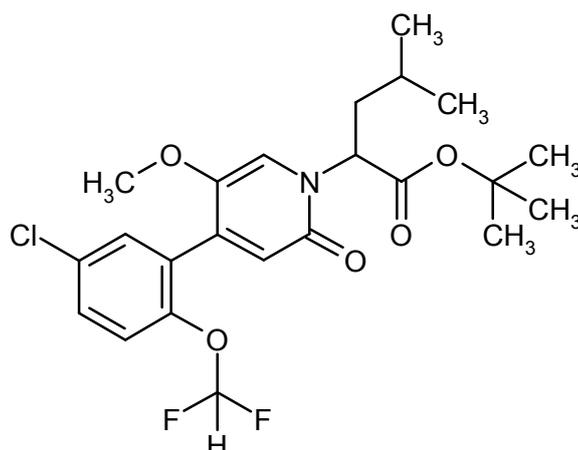
terc-Butiléster del ácido {4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}acético



- De acuerdo con el procedimiento general 4B se hicieron reaccionar 5,43 g (80 % de pureza, 14,4 mmol) de 4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxipiridin-2(1H)-ona con 1,2 eq. de terc-butiléster del ácido bromoacético en presencia de 1,5 eq. carbonato de potasio a 100 °C. Rendimiento: 3,64 g (61 % d. t.)
- 10 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,05$  min; EM (ESI<sub>pos</sub>):  $m/z = 416$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,57 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

#### **Ejemplo 71.1B**

terc-Butiléster del ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metilpentanoico (racemato)

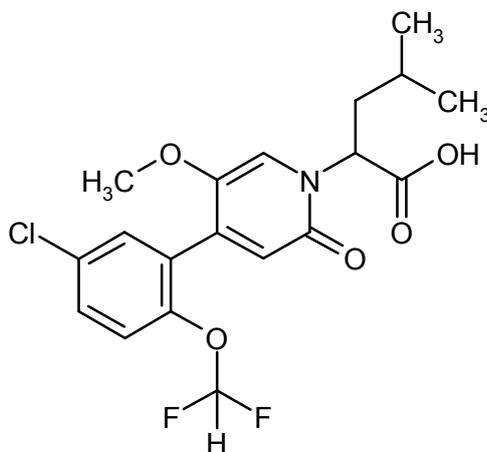


De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 416 mg (1,00 mmol) de terc-butiléster del ácido {4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}acético en presencia de 1,20 ml (1,20 mmol, 1,2 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 309 mg (1,50 mmol, 1,5 eq.) de isobutiltrifluorometansulfonato. Rendimiento: 370 mg (75 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,23$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 472$  (M+H)<sup>+</sup>, RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,57 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,29 (dd, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,91-1,81 (m 1H), 1,43-1,33 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,9 (dd, 6H).

#### **Ejemplo 71.1C**

- 10 Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metilpentanoico (racemato)

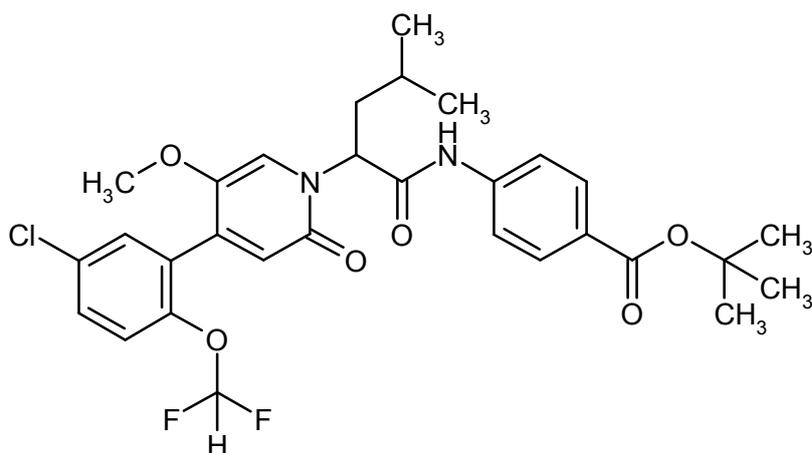


Después del procedimiento general 6A se saponificaron 370 mg (0,75 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metilpentanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 319 mg (91 % de pureza, 93 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,27$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 416$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 71.1D**

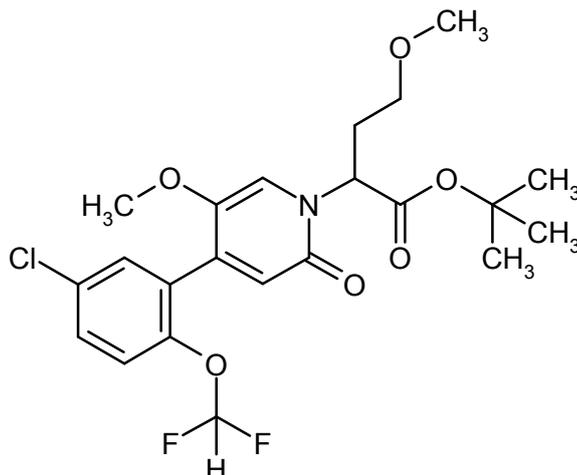
terc-Butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metilpentanoil)amino]benzoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 319 mg (91 % de pureza, 0,70 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metilpentanoico (racemato) con 148 mg (0,77 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 263 mg (88 % de pureza, 56 % d. t.)
- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,37$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 591$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 72.1A**

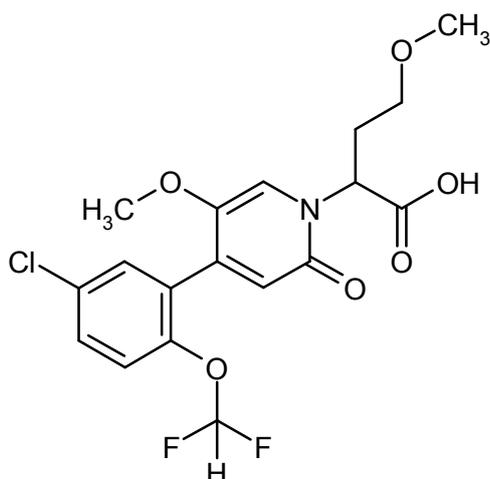
Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 312 mg (0,75 mmol) de terc-butiléster del ácido {4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}acético en presencia de 0,90 ml (0,90 mmol, 1,2 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 312 mg (1,50 mmol, 1,5 eq.) 2-metoxietiltrifluorometansulfonato. Rendimiento: 201 mg (91 % de pureza, 51 % d. t.)
- 10 CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,40$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 418$  (M+H-COO-*terc.*-butil)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 72.1B**

- 15 Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato)

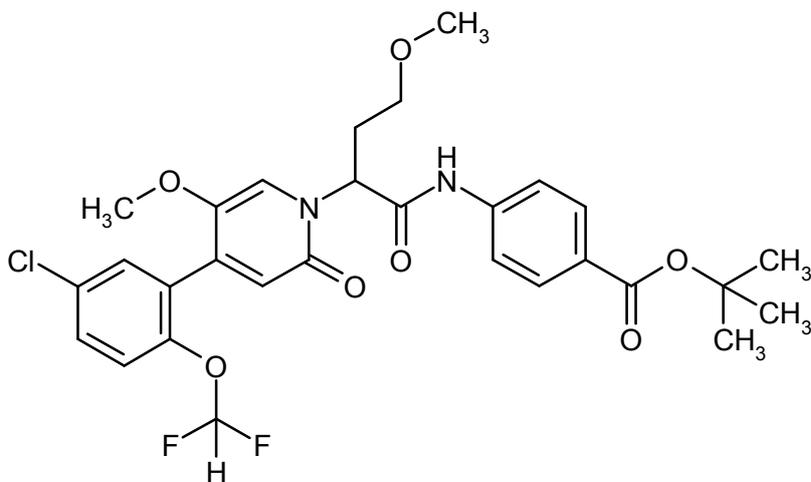


De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 201 mg (91 % de pureza, 0,39 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 212 mg (82 % de pureza, cuant.)

5 CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,11$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 418$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 72.1C**

terc-Butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato)

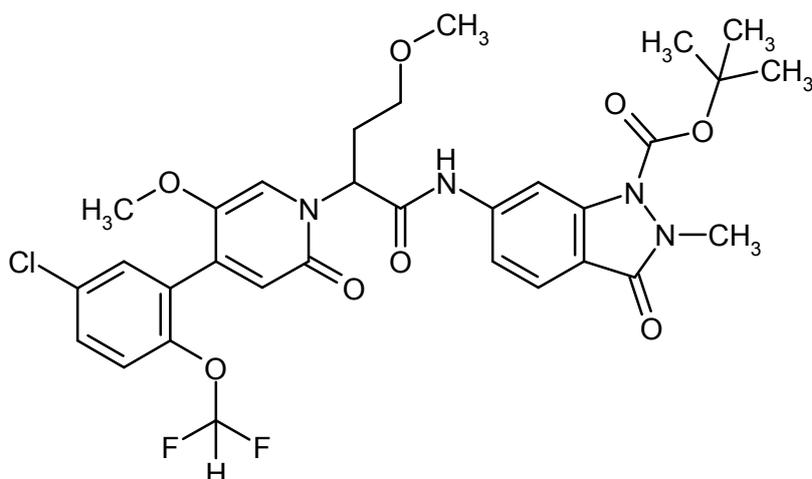


10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 90 mg (77 % de pureza, 0,17 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) con 35 mg (0,18 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 66 mg (67 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,52$  min; EM (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 591$  (M-H)<sup>-</sup>.

### **Ejemplo 72.2A**

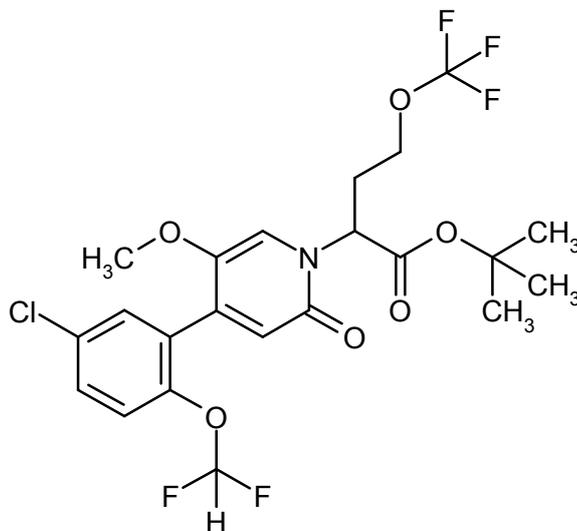
15 terc-Butiléster del ácido 6-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil)amino]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-1-carboxílico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 113 mg (82 % de pureza, 0,26 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-metoxibutanoico (racemato) con 79 mg (0,29 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 6-amino-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-1-carboxílico. Rendimiento: 132 mg (73 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,15$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 663$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 73.1A**

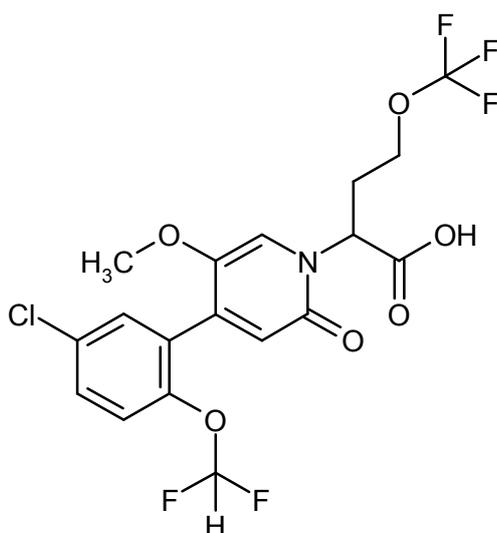
Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-(trifluorometoxi)-butanoico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 416 mg (1,00 mmol) de terc-butiléster del ácido {4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}acético en presencia de 1,20 ml (1,20 mmol, 1,2 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 393 mg (1,50 mmol, 1,5 eq.) 2-(trifluorometoxi)etiltrifluorometansulfonato. Rendimiento: 327 mg (62 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,23$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 528$  (M+H)<sup>+</sup>,  
15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,57 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,11 (dd, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

#### **Ejemplo 73.1B**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-(trifluorometoxi)butanoico (racemato)

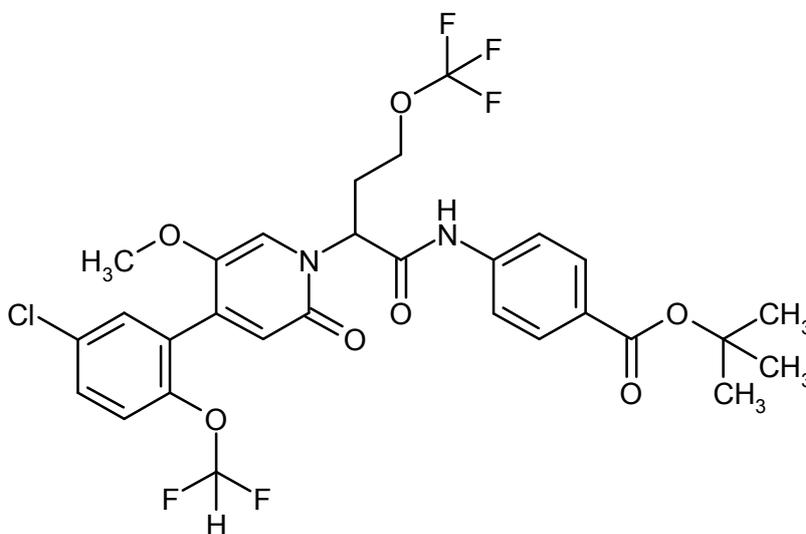


De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 327 mg (0,62 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-(trifluorometoxi)butanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 290 mg (93 % de pureza, 92 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,99$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 472$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 73.1C**

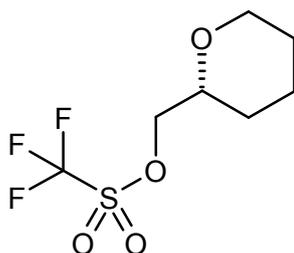
terc-Butiléster del ácido 4-[[2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-(trifluorometoxi)butanoil]amino]benzoico (racemato)



10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 290 mg (93 % de pureza, 0,57 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-4-(trifluorometoxi)butanoico (racemato) con 122 mg (0,63 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 195 mg (50 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,33$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 647$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplo 74.1A**

15 (2*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetiltrifluorometansulfonato

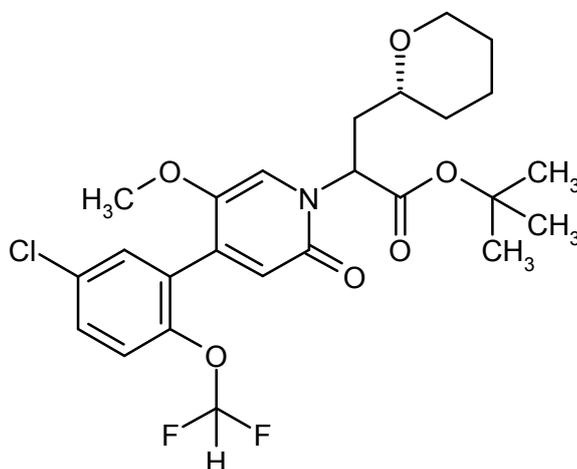


5

De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 568 mg (69 % de pureza, 3,48 mmol) de (2*R*)-tetrahydro-2*H*-piran-2-ilmetanol con 0,71 ml (4,18 mmol, 1,2 eq.) anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de 0,58 ml (4,18 mmol, 1,2 eq.) trietilamina. El producto en bruto se transformó en el próximo paso sin otra purificación.

#### **Ejemplo 74.1B**

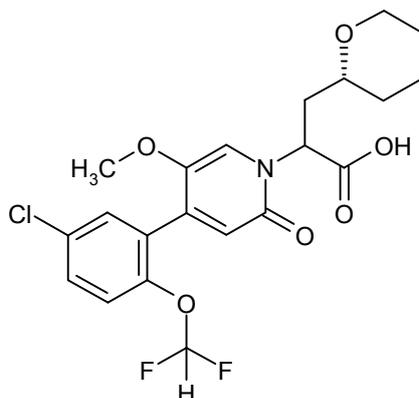
terc-Butiléster del ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-[(2*R*)-tetrahydro-2*H*-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 333 mg (0,80 mmol) de terc-butiléster del ácido {4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}acético en presencia de 0,96 ml (0,96 mmol, 1,2 eq.) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 426 mg (70 % de pureza, 1,20 mmol, 1,5 eq.) de (2*R*)-tetrahydro-2*H*-piran-2-ilmetiltrifluoro-metansulfonato. Rendimiento: 85 mg (94 % de pureza, 19 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,25$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 514$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 74.1C**

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-[(2*R*)-tetrahydro-2*H*-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



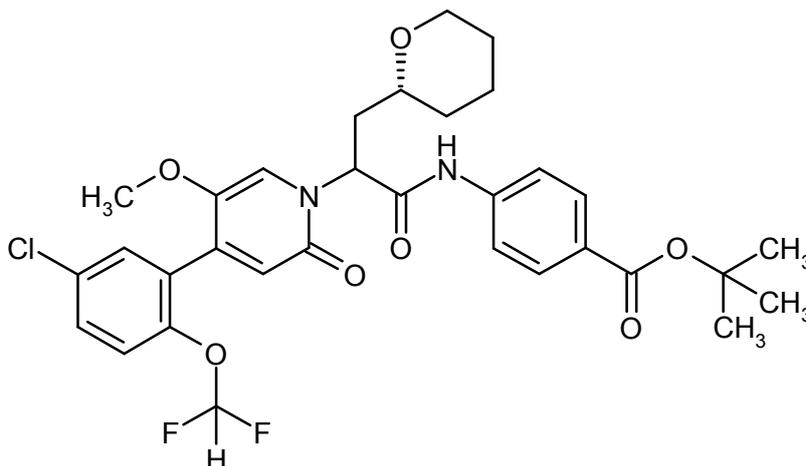
De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 85 mg (94 % de pureza, 0,16 mmol) de terc-butiléster

del ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con TFA. Rendimiento: 83 mg (85 % de pureza, 99 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,98$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 458$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 5 **Ejemplo 74.1D**

terc-Butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoilo)amino]benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)

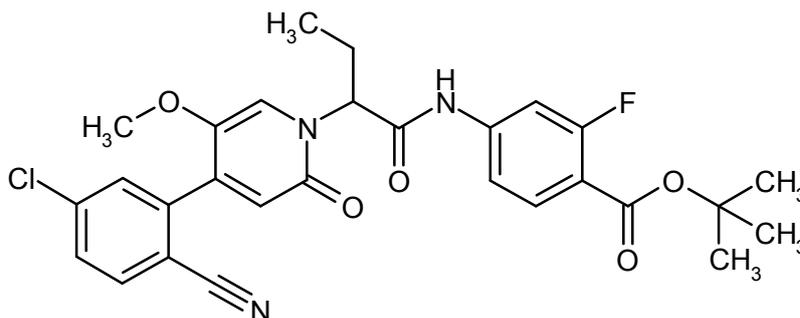


10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 82 mg (85 % de pureza, 0,15 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con 32 mg (0,17 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 67 mg (70 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]: diastereómero 1:  $R_t = 1,35$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 633$  (M+H)<sup>+</sup>; diastereómero 2:  $R_t = 1,36$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 633$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### 15 **Ejemplo 75.1A**

terc-Butiléster del ácido 4-[(2-{4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil)amino]-2-fluorobenzoico (racemato)



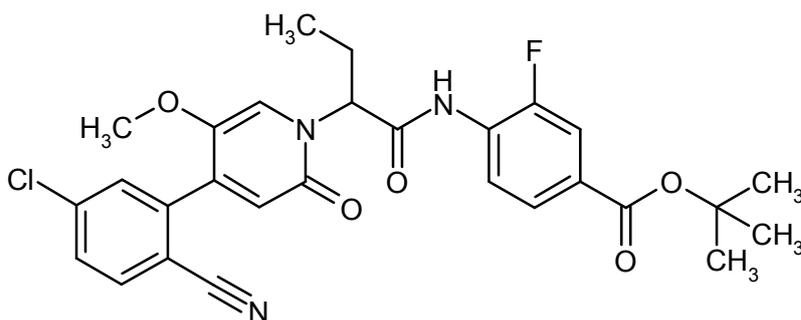
20 De acuerdo con el procedimiento general 5C se hicieron reaccionar 150 mg (0,43 mmol, 1,0 eq.) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato) y 152 mg (0,65 mmol, 1,5 eq.) de terc-butiléster del ácido 2-fluoro-4-aminofenilcarboxílico. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: ciclohexano-etiléster de ácido acético mezclas 20-50 %). Rendimiento: 250 mg (93 % de pureza, 99 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,51$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 538$  (M-H)<sup>-</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,95 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,75-7,66 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,59 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,25-2,13 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,90 (t, 3H).

#### **Ejemplo 75.2A**

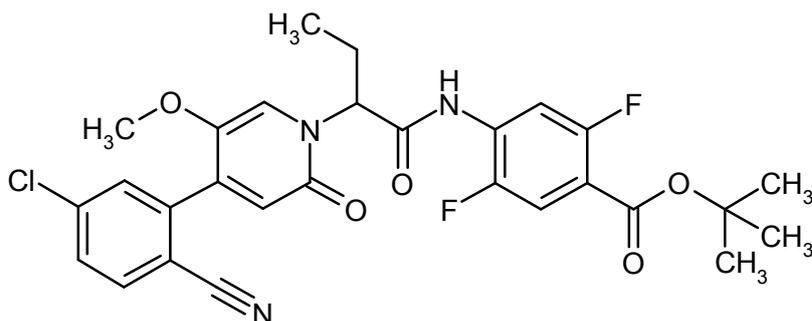
terc-Butiléster del ácido 4-[(2-{4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil)amino]-3-fluorobenzoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 5C se hicieron reaccionar 100 mg (0,29 mmol, 1,0 eq.) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 91 mg (0,43 mmol, 1,5 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-amino-3-fluorobenzoico. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: ciclohexano-etiléster de ácido acético mezclas 35-50 %). Rendimiento: 126 mg (81 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,25$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 540$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,56 (s, 1H), 8,15-8,08 (m, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,76-7,68 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 2H), 1,54 (s, 9H), 0,91 (t, 3H).

### **Ejemplo 75.3A**

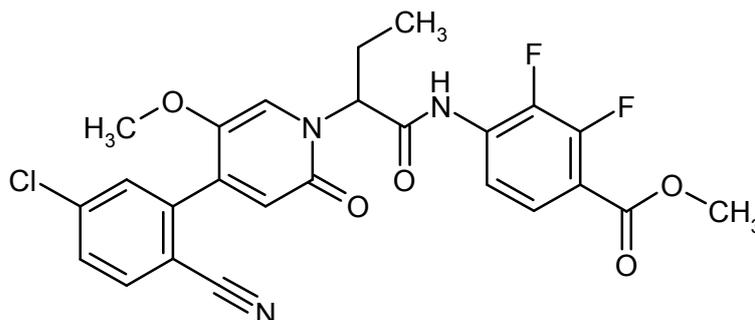
- 10 terc-Butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-2,5-difluorobenzoico (racemato)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 150 mg (0,43 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 154 mg (0,61 mmol, 1,4 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-amino-2,5-difluorobenzoico. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: ciclohexano-etiléster de ácido acético mezclas 20-40 %). Rendimiento: 180 mg (71 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,31$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 558$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,75 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,84-5,78 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,24-2,15 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 0,90 (t, 3H).

### **Ejemplo 75.4A**

Metiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-2,3-difluorobenzoico (racemato)

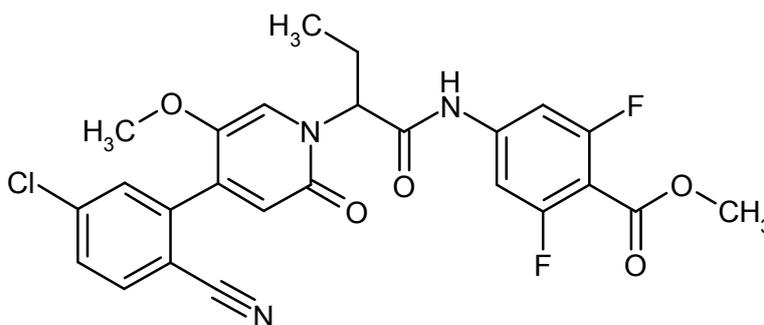


- 25 De acuerdo con el procedimiento general 5C se hicieron reaccionar 100 mg (0,29 mmol, 1,0 eq.) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 85 mg (0,43 mmol, 1,5 eq.) de metiléster del ácido 4-amino-2,3-difluorobenzoico. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fases normales

(eluyente: ciclohexano-etiléster de ácido acético mezclas 35-50 %). Rendimiento: 113 mg (76 % d. t.)  
 CL/EM [1]:  $R_t = 1,08$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 516$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,77 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,76-7,66 (m, 3H),  
 7,45 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,26-2,12 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

### 5 **Ejemplo 75.5A**

Metiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-2,6-difluorobenzoico (racemato)

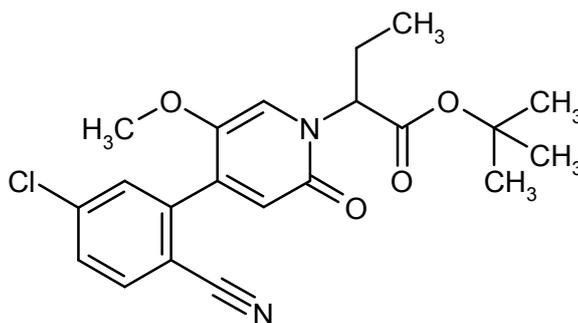


Una solución de 46 mg (0,13 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 51 mg (0,27 mmol, 2 eq.) de metiléster del ácido 4-amino-2,6-difluorobenzoico en 1 ml de piridina se mezcló a 60-70 °C gota a gota con 110  $\mu$ l (0,46 mmol, 4 eq.) T3P (al 50 % en etiléster de ácido acético). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C, se agitó 30 min a 90 °C, se enfrió a TA y se mezcló con agua y etiléster de ácido acético. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: ciclohexano-etiléster de ácido acético mezclas 10-50 %). Rendimiento: 54 mg (79 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,10$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 516$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,06 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 3H),  
 6,55 (s, 1H), 5,55 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,24-2,14 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

### 20 **Ejemplo 76.1A**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato)

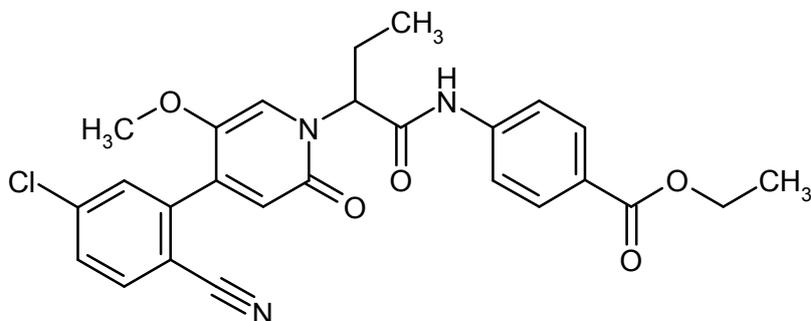


Una solución de 5,0 g (13,3 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético en 100 ml de tetrahidrofurano se mezcló bajo argón a -78 °C gota a gota con 14,0 ml (1,0M en THF, 14,0 mmol, 1,05 eq.) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio y se agitó 15 min a -78 °C. A continuación se adicionaron gota a gota 2,6 g (14,7 mmol, 1,1 eq.) de etil trifluorometansulfonato como sustancia pura. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se continuó agitando 1 h a TA. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se mezcló con solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa dos veces con terc.-butiléter de metilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía flash (340 g gel de sílice, eluyente: mezclas de ciclohexano-etiléster de ácido acético 8:1, 4:1). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con calor en terc.-butiléter de metilo, se dejó reposar la solución sin tapar, por lo cual al cabo de 10 min la mezcla se había cristalizado casi por completo. El cristalizado se filtró y se lavó dos veces con terc.-butiléter de metilo. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se cristalizó nuevamente tal como se describió antes. Se combinaron ambos cristalizados y se secó al vacío. Rendimiento: 4,2 g (78 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,05$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 403$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,99 (d, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,03 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,85 (t, 3H).

### Ejemplo 76.1B

- 5 Etiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-benzoico (racemato)

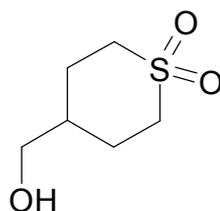


Una solución de 1,0 g (2,9 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) en 10 ml de dimetilformamida se mezcló bajo argón a TA con 476 mg (2,9 mmol, 1,0 eq.) del etiléster del ácido 4-amino-benzoico, con 41 mg (0,29 mmol, 0,1 eq.) de oxima y a continuación gota a gota con 452  $\mu$ l (2,9 mmol, 1,0 eq.) *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC). La mezcla de reacción se agitó 3 h a 40-45 °C, se enfrió a TA, se mezcló con terc.-butiléter de metilo y agua y se agitó vigorosamente 10 min, produciéndose un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó dos veces con agua y terc.-butiléter de metilo y se secó al vacío (precipitado 1). Después de la separación de fases de los filtrados combinados, se extrajo la fase acuosa una vez con terc.-butiléter de metilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se mezcló agitando en terc.-butiléter de metilo, se filtró, se lavó dos veces con terc.-butiléter de metilo y se secó al vacío. Este precipitado se mezcló agitando 10 min en ácido clorhídrico acuoso (1N) verrührt, se filtró, se lavó dos veces con agua y una vez con acetonitrilo y se secó al vacío (precipitado 2). Rendimiento: precipitado 1: 1,12 g (79 % d. t.), precipitado 2: 127 mg (según la RMN de <sup>1</sup>H aún contiene 1,3-diisopropilurea)

20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,11$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 492$  (M-H)<sup>-</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,82 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,81-7,70 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 4,29 (q, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,26-2,11 (m, 2H), 1,31 (t, 3H), 0,91 (t, 3H).

### Ejemplo 77.1A

(1,1-Dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanol

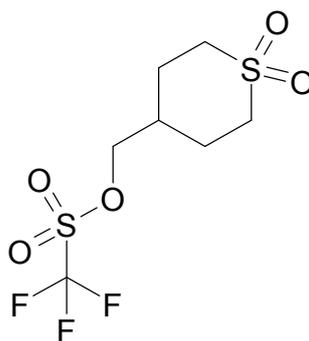


25 A una solución de 1,86 g (8,70 mmol) de peryodato de sodio en 18 ml de agua se adicionó a temperatura ambiente bajo enfriamiento una solución de 500 mg (3,78 mmol) de tetrahidrotiopiran-4-ilmetanol en 10 ml de metanol. Se continuó agitando 1 h a 60 °C y a continuación se separó el metanol por destilación al vacío y se separó por succión el precipitado formado. La fase acuosa restante se extrajo dos veces con 10 ml de dietiléter, dos veces con 10 ml de diclorometano, dos veces con 10 ml de diclorometano/metanol (1:1, v/v) y tras la adición de 5 ml de agua dos veces con 10 ml de etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. La fase acuosa se extrajo nuevamente cuatro veces con 20 ml de 2-metiltetrahidrofurano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Rendimiento combinado: 406 mg (65 % d. t.)

35 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3,60-3,56 (m, 2H), 3,13-3,06 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H), 1,50 (t, 1H).

### Ejemplo 77.1B

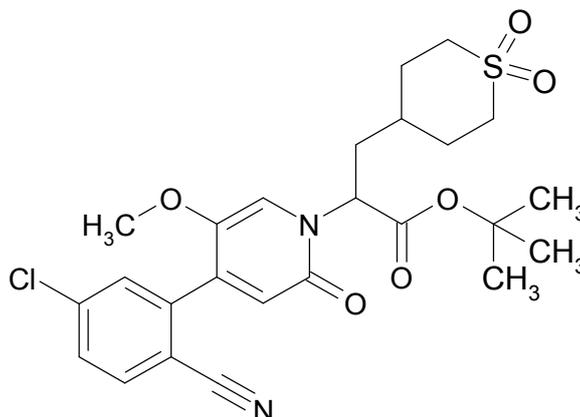
(1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil-trifluorometansulfonato



- 5 A 428  $\mu\text{l}$  (2,55 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en 3 ml de diclorometano se adicionó gota a gota a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  una solución de 380 mg (2,31 mmol) de (1,1-dióxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metanol y 355  $\mu\text{l}$  (2,55 mmol) de trietilamina en 3 ml de diclorometano, de modo que la temperatura interna no excedía  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . Se continuó agitando 30 min a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se calentó espontáneamente a TA. La mezcla de reacción con 30 ml de terc.-butiléter de metilo se diluyó con solución saturada acuosa de cloruro de amonio, se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de sodio y solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a  $25\text{ }^\circ\text{C}$  y  $\geq 100$  mbar de presión. Rendimiento: 503 mg (73 % d. t.)
- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 4,40 (d, 2H), 3,17-3,09 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,16-1,95 (m, 3H).

#### **Ejemplo 77.1C**

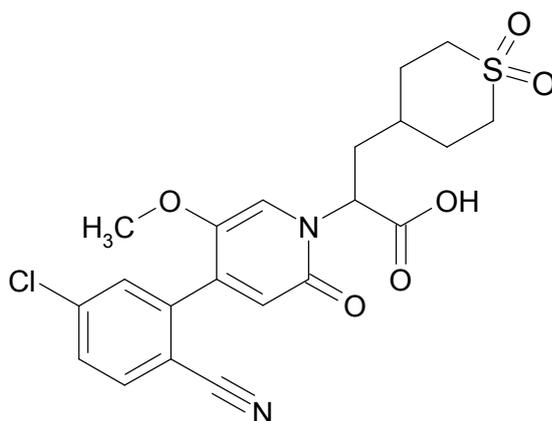
terc-Butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(1,1-dióxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)propanoico (racemato)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 421 mg (1,13 mmol) de terc-butiléster del ácido [4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético, 500 mg (1,69 mmol) de (1,1-dióxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metil-trifluorometansulfonato y 1,46 ml (1,46 mmol) de amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) en 15 ml de THF. Después del procesamiento acuoso se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 862 mg (91 % de pureza, cuant.)
- 20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,01$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 521$  (M+H)<sup>+</sup>

#### **Ejemplo 77.1D**

Ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(1,1-dióxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)propanoico (racemato)



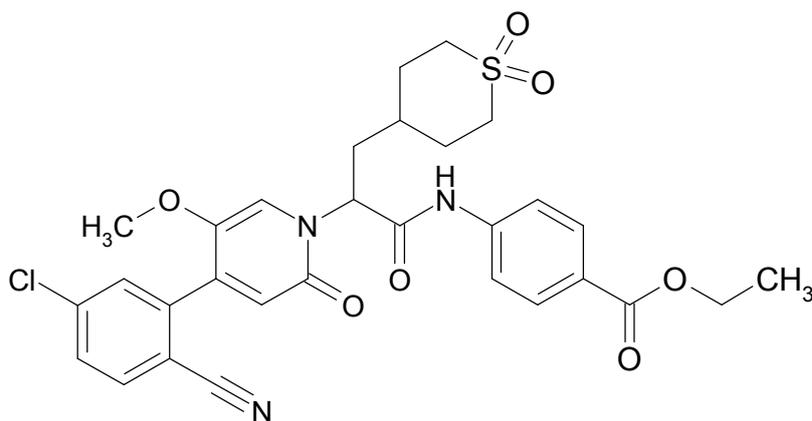
5

De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 860 mg (1,65 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1,1-dióxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)propanoico (racemato) en 16,6 ml de diclorometano con 4,77 ml (61,9 mmol) de TFA. Rendimiento: 1,18 g (72 % de pureza, cuant.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,76$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 463$  (M-H)<sup>-</sup>

#### **Ejemplo 77.1E**

Etiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1,1-dióxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)propanoil}amino)benzoico (racemato)



10

De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar 768 mg (1,19 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1,1-dióxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)propanoico (racemato, 72 % de pureza), 786 mg (4,76 mmol) de etiléster de ácido 4-aminobenzoico, 67,6 mg (476  $\mu$ mol) de oxima y 741  $\mu$ l (4,76 mmol) de DIC en 11,5 ml de dimetilformamida. Después de la HPLC preparativa (gradiente acetonitrilo-agua) se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 331 mg (45 % d. t.)

15

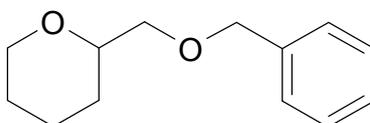
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESlpos):  $m/z = 612$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,80-7,71 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,85 (dd, 1H), 4,29 (q, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,14-2,95 (m, 4H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 3H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,31 (t, 3H).

20

#### **Ejemplo 78.1A**

2-[(Benciloxi)metil]tetrahydro-2H-pirano (racemato)



25

A una suspensión de 9,47 g (237 mmol, 60 % en aceite mineral) de hidruro de sodio en 500 ml de THF se adicionó lentamente gota a gota a 0 °C una solución de 25,0 g (215 mmol) de tetrahydro-2H-piran-2-ilmetanol (racemato) en 500 ml de THF y tras completar la adición se continuó agitando 30 min a 0 °C. A continuación se adicionaron 25,7 ml

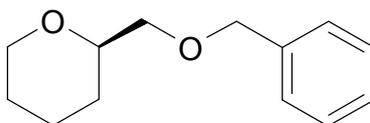
(215 mmol) de bromuro de bencilo y se continuó agitando durante 30 min a 0 °C y 1 h a temperatura ambiente. La reacción se finalizó mediante la adición de 200 ml de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con 200 ml de terc.-butiléter de metilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de etiléter de ácido acético-ciclohexano, cartucho de sílice de 340 g, 100 ml/min caudal) y se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 41,9 g (94 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 3]:  $R_t = 2,18$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 207$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7,37-7,25 (m, 5H), 4,47 (s, 2H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,47-3,28 (m, 4H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,58-1,37 (m, 4H), 1,25-1,13 (m, 1H).

### **Ejemplo 78.1B**

(R)-2-[(Benciloxi)metil]tetrahidro-2H-pirano



La separación enantiomérica de 41,9 g del racemato del Ejemplo 78,1A dio 16,7 g del compuesto del título del Ejemplo 78,1B (enantiómero 1): HPLC quiral:  $R_t = 5,28$  min; 99 % ee, 93 % de pureza.

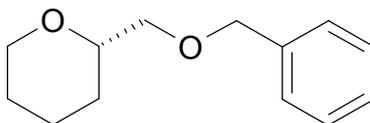
Valor de rotación:  $[\alpha]_{589}^{20,0} = +14,9^\circ$  (c 0,43 g/100cm<sup>3</sup>, CHCl<sub>3</sub>)

Método de separación: columna: OD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 95 % iso-hexano, 5 % 2-Propanol; temperatura: 25 °C; caudal: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: OD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 95 % iso-hexano, 5 % 2-Propanol; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

### **Ejemplo 78.2B**

(S)-2-[(Benciloxi)metil]tetrahidro-2H-pirano



La separación enantiomérica de 41,9 g del racemato del Ejemplo 78,1A dio 17,0 g del compuesto del título del Ejemplo 78,2B (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t = 7,36$  min; 96 % ee, 96 % de pureza.

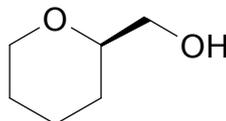
Valor de rotación:  $[\alpha]_{589}^{20,0} = -13,9^\circ$  (c 0,61 g/100cm<sup>3</sup>, CHCl<sub>3</sub>)

Método de separación: columna: OD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 95 % iso-hexano, 5 % 2-Propanol; temperatura: 25 °C; caudal: 25 ml/min; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: OD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 95 % iso-hexano, 5 % 2-Propanol; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

### **Ejemplo 78.1C**

(2R)-tetrahidro-2H-pirano-2-ilmetanol



A una solución de 16,7 g (75,3 mmol) de (R)-2-[(Benciloxi)metil]tetrahidro-2H-pirano (93 % de pureza) en 150 ml de etanol se adicionó 2,0 g de paladio sobre carbón (10 %) y durante la noche se hidrogenó en condiciones normales. A continuación, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se adicionó nuevamente 1,5 g de paladio sobre carbón (10 %). Se hidrogenó durante otras 72 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celite, la torta de filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, gradiente etiléter de ácido acético/ciclohexano) y de las fracciones del producto se eliminó a < 35 °C y > 80 mbar el disolvente.

Rendimiento: 5,47 g (63 % d. t.)

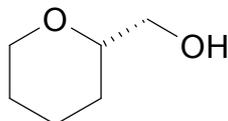
Valor de rotación:  $[\alpha]_{589}^{20,0} = -9,4^\circ$  (c 0,4 g/100cm<sup>3</sup>, CHCl<sub>3</sub>)

CG/MS [procedimiento 9]:  $R_t = 2,16$  min; MS:  $m/z = 116$  (M)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4,51 (t, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,37-3,18 (m, 4H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,19-1,05 (m, 1H).

**Ejemplo 78.2C**

(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetanol



5 A una solución 17,0 g (82,4 mmol) de (S)-2-[(Benciloxi)metil]tetrahidro-2H-pirano (96 % ee, 96 % de pureza) en 120 ml de etanol se adicionaron 3,51 g (3,30 mmol) de paladio sobre carbón (10 %) y se hidrogenó durante la noche a temperatura ambiente y presión normal. A continuación se adicionó otra vez 1,75 g (1,65 mmol) de paladio sobre carbón (10 %) y se hidrogenó otras 72 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, gradiente diclorometano/metanol) y de las fracciones del producto se eliminó a < 25 °C y > 50 mbar el disolvente. Rendimiento:

10 8,23 g (86 % d. t.)

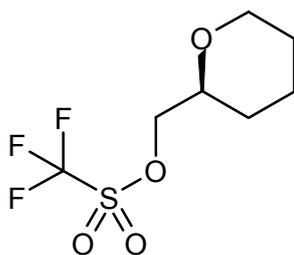
Valor de rotación:  $[\alpha]_{589}^{20,0} = +9,1^\circ$  (c 0,36 g/100cm<sup>3</sup>, CHCl<sub>3</sub>), cf. A. Aponick, B. Biannic, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1330-1333.

CG/MS [procedimiento 7]: R<sub>t</sub> = 1,82 min; MS: m/z = 116 (M)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4,51 (t, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,37-3,18 (m, 4H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 3H), 1,19-1,05 (m, 1H).

**Ejemplo 79.1A**

(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetiltrifluorometansulfonato

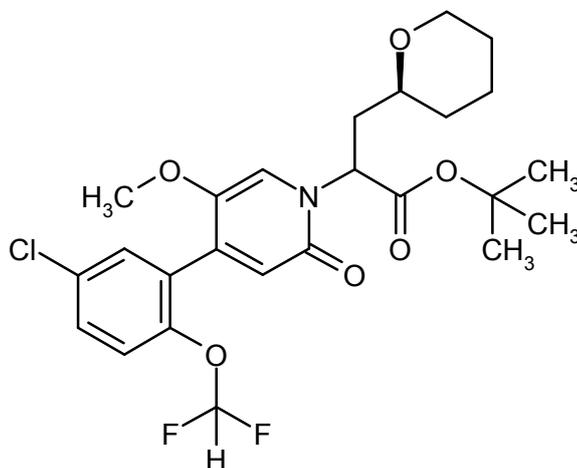


20 De acuerdo con el procedimiento general 8A se hicieron reaccionar 330 mg (2,84 mmol) de (2S)-tetrahidro-2H-piran-2-ilmetanol con 0,57 ml (3,41 mmol, 1,2 eq.) anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de 0,48 ml (3,41 mmol, 1,2 eq.) trietilamina. El producto en bruto se transformó en el próximo paso sin otra purificación.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 4,32 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,56-1,41 (m, 4H), 1,28-1,14 (m, 1H).

**Ejemplo 79.1B**

25 terc-butiléster del ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)

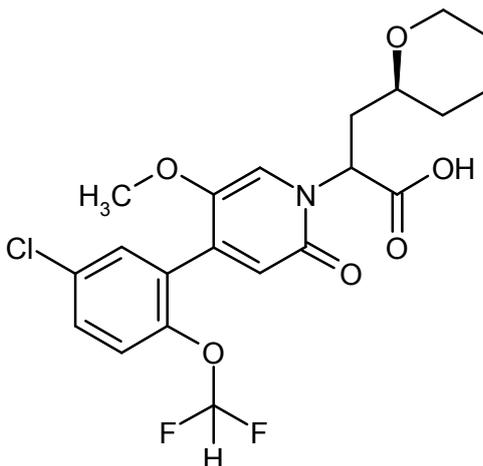


De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 237 mg (0,55 mmol) de terc-butiléster del ácido {4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}acético en presencia de 0,72 ml (0,72 mmol, 1,3 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 274 mg (1,11 mmol, 2,0 eq.) (2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetiltrifluorometansulfonato. Rendimiento: 130 mg (45 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,25$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 514$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 79.1C

Ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-[(2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)

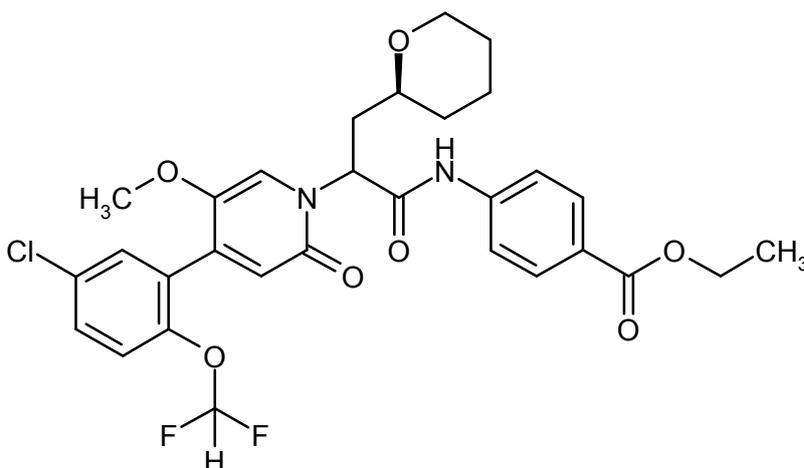


10 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 311 mg (90 % de pureza, 0,55 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-[(2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con TFA. Rendimiento: 312 mg (87 % de pureza, cuant.)

15 CL/EM [procedimiento 2]: diaestereómero 1:  $R_t = 2,86$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 458$  (M+H)<sup>+</sup>; diaestereómero 2:  $R_t = 2,92$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 458$  (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 79.1D

Etiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-[(2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoil)amino]benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)

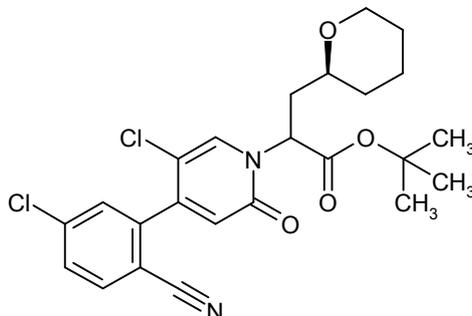


20 De acuerdo con el procedimiento general 5B se hicieron reaccionar dos fracciones, 312 mg (87 % de pureza, 0,59 mmol) y 86 mg (0,19 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-[(2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2), con en total 202 mg (1,23 mmol, 1,6 eq.) etiléster de ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 315 mg (83 % d. t.)

25 CL/EM [procedimiento 1]: diaestereómero 1:  $R_t = 1,20$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 605$  (M+H)<sup>+</sup>; diaestereómero 2:  $R_t = 1,22$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 605$  (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 80.1A**

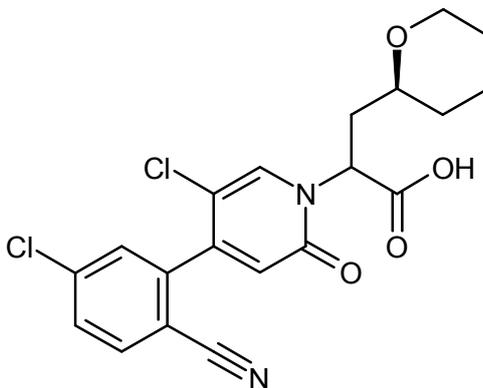
terc-Butiléster del ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*S*)-tetrahydro-2*H*-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 570 mg (1,46 mmol) de terc-butiléster del ácido [5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]acético en presencia de 1,75 ml (1,75 mmol, 1,2 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 707 mg (87 % de pureza, 2,48 mmol, 1,7 eq.) (2*S*)-tetrahydro-2*H*-piran-2-ilmetiltrifluorometansulfonato. Rendimiento: 396 mg (57 % d. t.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,25$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 421$  (M+H-COO-*terc.*-butil)\*.

10 **Ejemplo 80.1B**

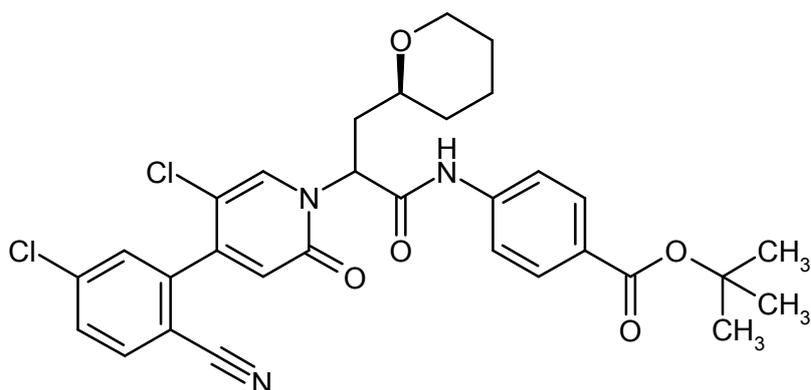
Ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*S*)-tetrahydro-2*H*-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 396 mg (0,83 mmol) de terc-butiléster del ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*S*)-tetrahydro-2*H*-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con TFA. Rendimiento: 396 mg (cuant.)  
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 421$  (M+H)\*.

**Ejemplo 80.1C**

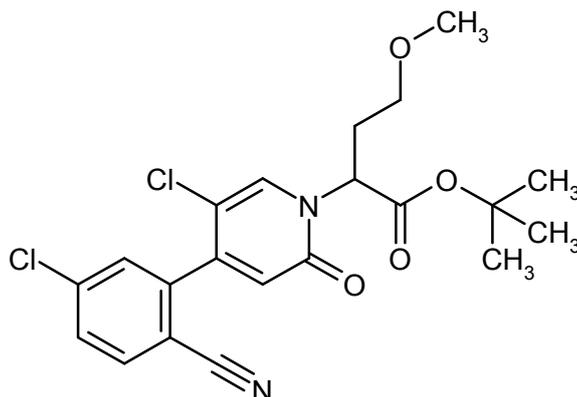
- 20 terc-butiléster del ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*S*)-tetrahydro-2*H*-piran-2-il]propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 396 mg (0,90 mmol) de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con 192 mg (0,99 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 364 mg (68 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]: diaestereómero 1:  $R_t = 1,32$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>; diaestereómero 2:  $R_t = 1,34$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 81.1A**

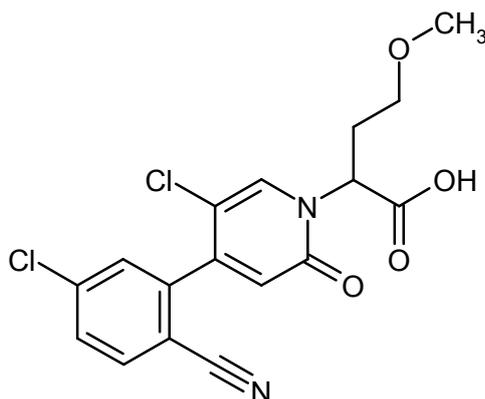
Ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 7B se hicieron reaccionar 500 mg (1,32 mmol) de terc-butiléster del ácido [5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]acético en presencia de 1,58 ml (1,58 mmol, 1,2 eq.) amida de bis-(trimetilsilil)-litio (1M en THF) con 556 mg (74 % de pureza, 1,98 mmol, 1,5 eq.) 2-metoxietiltrifluorometansulfonato. Rendimiento: 455 mg (80 % de pureza, 63 % d. t.)  
 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,16$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 381$  (M+H-COO-*terc.*-butil)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 81.1B**

Ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato)

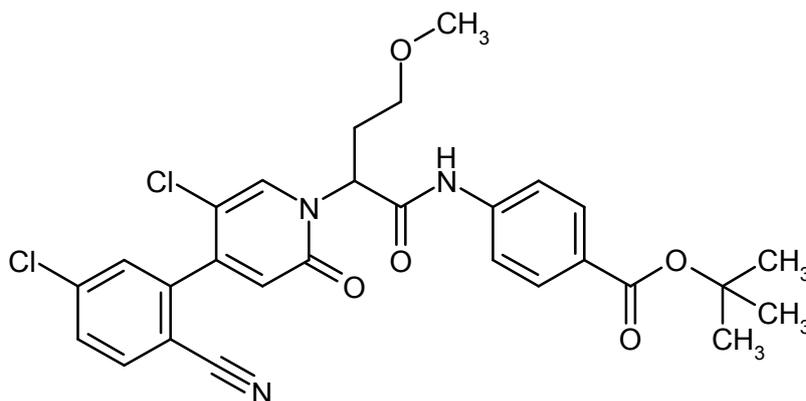


De acuerdo con el procedimiento general 6A se saponificaron 455 mg (80 % de pureza, 0,83 mmol) de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 417 mg (76 % de pureza, cuant.)

CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 0,86$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 381$  (M+H)<sup>+</sup>.

### 5 **Ejemplo 81.1C**

terc-butiléster del ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-benzoico (racemato)



10 De acuerdo con el procedimiento general 5A se hicieron reaccionar 417 mg (76 % de pureza, 0,83 mmol) de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) con 177 mg (0,91 mmol, 1,1 eq.) de terc-butiléster del ácido 4-aminobenzoico. Rendimiento: 438 mg (92 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,24$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 556$  (M+H)<sup>+</sup>.

### **Ejemplos de realización**

#### **Procedimiento general 1: acoplamiento de amida con HATU/DIEA**

15 Una solución del correspondiente ácido carboxílico (1,0 eq.) en dimetilformamida (aprox. 12 ml/mmol) se mezcló bajo argón a TA con la correspondiente amina (1,1 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) (2,2 eq.) y una solución de HATU (1,2 eq.) en poca cantidad de DMF. La mezcla de reacción se agitó a TA. Después de la adición de agua/acetato de etilo y la separación de fases se lavó la fase orgánica con agua y con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del producto en bruto se realizó a continuación mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

#### **Procedimiento general 2: Verseifung eines *tert*-butilesters o eines Boc-geschützten Amins mittels TFA**

25 Una solución del correspondiente derivado de *tert*-butiléster o de una amina protegida co Boc (1,0 eq.) en diclorometano (aprox. 25 ml/mmol) se mezcló a TA con TFA (20 eq.) y se agitó a TA durante 1-8 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se coevaporó varias veces con diclorometano y/o tolueno. La purificación del producto en bruto se efectuó a continuación mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente acetonitrilo-agua o gradiente de agua-metanol).

#### **Procedimiento general 3: saponificación de un metil o etiléster con hidróxido de litio**

30 A una solución del correspondiente éster (1,0 eq.) en una mezcla de tetrahidrofurano /agua (3:1, aprox. 15 ml/mmol) se añadió a TA hidróxido de litio (2-4 eq.) y se agitó a TA. A continuación se ajustó la mezcla de reacción con solución acuosa de ácido clorhídrico (1N) a un valor de pH 1. Después de la adición de agua/acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-acetato de etilo o con mezclas de diclorometano-metanol) o HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

#### **Procedimiento general 4: saponificación de un metil o etiléster con carbonato de cesio**

40 A una solución del correspondiente metil o etiléster (1 eq.) en una mezcla de metanol/agua (4/1, 0,05-0,2M) se añadió carbonato de cesio (2 eq.) y la suspensión resultante se agitó 3-8 h a una temperatura de TA hasta 60 °C. La mezcla de reacción dado el caso se enfrió a TA y se ajustó con ácido clorhídrico acuoso (1N) a pH 3. Se eliminó el metanol a 30 °C al vacío. La fase acuosa se extrajo con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo

se purificó mediante HPLC preparativa.

**Procedimiento general 5: acoplamiento de amida con OXIMA/DIC**

5 A una solución desgasificada del correspondiente ácido carboxílico (1 eq.), anilina (1 eq.) y etiléster del ácido hidroximiinoacético (oxima) (0,1-1 eq.) en dimetilformamida (0,1M) se adicionó gota a gota *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC) (1 eq.) y se agitó la solución de reacción resultante durante 8-24 h a una temperatura desde TA a 40 °C. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se mezcló con agua y el producto deseado se filtró o se purificó mediante cromatografía de fases normales (gradiente de ciclohexano/etiléster de ácido acético) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 6: acoplamiento de amida con T3P/DIEA**

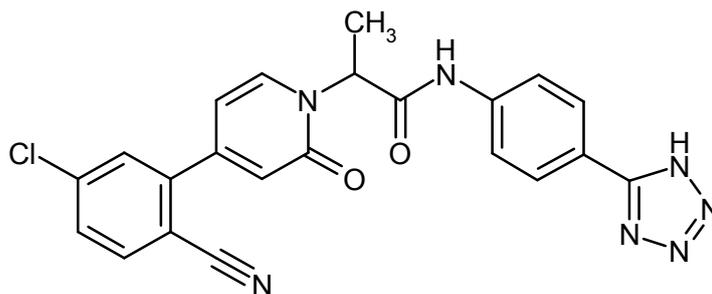
10 Una solución de ácido carboxílico y la correspondiente amina (1,1-1,5 eq.) en dimetilformamida (0,15-0,05 mmol) se mezcló bajo argón a 0 °C gota a gota con *N,N*-diisopropiletilamina (3 eq.) y anhídrido de ácido propilfosfónico (T3P, al 50 % en dimetilformamida, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a TA y a continuación se concentró al vacío. Después de la adición de agua/etiléster de ácido acético y la separación de fases se extrajo la fase acuosa con etiléster dos veces con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto a continuación se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-60, eluyente: mezclas de ciclohexano-etiléster de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

**Procedimiento general 7: acoplamiento de amida con T3P/piridina**

20 Una solución del ácido carboxílico (1 eq.) y de la correspondiente amina (1,5 eq.) en piridina (0,15-0,05M) se mezcló bajo argón a 0 °C gota a gota con anhídrido de ácido propilfosfónico (T3P, al 50 % en etiléster de ácido acético, 4 eq.). Esta mezcla se calentó a 90 °C y se agitó 1-20 h a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se mezcló con agua y etiléster de ácido acético. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución tampón acuosa (pH 5), con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y con solución saturada acuosa de cloruro de sodio, se secaron (sulfato de sodio o sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto dado el caso a continuación se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: mezclas de ciclohexano-etiléster de ácido acético o mezclas de diclorometano-metanol) o RP-HPLC preparativa (gradiente de agua-acetonitrilo o gradiente de agua-metanol).

30 **Ejemplo 1**

Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-*N*-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]-propanoico (racemato)



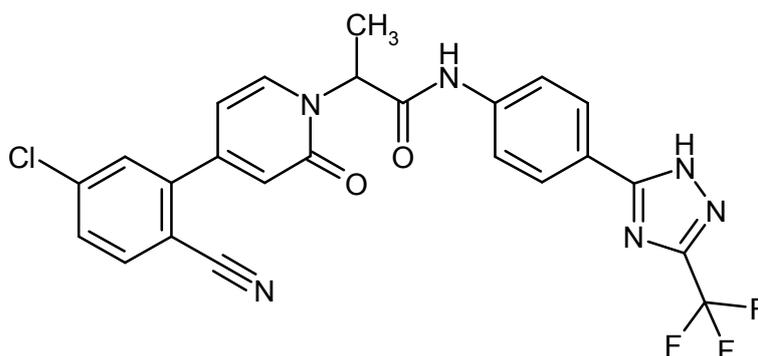
35 De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 65 mg (83 % de pureza, 0,18 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) (Ejemplo 2,2B) con 1,2 eq. 4-(1*H*-tetrazol-5-il)anilina. Rendimiento: 17 mg (22 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,82$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 446$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,78 (s, 1H), 8,08-7,94 (m, 4H), 7,87-7,80 (m, 3H), 7,78 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,59 (q, 1H), 1,71 (d, 3H).

**Ejemplo 2**

40 Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-*N*-[4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]fenil]propanoico (racemato)

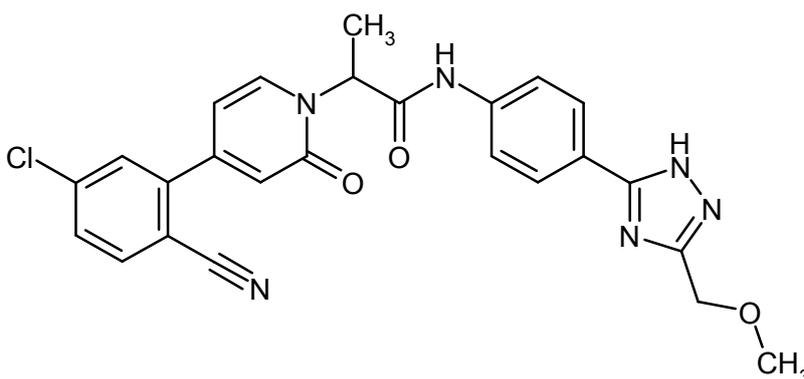


De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 95 mg (83 % de pureza, 0,26 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) (Ejemplo 2,2B) y 75 mg (0,31 mmol) de 4-[3-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]anilina (Ejemplo 1,1C). Rendimiento: 30 mg (92 % de pureza, 21 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,06$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 513$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 15,17 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,77 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 5,59 (q, 1H), 1,71 (d, 3H).

### Ejemplo 3

- 10 Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-[3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]fenil]propanoico (racemato)

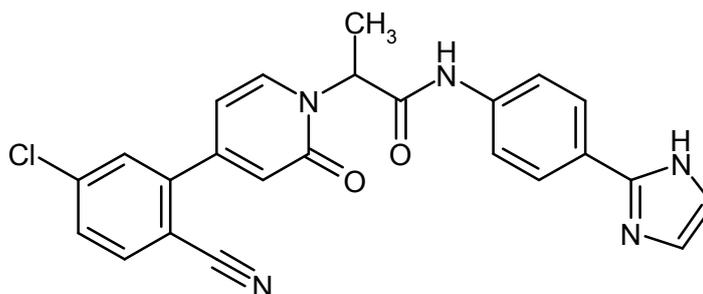


De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 90 mg (93 % de pureza, 0,28 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) (Ejemplo 2,2B) y 80 mg (0,33 mmol) de 4-[3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol-5-il]anilina-monoclorhidrato. Rendimiento: 45 mg (33 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,87$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 489$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,62 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,99-7,92 (m, 3H), 7,82 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,73 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,60 (q, 1H), 1,70 (d, 3H).

### Ejemplo 4

Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-(1H-imidazol-2-il)fenil]-propanoico (racemato)



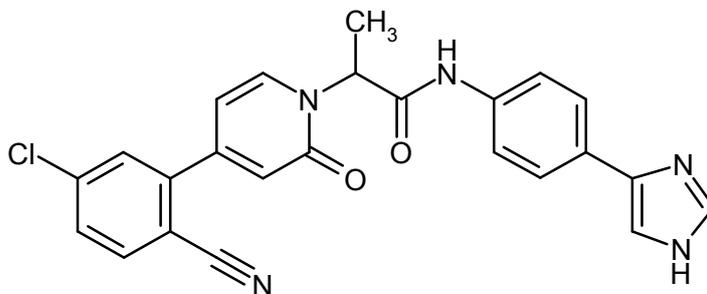
- 20 De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 71 mg (0,23 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) (Ejemplo 2,2B) y 40 mg (0,25 mmol) de 4-(1H-imidazol-2-il)anilina (Ejemplo 1,2A). Rendimiento: 4 mg (4 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,66$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 444$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,39 (s ancho, 1H), 10,56 (s ancho, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,21 (s ancho, 1H), 6,99 (s ancho, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,60 (q, 1H), 1,70 (d, 3H).

### 5 **Ejemplo 5**

Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-(1H-imidazol-4-il)fenil]-propanoico (racemato)



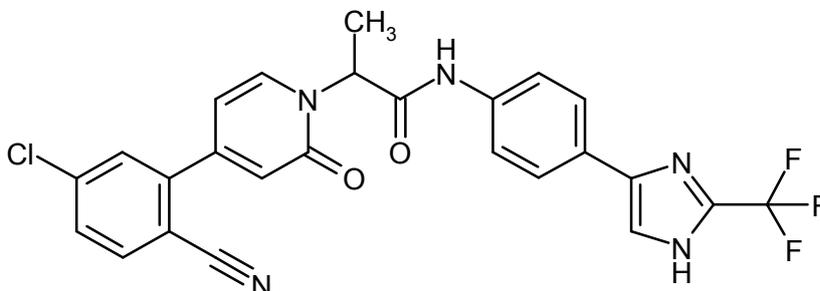
De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 78 mg (0,25 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) (Ejemplo 2,2B) y 44 mg (0,28 mmol) de 4-(1H-imidazol-4-il)anilina. Rendimiento: 40 mg (36 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,74$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 444$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,13 (s ancho, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,74-7,66 (m, 3H), 7,61 (d, 2H), 7,52 (s ancho, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,61 (q, 1H), 1,69 (d, 3H).

### 15 **Ejemplo 6**

Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-[2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]fenil]propanoico (racemato)



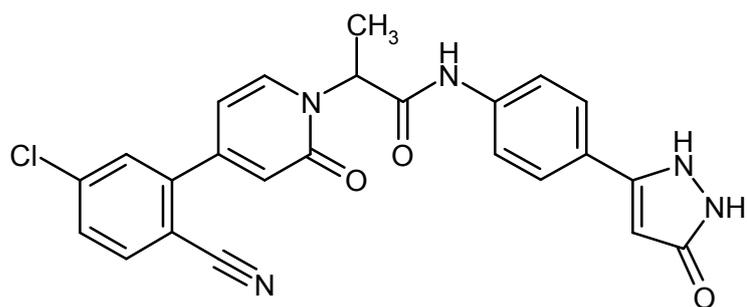
De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 67 mg (0,22 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) (Ejemplo 2,2B) y 49 mg (0,22 mmol) de 4-[2-(trifluorometil)-1H-imidazol-5-il]anilina (Ejemplo 1,3B). Rendimiento: 26 mg (22 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,00$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 512$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,66 (s ancho, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,65 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,61 (q, 1H), 1,70 (d, 3H).

### 25 **Ejemplo 7**

Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)fenil]propanoico (racemato)

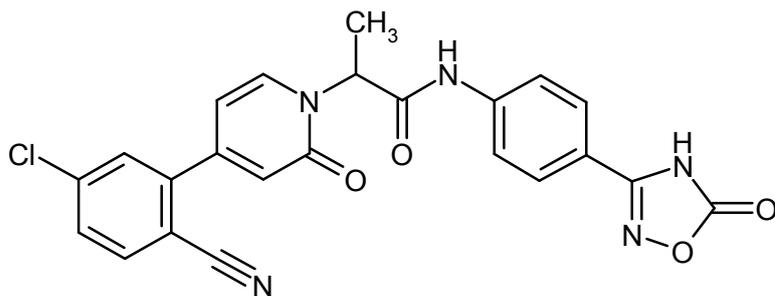


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 110 mg (0,20 mmol) de terc-butiléster del ácido 5-[4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-carboxílico (racemato) (Ejemplo 2,3A) con TFA. Rendimiento: 24 mg (27 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,87$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 460$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,79 (s ancho, 1H), 10,55 (s, 1H), 9,57 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,68-7,59 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,84 (s ancho, 1H), 5,60 (q, 1H), 1,70 (d, 3H).

### Ejemplo 8

- 10 Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]propanoico (racemato)

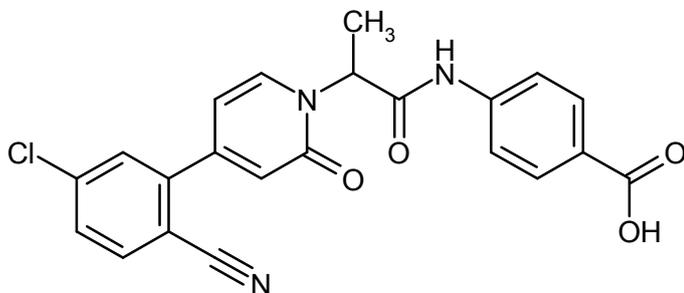


De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 120 mg (93 % de pureza, 0,37 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) (Ejemplo 2,2B) con 1,2 eq. 3-(4-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (Ejemplo 1,5A). Rendimiento: 23 mg (13 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,91$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 462$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,88 (s ancho, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,81-7,78 (m, 4H), 7,77 (dd, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,57 (q, 1H), 1,71 (d, 3H).

### Ejemplo 9

- 20 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)-benzoico (racemato)

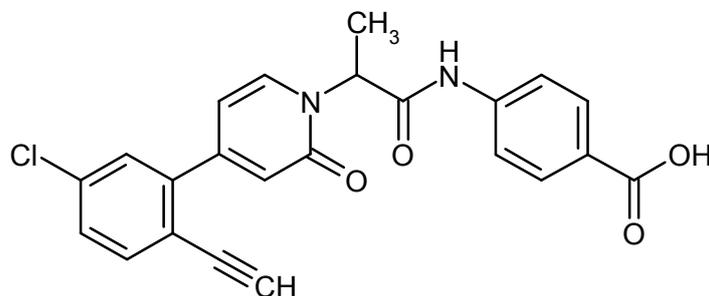


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 43 mg (0,09 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 2,2C) con TFA. Rendimiento: 20 mg (89 % de pureza, 48 % d. t.)

- 25 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,88$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 422$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,73 (s ancho, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,58 (q, 1H), 1,70 (s, 3H).

**Ejemplo 10**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-etinilfenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)-benzoico (racemato)



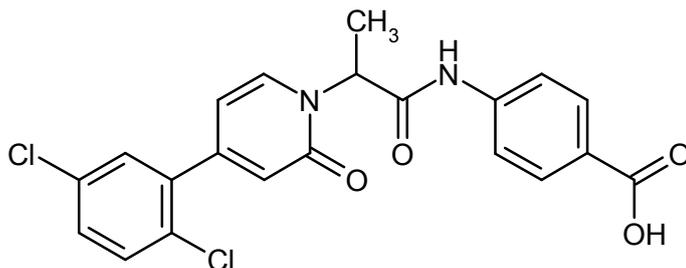
- 5 De acuerdo con el procedimiento general 3 se saponificaron 15 mg (0,03 mmol) de metiléster de ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-etinilfenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 2,8F) con hidróxido de litio. Rendimiento: 4 mg (92 % de pureza, 28 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,98$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 421$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,72 (s ancho, 1H), 10,75 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,57 (q, 1H), 3,57 (s, 1H), 1,68 (d, 3H).

**10 Ejemplo 11**

Ácido 4-({2-[4-(2,5-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato)



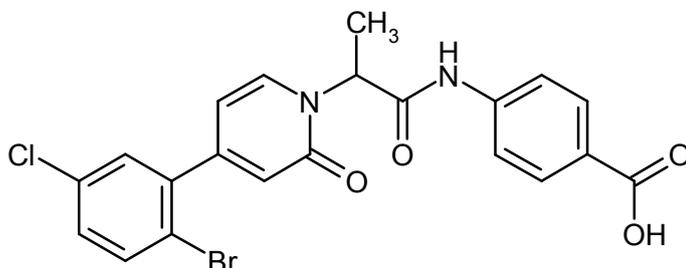
- 15 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 83 mg (0,17 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(2,5-diclorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 2,9C) con TFA. Rendimiento: 21 mg (88 % de pureza, 23 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,99$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 431$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,70 (s, 1H), 7,92-7,84 (m, 3H), 7,68 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 5,58 (q, 1H), 1,68 (d, 3H).

**Ejemplo 12**

- 20 Ácido 4-({2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato)



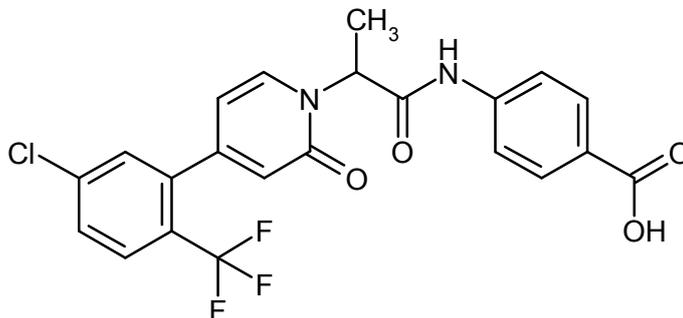
- 25 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 96 mg (0,18 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 2,10C) con TFA. Rendimiento: 69 mg (82 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,03$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 475$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,77 (s ancho, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,38 (dd, 1H), 5,57 (q, 1H), 1,68 (d, 3H).

**Ejemplo 13**

Ácido 4-([2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil]-amino)-benzoico (racemato)

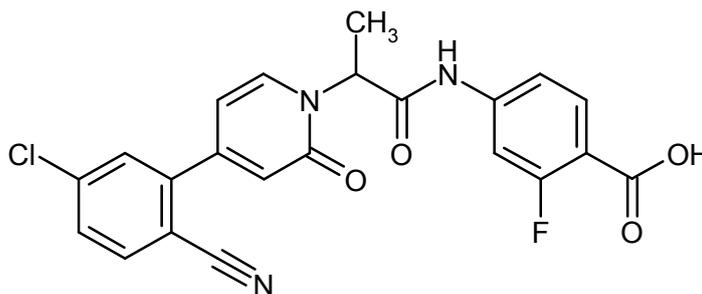


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 104 mg (0,20 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-([2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil]amino)benzo (racemato) (Ejemplo 2,11C) con TFA. Rendimiento: 67 mg (73 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,01$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 465$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (s ancho, 1H), 10,74 (s, 1H), 7,93-7,84 (m, 4H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 5,57 (q, 1H), 1,68 (d, 3H).

**Ejemplo 14**

- 10 Ácido 4-([2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil]amino)-2-fluorobenzoico (racemato)

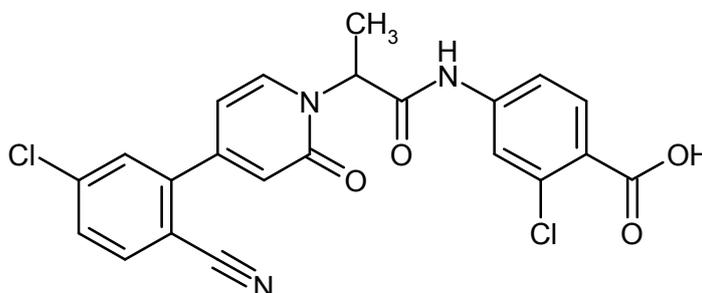


De acuerdo con el procedimiento general 3 se saponificaron 82 mg (0,17 mmol) de metiléster del ácido 4-([2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil]amino)-2-fluorobenzoico (racemato) (Ejemplo 2,4A) con hidróxido de litio. Rendimiento: 8 mg (93 % de pureza, 10 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,92$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 440$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,05 (s ancho, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,53 (q, 1H), 1,70 (d, 3H).

**Ejemplo 15**

Ácido 2-cloro-4-([2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil]-amino)benzoico (racemato)

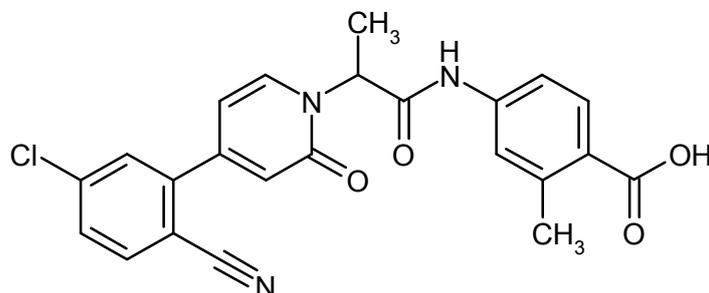


- 20 De acuerdo con el procedimiento general 3 se saponificaron 100 mg (94 % de pureza, 0,20 mmol) de metiléster del ácido 2-cloro-4-([2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil]amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 2,5A) con hidróxido de litio. Rendimiento: 8 mg (93 % de pureza, 10 % d. t.)

- 25 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,93$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 456$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,14 (s ancho, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,52 (q, 1H), 1,70 (d, 3H).

**Ejemplo 16**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)-2-metilbenzoico (racemato)



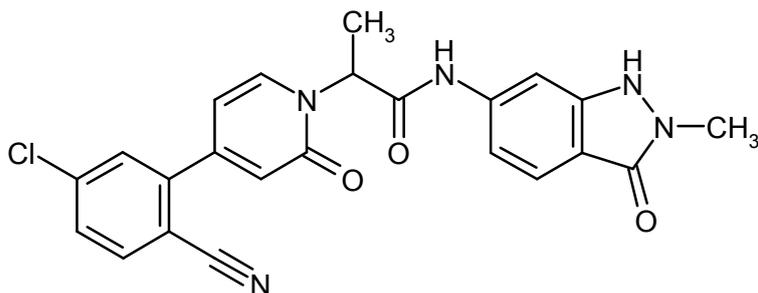
- 5 De acuerdo con el procedimiento general 3 se saponificaron 120 mg (0,27 mmol) de metiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)-2-metilbenzoico (racemato) (Ejemplo 2,6A) con hidróxido de litio. Rendimiento: 39 mg (93 % de pureza, 33 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,91$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 436$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,61 (s ancho, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,56 (q, 1H), 1,69 (d, 3H).

10 **Ejemplo 17**

Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-*N*-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-6-il)propanoico (racemato)



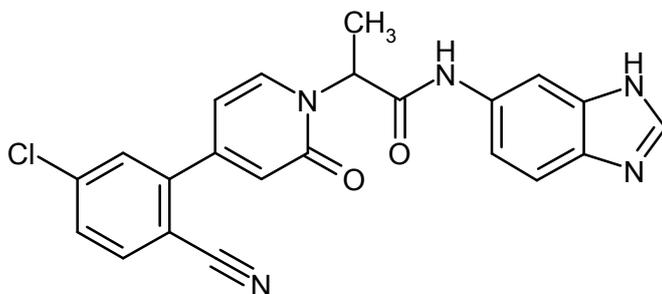
- 15 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 75 mg (0,14 mmol) de terc-butiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil}amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-1-carboxílico (racemato) (Ejemplo 2,7A) con TFA. Rendimiento: 37 mg (60 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,79$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 448$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,65 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,58 (q, 1H), 1,70 (d, 3H).

20 **Ejemplo 18**

Amida del ácido *N*-(1*H*-benzimidazol-6-il)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato)



- 25 De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 65 mg (83 % de pureza, 0,18 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) (Ejemplo 2,2B) y 26 mg (0,20 mmol) de 1*H*-benzimidazol-6-amina. Rendimiento: 11 mg (15 % d. t.)

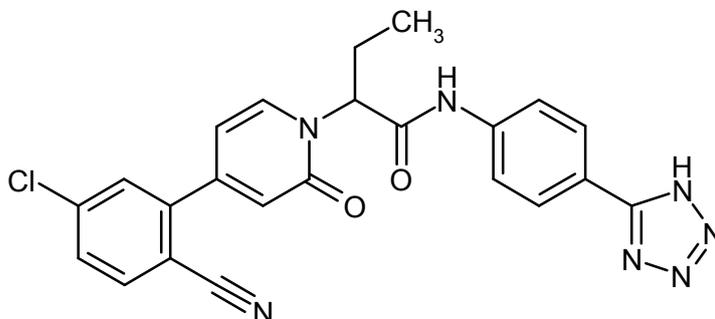
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,64$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 418$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,39 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08-7,95 (m, 3H), 7,83 (d,

1H), 7,77 (dd, 1H), 7,61-7,21 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 5,63 (m, 1H), 1,69 (d, 3H).

### **Ejemplo 19**

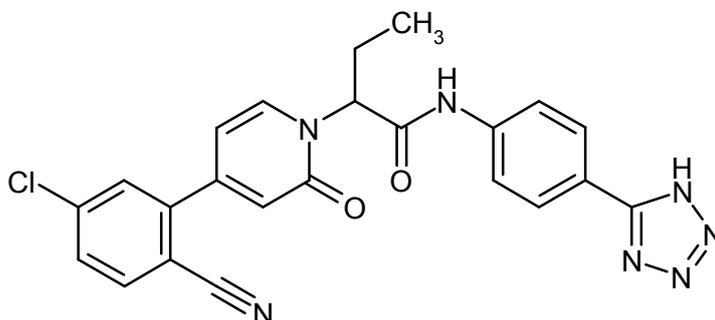
Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]butanoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 212 mg (60 % de pureza, 0,4 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) (Ejemplo 3,1C) y 31 mg (0,19 mmol) de 4-(1H-tetrazol-5-il)anilina. Rendimiento: 143 mg (77 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,88$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 460$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 16,77 (s ancho, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,87-7,82 (m, 3H), 7,77 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 5,62 (q, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 0,92 (t, 3H).

### **Ejemplo 20**

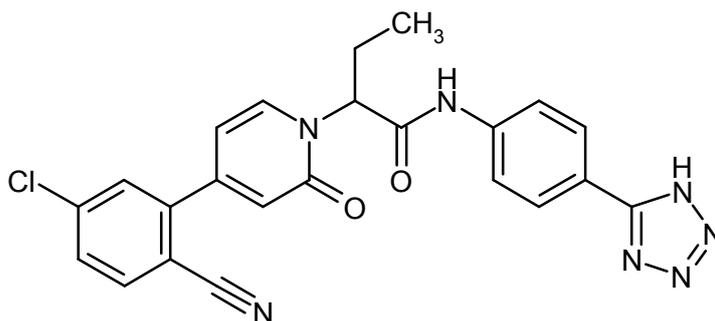
Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]butanoico (enantiómero 1)



- 15 La separación enantiomérica de 140 mg del racemato del Ejemplo 19 dio 51 mg del compuesto del título del Ejemplo 20 (enantiómero 1): HPLC quiral:  $R_t = 4,7$  min; 99 % ee.  
 Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250x20 mm; eluyente A: iso-hexano, eluyente B: etanol + 0,2 % ácido acético; gradiente: 0,0 min 70 % A  $\rightarrow$  3 min 70 % A  $\rightarrow$  20 min 0 % A  $\rightarrow$  30 min 0 % A; horno: 45 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.  
 20 Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250x4,6 mm; eluyente: 90 % iso-hexano, 10 % etanol; horno: 30 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

### **Ejemplo 21**

Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]butanoico (enantiómero 2)



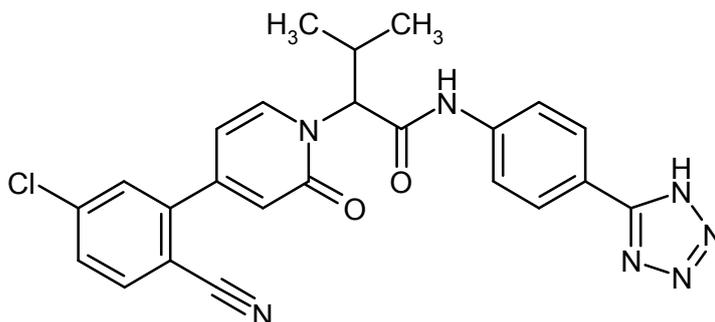
La separación enantiomérica de 140 mg del racemato del Ejemplo 19 dio 59 mg del compuesto del título del Ejemplo 21 (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t = 10,7$  min; 99 % ee.

Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x20 mm; eluyente A: iso-hexano, eluyente B: etanol + 0,2 % ácido acético; gradiente: 0,0 min 70 % A  $\rightarrow$  3 min 70 % A  $\rightarrow$  20 min 0 % A  $\rightarrow$  30 min 0 % A; horno: 45  $^{\circ}\text{C}$ ; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; preparación de muestra: 140 mg de racemato disueltos en 0,5 ml de trietanolamina/5,5 ml de etanol.

Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x4,6 mm; eluyente: 90 % iso-hexano, 10 % etanol; horno: 30  $^{\circ}\text{C}$ ; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

### **Ejemplo 22**

- 10 Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metil-*N*-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]-butanoico (racemato)



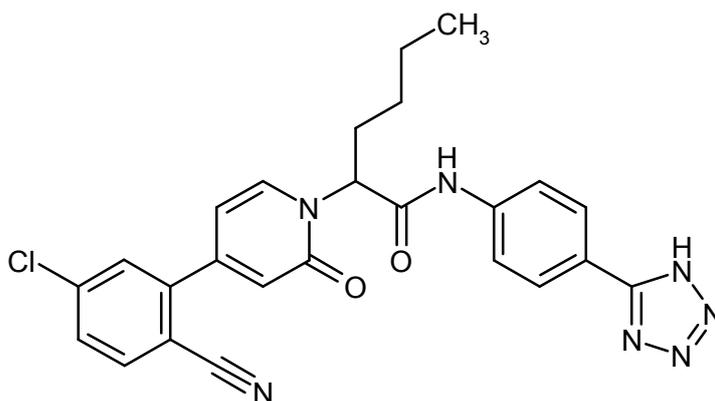
- 15 De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 79 mg (86 % de pureza, 0,21 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilbutanoico (racemato) (Ejemplo 4.1C) y 40 mg (0,25 mmol) de 4-(1*H*-tetrazol-5-il)anilina. Rendimiento: 45 mg (46 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,01$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 474$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 11,03 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,04 (d, 3H), 8,01 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 5,52 (d, 1H), 1,10 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

### **Ejemplo 23**

- 20 Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-*N*-[4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil]hexanoico (racemato)



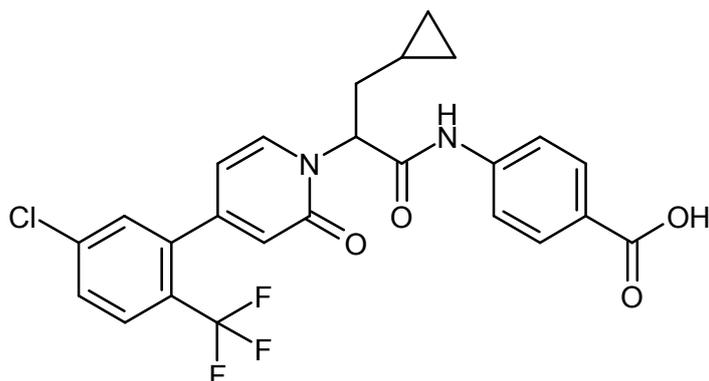
- 25 De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 95 mg (78 % de pureza, 0,22 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]hexanoico (racemato) (Ejemplo 5.1C) y 42 mg (0,26 mmol) de 4-(1*H*-tetrazol-5-il)anilina. Rendimiento: 32 mg (30 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 488$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 16,77 (s ancho, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,87-7,82 (m, 3H), 7,77 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,71 (dd, 1H), 2,21-2,04 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,29-1,20 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

### **Ejemplo 24**

- 30 Ácido 4-[(2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclopropilpropanoil)-amino]benzoico (racemato)



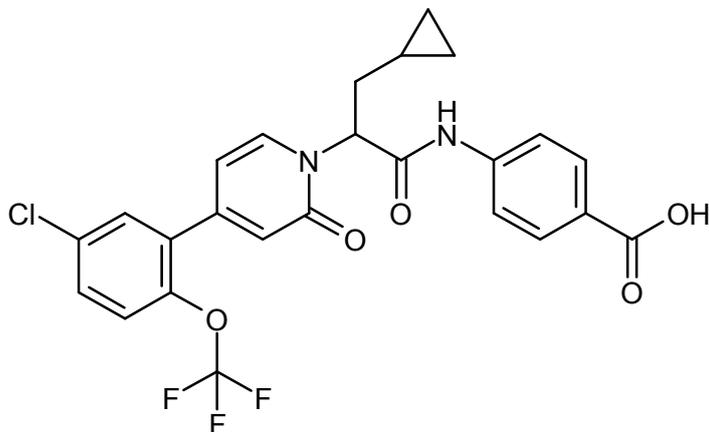
De acuerdo con el procedimiento general 3 se saponificaron 200 mg (48 % de pureza, 0,19 mmol) de metiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxipiridin-1(2H)-il}-3-ciclopropilpropanoil)amino]benzoico (racemato) (Ejemplo 6,1G) con hidróxido de litio. Rendimiento: 46 mg (49 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,14$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 505$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,78 (s ancho, 1H), 10,84 (s, 1H), 7,90 (t, 4H), 7,78-7,71 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 5,88-5,77 (m, 1H), 5,74-5,67 (m, 1H), 5,05-4,96 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 2H), 2,11-1,93 (m, 2H).

#### **Ejemplo 25**

10 Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-oxipiridin-1(2H)-il}-3-ciclopropilpropanoil)-amino]benzoico (racemato)



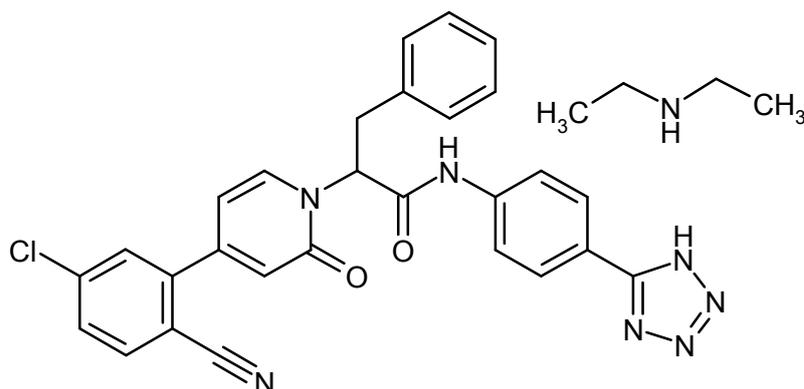
De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 77 mg (92 % de pureza, 0,12 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-oxipiridin-1(2H)-il}-3-ciclopropilpropanoil)amino]-benzoico (racemato) (Ejemplo 6,2C) con TFA. Rendimiento: 41 mg (64 % d. t.)

15 CL/EM [procedimiento 3]:  $R_t = 2,60$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 521$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,78 (s ancho, 1H), 10,84 (s, 1H), 7,94-7,88 (m, 3H), 7,76-7,71 (m, 3H), 7,67 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 5,87-5,76 (m, 1H), 5,72-5,65 (m, 1H), 5,03-4,95 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,09-1,92 (m, 2H).

#### **Ejemplo 26**

20 Amida del ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxipiridin-1(2H)-il]-3-fenil-N-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]-propanoico aducto de dietilamina (racemato)

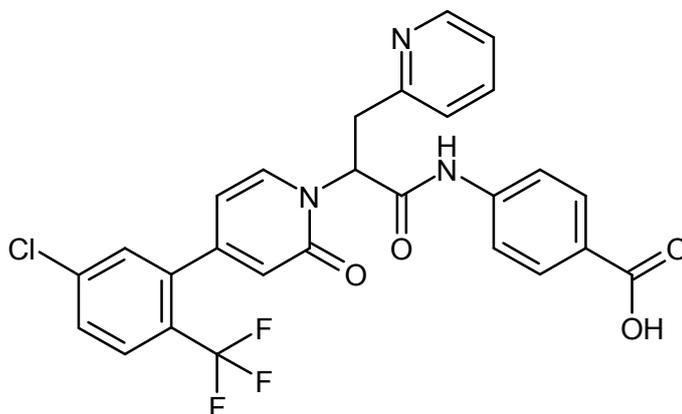


De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 77 mg (85 % de pureza, 0,17 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-fenilpropanoico (racemato) (Ejemplo 7,1C) y 31 mg (0,19 mmol) de 4-(1*H*-tetrazol-5-il)anilina. Rendimiento: 17 mg (94 % de pureza, 16 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,02$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,66 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,10 (dd, 1H), 2,93 (q, 4H), 1,15 (t, 6H).

### Ejemplo 27

- 10 Ácido 4-[[2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-2-il)-propanoil]-amino]benzoico (racemato)

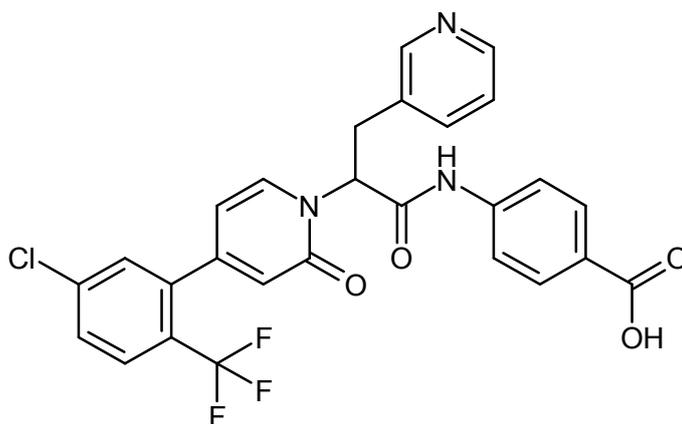


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 163 mg (93 % de pureza, 0,25 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[(2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclopropilpropanoil)amino]benzoico (racemato) (Ejemplo 8,1E) con TFA. Rendimiento: 98 mg (71 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,01$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 542$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,77 (s ancho, 1H), 10,92 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,95-7,89 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 7,78-7,69 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,23-6,16 (m, 2H), 3,71-3,56 (m, 2H).

### Ejemplo 28

- 20 Ácido 4-[[2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(piridin-3-il)-propanoil]-amino]benzoico (racemato)

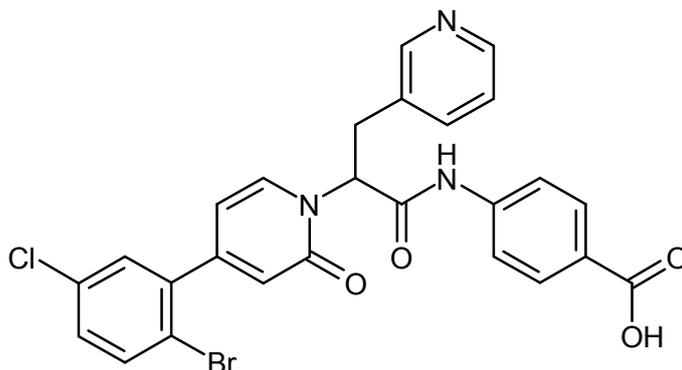


De acuerdo con el procedimiento general 2 se mezclaron 33 mg (94 % de pureza, 0,05 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-([2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-3-il)propanoil]amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 9,1C) con TFA. Rendimiento: 11 mg (40 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,91$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 542$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,79 (s ancho, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,76-7,71 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,30,6,26 (m, 2H), 6,05 (dd, 1H), 3,56-3,43 (m, 2H).

#### **Ejemplo 29**

- 10 Ácido 4-([2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-3-il)propanoil]amino)benzoico (racemato)

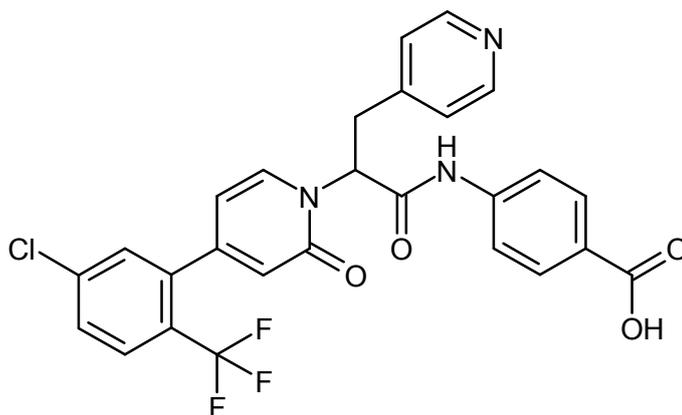


De acuerdo con el procedimiento general 3 se saponificaron 65 mg (85 % de pureza, 0,10 mmol) de metiléster de ácido 4-([2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-3-il)propanoil]amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 9.2E) con hidróxido de litio. Rendimiento: 14 mg (26 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,90$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,79 (s ancho, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 6,35-6,31 (m, 2H), 6,05 (dd, 1H), 3,56-3,43 (m, 2H).

#### **Ejemplo 30**

- 20 Ácido 4-([2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoil]-amino)benzoico (racemato)



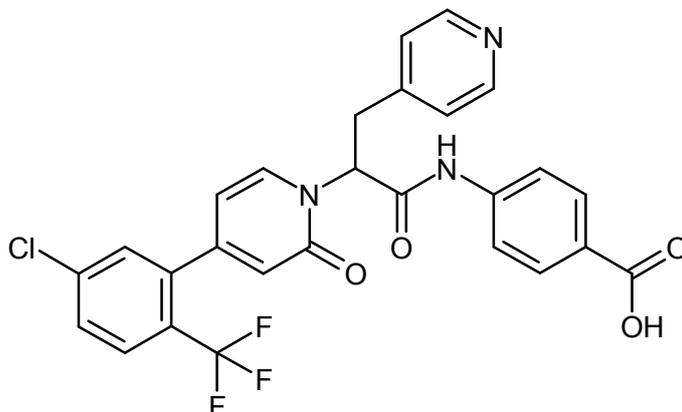
De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 383 mg (0,62 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[[2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoil]amino]benzoico (racemato) (Ejemplo 10,1C) con TFA. Rendimiento: 180 mg (53 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,86$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 542$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,85 (s ancho, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,64 (d, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,58-7,52 (m, 3H), 6,31-6,26 (m, 2H), 6,13 (dd, 1H), 3,72-3,59 (m, 2H).

### **Ejemplo 31**

10 Ácido 4-[[2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoil]-amino]benzoico (enantiómero 1)



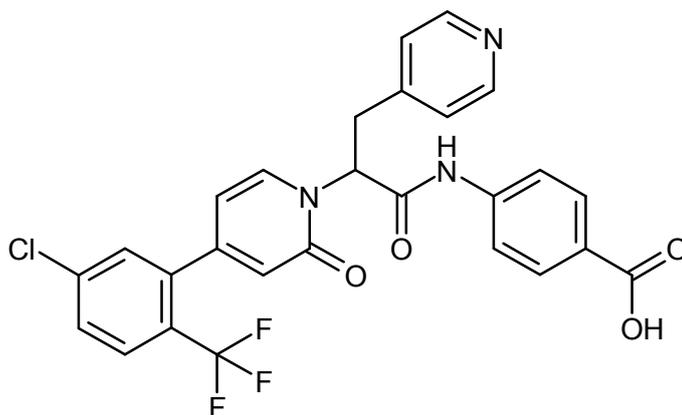
La separación enantiomérica de 155 mg del racemato del Ejemplo 30 dio 56 mg (89 % de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 31 (enantiómero 1): HPLC quiral:  $R_t = 6,8$  min; 100 % ee.

15 Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250x20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 46 % etanol, 4 % de ácido trifluoroacético al 2 % en etanol; horno: 25 °C; caudal: 20 ml/min; detección UV: 230 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250x4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA en 1 % agua; horno: 30 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

### **Ejemplo 32**

20 Ácido 4-[[2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoil]-amino]benzoico (enantiómero 2)

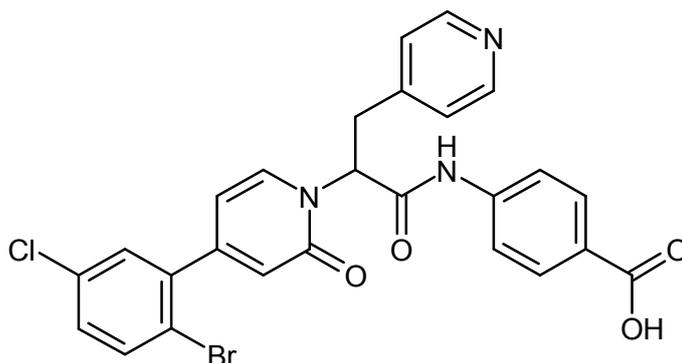


La separación enantiomérica de 155 mg del racemato del Ejemplo 30 dio 21 mg del compuesto del título del Ejemplo 32 (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t = 10,6$  min; 95 % ee.

Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250x20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 46 % etanol, 4 % de ácido trifluoroacético al 2 % en etanol; horno: 25 °C; caudal: 20 ml/min; detección UV: 230 nm.  
 Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250x4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA en 1 % agua; horno: 30 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

### **Ejemplo 33**

Ácido 4-({2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoil}amino)-benzoico (racemato)

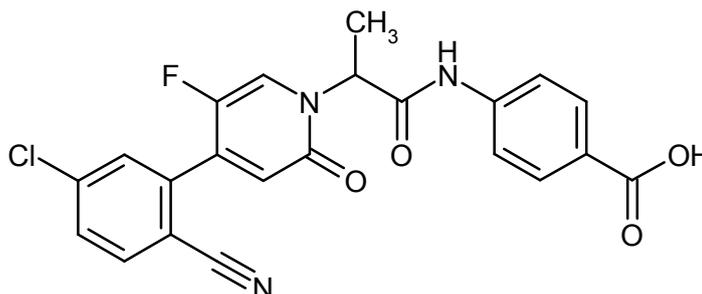


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 734 mg (92 % de pureza, 1,11 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(piridin-4-il)propanoil}amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 10,2C) con TFA. Rendimiento: 126 mg (21 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,83$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 552$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,85 (s ancho, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 8,02 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,78-7,71 (m 3H), 7,48 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,09 (dd, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H).

### **Ejemplo 34**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 53 mg (0,11 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-

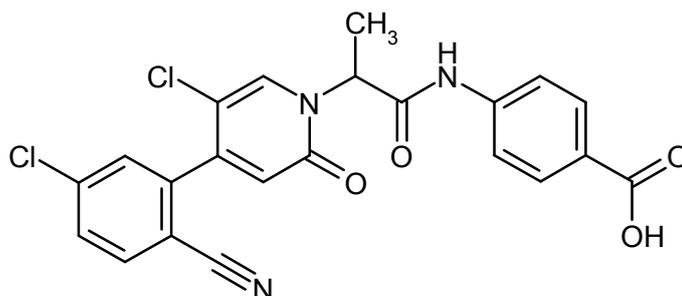
(5-cloro-2-cianofenil)-5-fluoro-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil]amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 11,1E) con TFA. Rendimiento: 36 mg (77 % d. t.).

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,90$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 440$  (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,78 (s ancho, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,55 (q, 1H), 1,72 (d, 3H).

### **Ejemplo 35**

Ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil]-amino)benzoico (racemato)



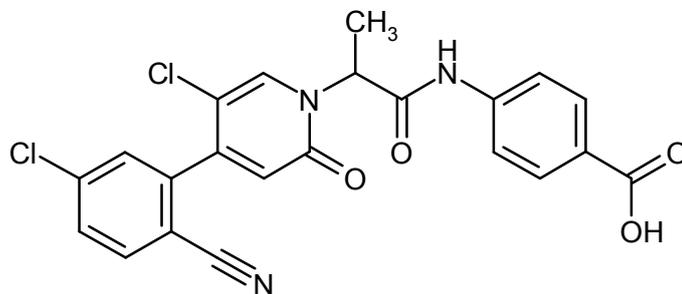
10 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 281 mg (58 % de pureza, 0,32 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil]amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 12,1E) con TFA. Rendimiento: 97 mg (67 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 456$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,78 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,56 (q, 1H), 1,74 (d, 3H).

### **Ejemplo 36**

Ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil]-amino)benzoico (enantiómero 1)



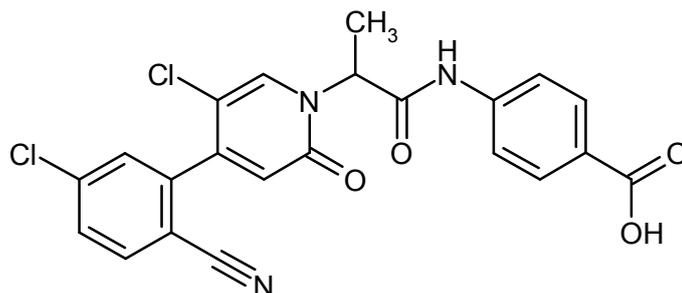
La separación enantiomérica de 59 mg del racemato del Ejemplo 35 dio 24 mg del compuesto del título del Ejemplo 36 (enantiómero 1): HPLC quiral:  $R_t = 8,6$  min; 100 % ee.

20 Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250x30 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol; horno: 25 °C; caudal: 40 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250x4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA en 1 % agua; horno: 30 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

### **Ejemplo 37**

25 Ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil]-amino)benzoico (enantiómero 2)



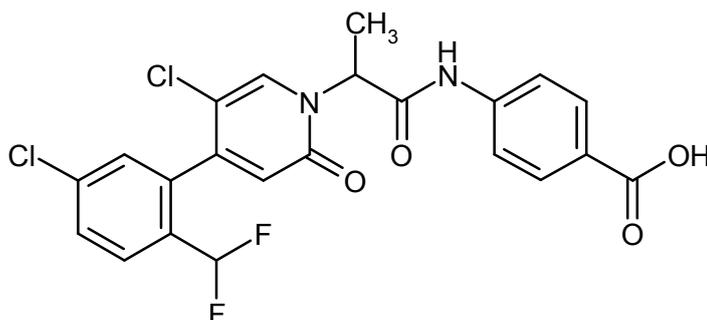
La separación enantiomérica de 59 mg del racemato del Ejemplo 35 dio 15 mg del compuesto del título del Ejemplo 37 (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t = 15,5$  min; 100 % ee.

Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x30 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol; horno: 25 °C; caudal: 40 ml/min; detección UV: 220 nm.

5 Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA en 1 % agua; horno: 30 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

### **Ejemplo 38**

Ácido 4-[(2-[5-cloro-4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-propanoil)amino]benzoico (racemato)



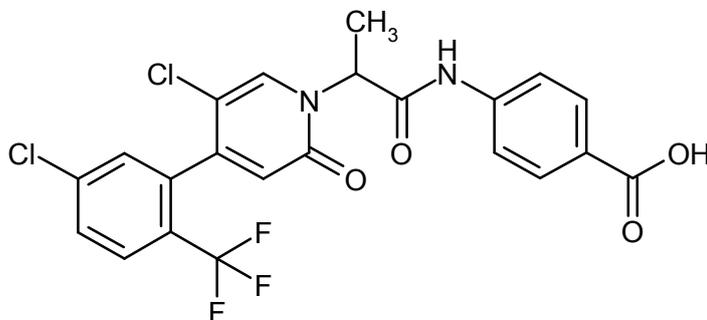
10 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 79 mg (0,15 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[(2-[5-cloro-4-[5-cloro-2-(difluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil)amino]benzoico (racemato) (Ejemplo 14.1E) con TFA. Rendimiento: 54 mg (76 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,03$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 481$  (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,79 (s ancho, 1H), 10,75/10,72 (2s, 1H), 8,14/8,12 (2s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,80-7,70 (m, 4H), 7,54 (br. d, 1H), 7,02-6,75 (br. t, 1H), 6,50/6,49 (2s, 1H), 5,57 (q, 1H), 1,73/1,71 (2d, 3H).

### **Ejemplo 39**

Ácido 4-[(2-[5-cloro-4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-propanoil)amino]benzoico (racemato)



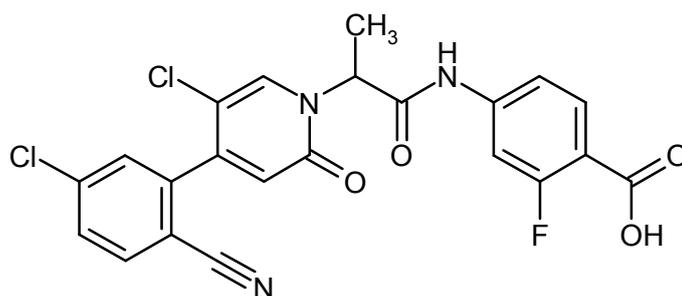
20 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 75 mg (0,14 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[(2-[5-cloro-4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil)amino]benzoico (racemato) (Ejemplo 15.1E) con TFA. Rendimiento: 56 mg (83 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 499$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,79 (s, 1H), 10,78/10,75 (2s, 1H), 8,12/8,11 (2s, 1H), 7,95-7,89 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,69 (br. t, 1H), 6,52/6,50 (2s, 1H), 5,57 (q, 1H), 1,73/1,71 (2d, 3H).

### **Ejemplo 40**

Ácido 4-[(2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil)-amino]-2-fluorobenzoico (racemato)



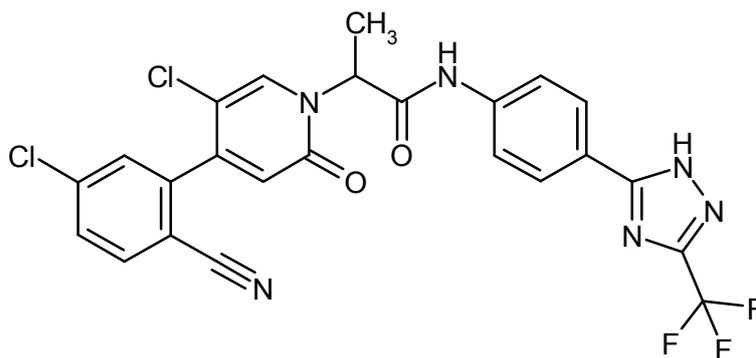
Una solución de 100 mg (0,30 mmol) de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) (Ejemplo 12,1D) en 2 ml de Dicloroetano se mezcló bajo argón a TA con 37 mg (0,30 mmol, 1,0 eq.) *N,N'*-diisopropilcarbodiimida, se agitó 10 min, se mezcló con 46 mg (0,30 mmol) de ácido 4-amino-2-fluorobenzoico y se agitó durante la noche bajo reflujo. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-metanol). Rendimiento: 41 mg (29 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,98$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 474$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,04 (s ancho, 1H), 10,93 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,83-7,76 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,52 (q, 1H), 1,75 (d, 3H).

#### **Ejemplo 41**

Amida del ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-*N*-[4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]fenil]propanoico (racemato)



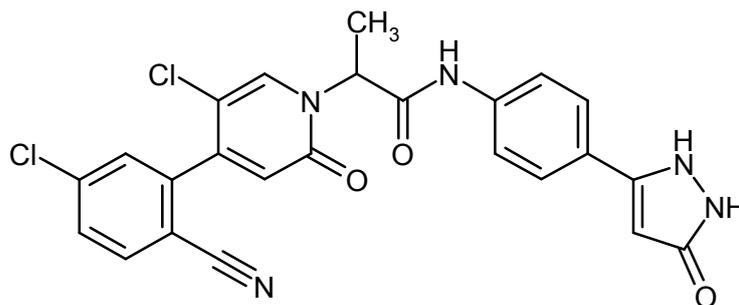
De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 126 mg (66 % de pureza, 0,25 mmol) del ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoico (racemato) (Ejemplo 12,1D) y 64 mg (0,27 mmol) de 4-[3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il]anilina (Ejemplo 1,1C). Rendimiento: 76 mg (57 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,10$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 547$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 15,20 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,84-7,77 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 5,58 (q, 1H), 1,76 (d, 3H).

#### **Ejemplo 42**

Amida del ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-*N*-[4-(5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenil]propanoico (racemato)

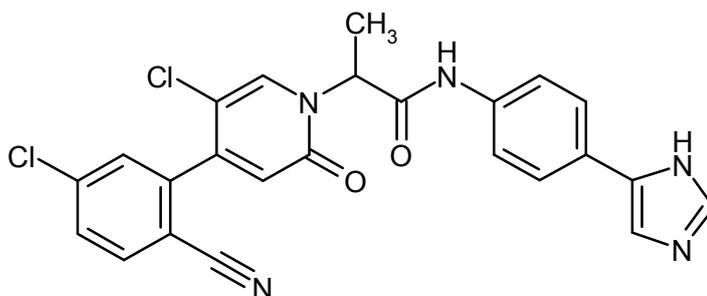


De acuerdo con el procedimiento general 2 se hicieron reaccionar 17,8 mg (78 % de pureza, 0,02 mmol) de terc-butiléster del ácido 5-[4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoíl}amino)fenil]-3-oxo-2,3-

dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico (racemato) (Ejemplo 12,2A) con TFA. Rendimiento: 6 mg (55 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,92$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 494$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,96 (s ancho, 1H), 10,54 (s, 1H), 9,56 (s ancho, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,63 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 5,85 (s ancho, 1H), 5,59 (q, 1H), 1,73 (d, 3H).

### 5 **Ejemplo 43**

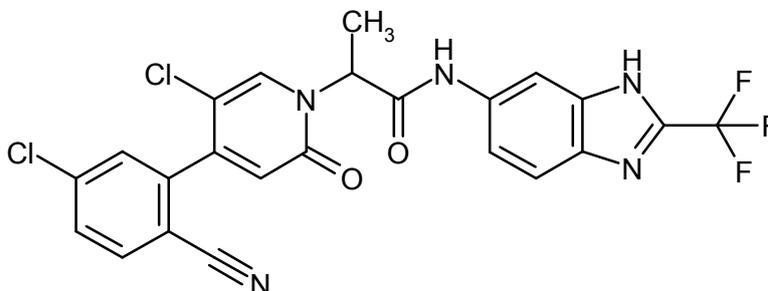
Amida del ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-*N*-[4-(1*H*-imidazol-4-il)fenil]-propanoico (racemato)



- 10 De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 102 mg (82 % de pureza, 0,25 mmol) de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) (Ejemplo 12,1D) y 43 mg (0,27 mmol) de 4-(1*H*-imidazol-4-il)anilina. Rendimiento: 5 mg (94 % de pureza, 4 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,75$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 478$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,22 (s ancho, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,73 (m, 3H), 7,61 (d, 2H), 7,53 (s ancho, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,62 (q, 1H), 1,75 (d, 3H).

### 15 **Ejemplo 44**

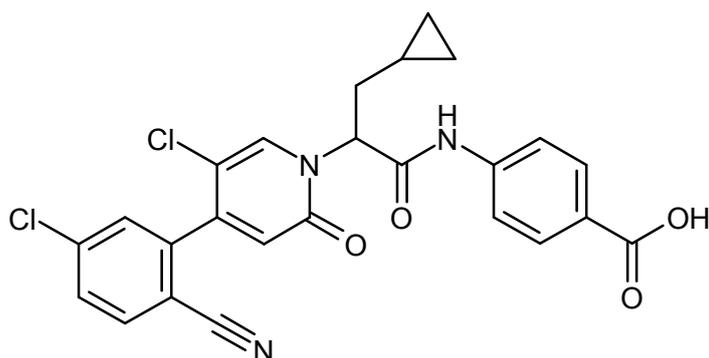
Amida del ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-*N*-[2-(trifluorometil)-1*H*-benzimidazol-6-il]propanoico (racemato)



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 68 mg (94 % de pureza, 0,20 mmol) de ácido 2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoico (racemato) (Ejemplo 12,1D) y 44 mg (0,22 mmol) de 2-(trifluorometil)-1*H*-benzimidazol-6-amina. Rendimiento: 63 mg (60 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,01$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 520$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,85 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,41 (s ancho, 1H), 6,69 (s, 1H), 1,06 (q, 1H), 1,76 (d, 3H).

### 25 **Ejemplo 45**

Ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclopropilpropanoíl}-amino)benzoico (racemato)

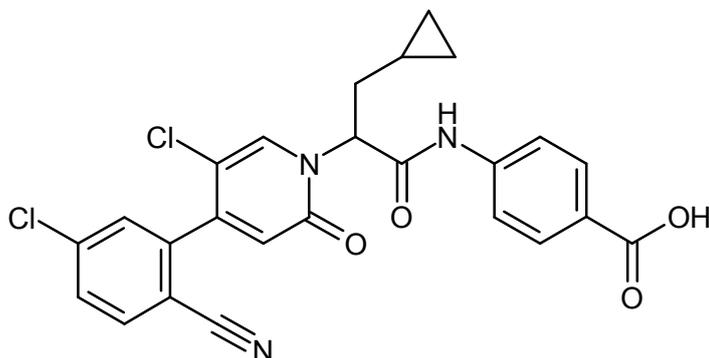


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 192 mg (0,34 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclopropilpropanoil}amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 13,1D) con TFA. Rendimiento: 141 mg (82 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 496$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,80 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,84-7,78 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,76 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 0,70-0,60 (m, 1H), 0,48-0,32 (m, 2H), 0,22-0,09 (m, 2H).

#### **Ejemplo 46**

- 10 Ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclopropilpropanoil}-amino)benzoico (enantiómero 1)



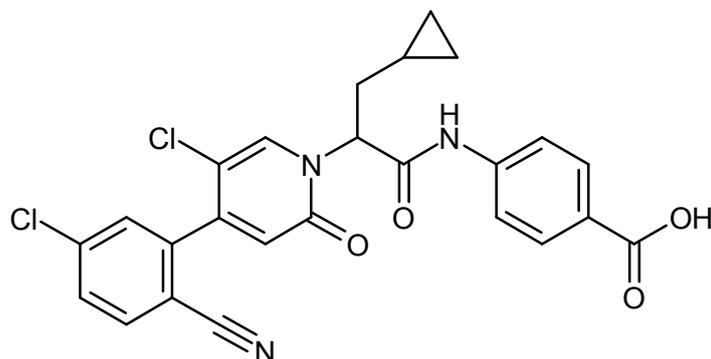
La separación enantiomérica de 138 mg del racemato del Ejemplo 45 dio 42 mg del compuesto del título del Ejemplo 46 (enantiómero 1): HPLC quiral:  $R_t = 5,7$  min; 100 % ee.

- 15 Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250x30 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % 2-Propanol; horno: 20 °C; caudal: 50 ml/min; detección UV: 270 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250x4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % 2-Propanol + 0,2 % TFA en 1 % agua; horno: 20 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

#### **Ejemplo 47**

- 20 Ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclopropilpropanoil}-amino)benzoico (enantiómero 2)



La separación enantiomérica de 138 mg del racemato del Ejemplo 45 dio 41 mg del compuesto del título del Ejemplo 47 (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t = 11,9$  min; 97 % ee.

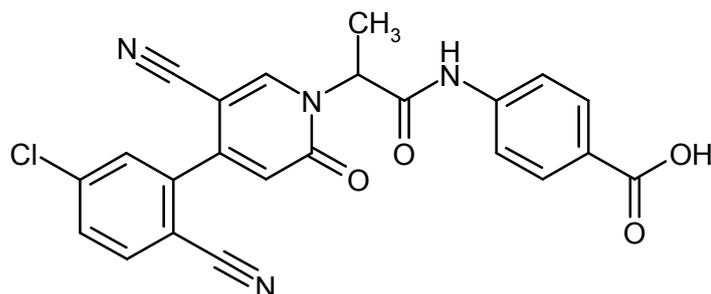
5 Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x30 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % 2-Propanol; horno: 20 °C; caudal: 50 ml/min; detección UV: 270 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250x4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % 2-Propanol + 0,2 % TFA en 1 % agua; horno: 20 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

#### **Ejemplo 48**

Ácido 4-((2-((2-(4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoil)amino)benzoico)racemato)

10

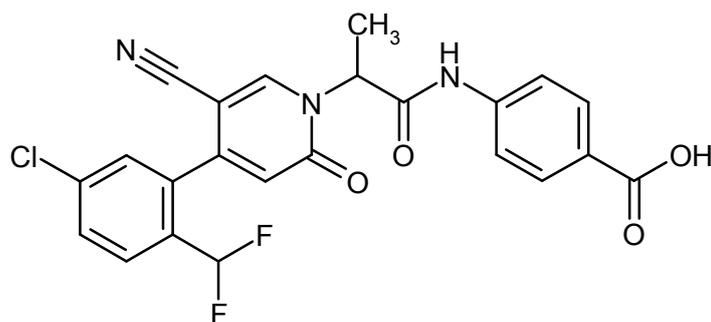


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 93 mg (0,19 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-((2-(4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoil)amino)benzoico)racemato) (Ejemplo 16,1E) con TFA. Rendimiento: 91 mg (cuant.)

15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,90$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 447$  (M+H)<sup>+</sup>  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,80 (s ancho, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,95-7,89 (m, 3H), 7,86 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,57 (q, 1H), 1,78 (d, 3H).

#### **Ejemplo 49**

Ácido 4-((2-((2-(4-(5-cloro-2-(difluorometil)fenil)-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoil)amino)benzoico)racemato)



20

De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 48 mg (0,09 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-((2-(4-(5-cloro-2-(difluorometil)fenil)-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanoil)amino)benzoico)racemato) (Ejemplo 17,1D) con

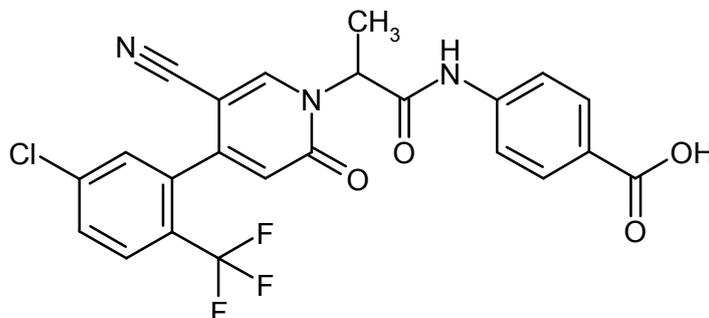
TFA. Rendimiento: 30 mg (70 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 472$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,80 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,84-7,58 (m, 5H), 7,12-6,85 (br. t, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,58 (q, 1H), 1,75 (d, 3H).

### 5 **Ejemplo 50**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il]-propanoil)amino]-benzoico (racemato)

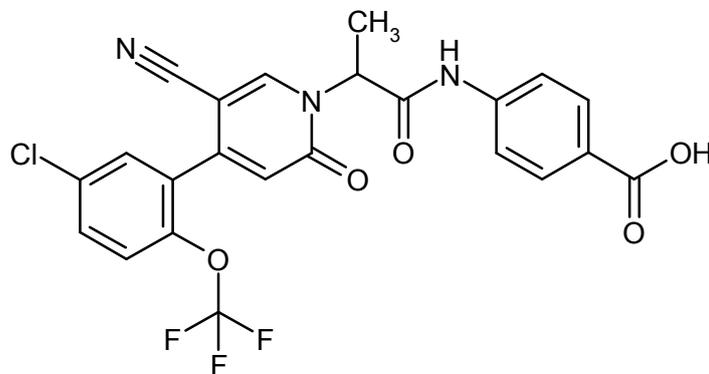


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 124 mg (0,22 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il]-propanoil)amino]benzoico (racemato) (Ejemplo 18,1E) con TFA. Rendimiento: 85 mg (79 % d. t.)

10 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,99$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 490$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,79 (s, 1H), 10,82 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,87-7,69 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 5,57 (q, 1H), 1,76 (d, 3H).

### **Ejemplo 51**

15 Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il]-propanoil)amino]-benzoico (racemato)

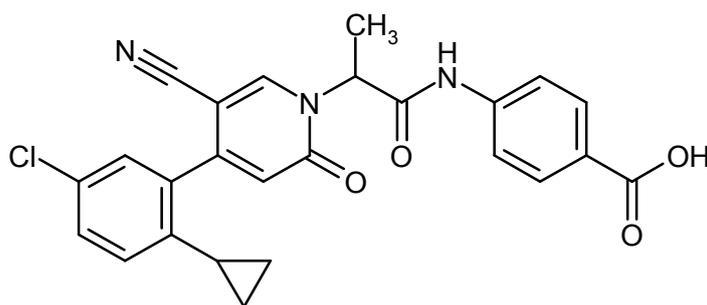


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 107 mg (94 % de pureza, 0,18 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il]-propanoil)amino]benzoico (racemato) (Ejemplo 18,2A) con TFA. Rendimiento: 59 mg (65 % d. t.)

20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,00$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 506$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,79 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,78-7,61 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 5,55 (q, 1H), 1,76 (d, 3H).

### **Ejemplo 52**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-ciclopropilfenil]-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il]-propanoil)amino]-benzoico (racemato)

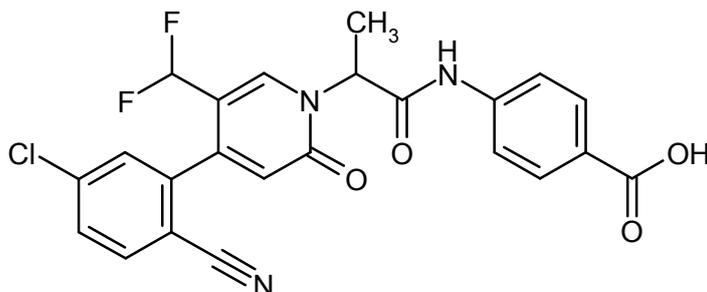


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 66 mg (0,13 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-ciclopropilfenil)-5-ciano-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 18,3A) con TFA. Rendimiento: 39 mg (68 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,02$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 462$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,79 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,57 (q, 1H), 1,76 (d, 3H), 1,70 (m, 1H), 0,93 (d, 2H), 0,74 (d, 2H).

### **Ejemplo 53**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-(difluorometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino)benzoico (racemato)

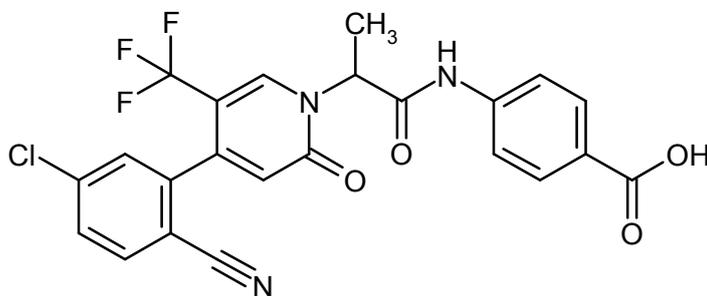


- 10 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 64 mg (0,12 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-(difluorometil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 19,1F) con TFA. Rendimiento: 46 mg (80 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,95$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 472$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,79 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,79-7,69 (m, 4H), 6,85 (br. t, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,58 (q, 1H), 1,74 (d, 3H).

### **Ejemplo 54**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]propanoil)amino)benzoico (racemato)

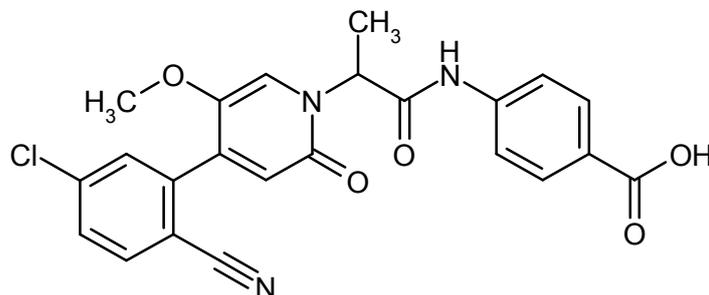


- 20 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 251 mg (79 % de pureza, 0,36 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]propanoil)amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 20,1E) con TFA. Rendimiento: 35 mg (20 % d. t.)

- 25 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,02$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 490$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,80 (s, 1H), 10,80 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,85-7,68 (m, 4H), 6,68 (d, 1H), 5,63 (q, 1H), 1,79 (t, 3H).

**Ejemplo 55**

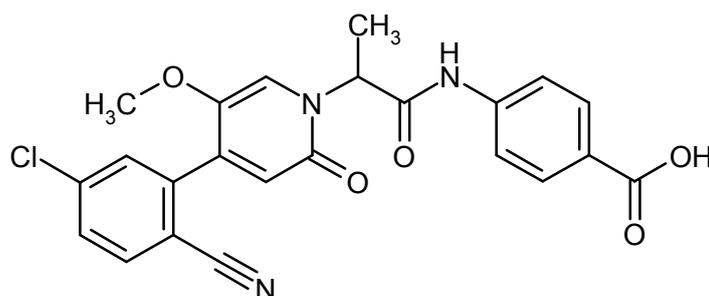
Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil)-amino)-benzoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 42 mg (0,08 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil)amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 21,1E) con TFA. Rendimiento: 24 mg (64 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,92$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 452$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,77 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,77-7,71 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,60 (q, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,74 (d, 3H).

**Ejemplo 56**

- 10 Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-propanoil)-amino)-benzoico (enantiómero 1)



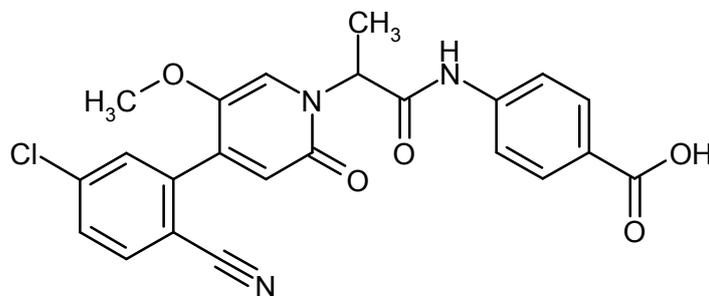
La separación enantiomérica de 430 mg del racemato del Ejemplo 55 dio 214 mg del compuesto del título del Ejemplo 56 (enantiómero 1): HPLC quiral:  $R_t = 4,3$  min; 99 % ee.

- 15 Método de separación: columna: Daicel Chiralcel OZ 5  $\mu$ m 250x20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol; horno: 40 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralcel OZ 5  $\mu$ m 250x4,6 mm; eluyente: 30 % iso-hexano, 70 % etanol + 0,2 % TFA en 1 % agua; horno: 45 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

**Ejemplo 57**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil)amino)-benzoico (enantiómero 2)



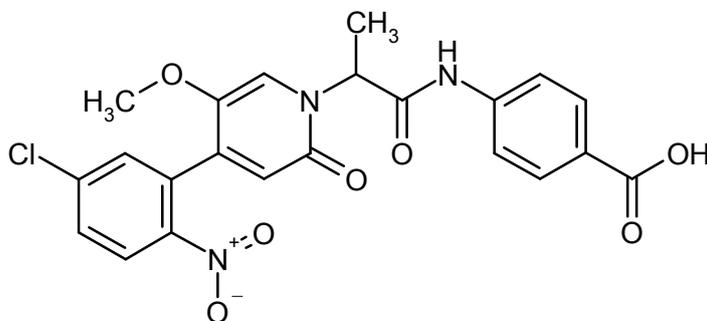
- 20 La separación enantiomérica de 430 mg del racemato del Ejemplo 55 dio 223 mg del compuesto del título del Ejemplo 57 (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t = 5,9$  min; 99 % ee.

Método de separación: columna: Daicel Chiralcel OZ 5  $\mu$ m 250x20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol; horno: 40 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralcel OZ 5 µm 250x4,6 mm; eluyente: 30 % iso-hexano, 70 % etanol + 0,2 % TFA en 1 % agua; horno: 45 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

### Ejemplo 58

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-nitrofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil)amino)benzoico (racemato)



5

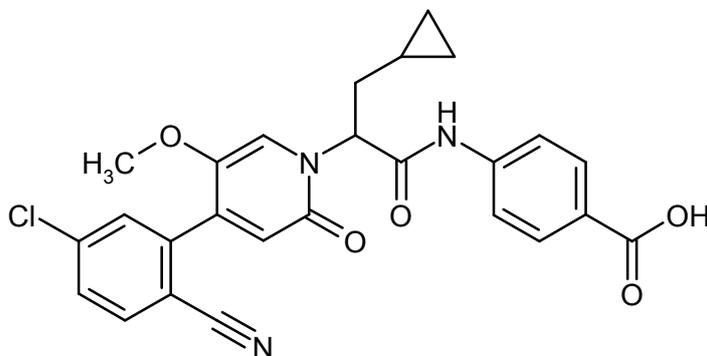
De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 32 mg (0,06 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-nitrofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil)amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 21.2D) con TFA. Rendimiento: 10 mg (36 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,93$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 472$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12,77 (s ancho, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,71 (d, 3H).

### Ejemplo 59

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclopropilpropanoil)-amino)benzoico (enantiómero 1)



15

De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 161 mg (0,29 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclopropilpropanoil)amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 22.1D) con TFA.

20 A continuación, la separación enantiomérica de 88 mg del racemato dio 56 mg del compuesto del título del Ejemplo 59 (enantiómero 1): HPLC quiral:  $R_t = 4,1$  min; 99 % ee.

Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IF 5 µm 250x20 mm; eluyente: 25 % iso-hexano, 75 % etanol; horno: 45 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralpak IF 5 µm 250x4,6 mm; eluyente: 25 % iso-hexano, 75 % etanol + 0,2 % TFA en 1 % agua; horno: 30 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

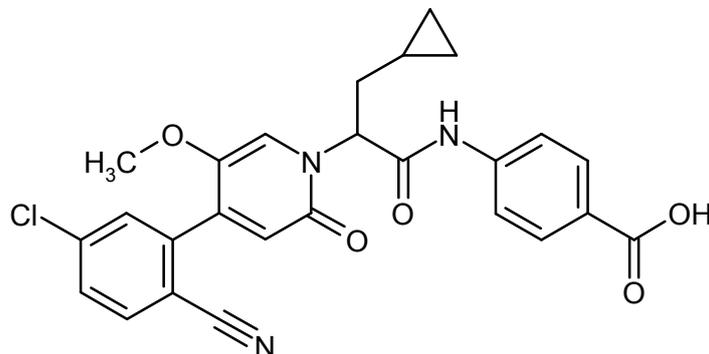
25 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,01$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 492$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 12,77 (s ancho, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,78-7,71 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,80 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 0,71-0,61 (m, 1H), 0,47-0,33 (m, 2H), 0,23-0,10 (m, 2H).

### Ejemplo 60

30 Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclopropilpropanoil)-amino)benzoico

(enantiómero 2)



De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 150 mg (0,27 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclopropilpropanoil}amino)benzoico (Ejemplo 22,1D) con TFA.

- 5 A continuación, la separación enantiomérica de 81 mg del racemato dio 52 mg del compuesto del título del Ejemplo 60 (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t = 5,4$  min; 98 % ee.

Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IF 5  $\mu$ m 250x20 mm; eluyente: 25 % iso-hexano, 75 % etanol; horno: 45 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

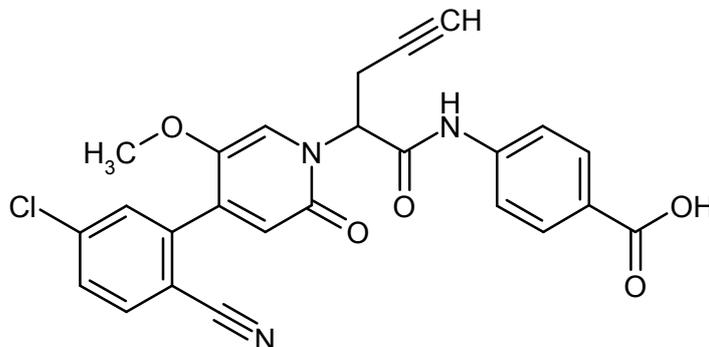
- 10 Análisis: columna: Daicel Chiralpak IF 5  $\mu$ m 250x4,6 mm; eluyente: 25 % iso-hexano, 75 % etanol + 0,2 % TFA en 1 % agua; horno: 30 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,02$  min; EM (ESIpos): m/z = 492 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,77 (s ancho, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,78-7,71 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,80 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 0,71-0,61 (m, 1H), 0,47-0,33 (m, 2H), 0,23-0,10 (m, 2H).

### 15 **Ejemplo 61**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pent-4-inoil}amino)-benzoico (racemato)



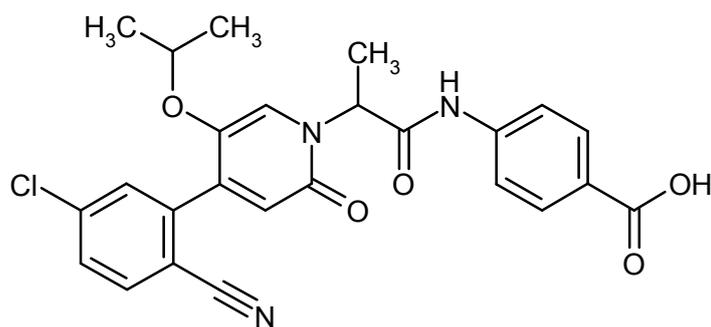
- 20 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 91 mg (0,17 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]pent-4-inoil}amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 23,1C) con TFA. Rendimiento: 55 mg (67 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,94$  min; EM (ESIpos): m/z = 476 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,78 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,78-7,71 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 3,01-2,97 (m, 1H).

### **Ejemplo 62**

- 25 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxo-5-(propan-2-iloxi)piridin-1(2H)-il]propanoil}amino)-benzoico (racemato)

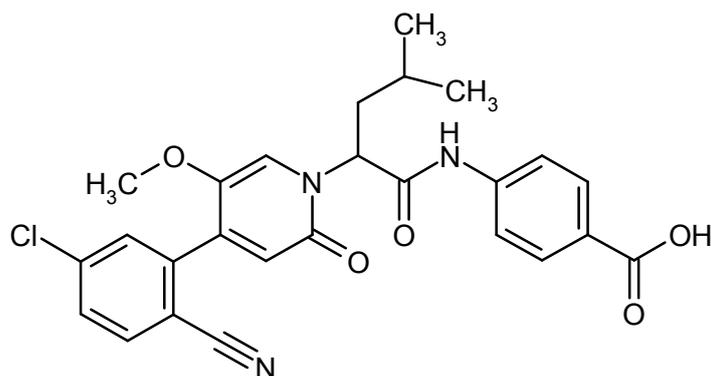


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 31 mg (0,06 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxo-5-(propan-2-iloxy)piridin-1(2H)-il]propanoilo)amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 24.11) con TFA. Rendimiento: 5 mg (18 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,00$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 480$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,78 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,77-7,70 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,65 (q, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 1,71 (d, 3H), 1,07 (dd, 6H).

### **Ejemplo 63**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoilo)amino)benzoico (racemato)

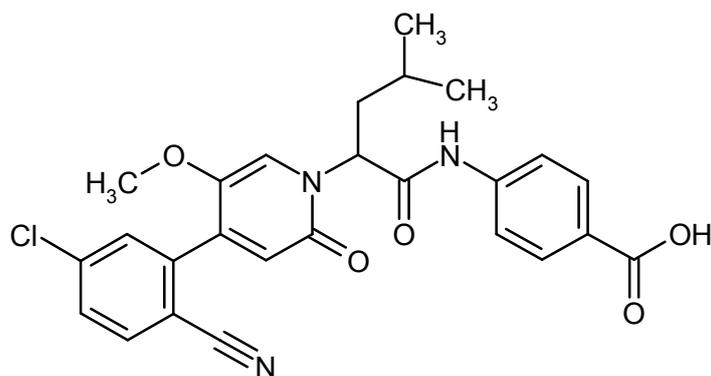


- 10 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 127 mg (0,23 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoilo)amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 25.1C) con TFA. Rendimiento: 79 mg (71 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 494$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,78 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,79-7,71 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,86 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,27-2,17 (br. m, 1H), 1,93-1,84 (br. m, 1H), 1,49-1,39 (br. m, 1H), 0,95 (t, 6H).

### **Ejemplo 64**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoilo)amino)benzoico (enantiómero 1)



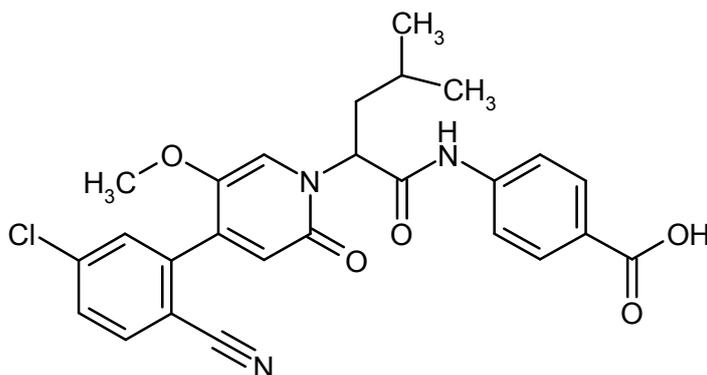
- 20 La separación enantiomérica de 73 mg del racemato del Ejemplo 63 dio 37 mg del compuesto del título del Ejemplo 64 (enantiómero 1): HPLC quiral:  $R_t = 4,6$  min; 99 % ee.

Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IF 5  $\mu$ m 250x20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol; horno: 40 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250x4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA en 1 % agua; horno: 40 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

5 **Ejemplo 65**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metilpentanoil}amino)benzoico (enantiómero 2)



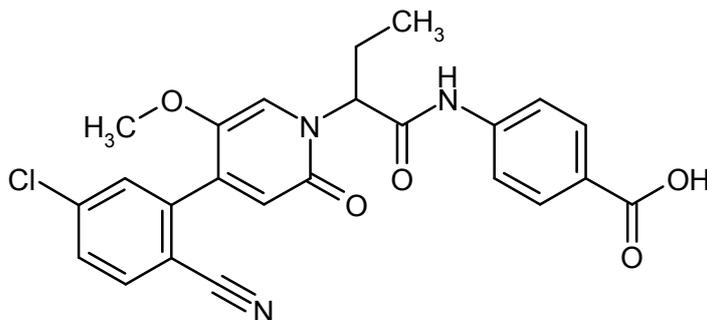
La separación enantiomérica de 73 mg del racemato del Ejemplo 63 dio 33 mg del compuesto del título del Ejemplo 65 (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t$  = 7,0 min; 99 % ee.

10 Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IF 5  $\mu$ m 250x20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol; horno: 40 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250x4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA en 1 % agua; horno: 40 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

**Ejemplo 66**

15 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil}amino)benzoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 68 mg (0,13 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil}amino)benzoico (racemato) (Ejemplo 26,1B) con TFA. Rendimiento: 51 mg (84 % d. t.)

20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 0,94 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 466 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,78 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,79-7,71 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,64 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,25-2,11 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

Síntesis alternativa:

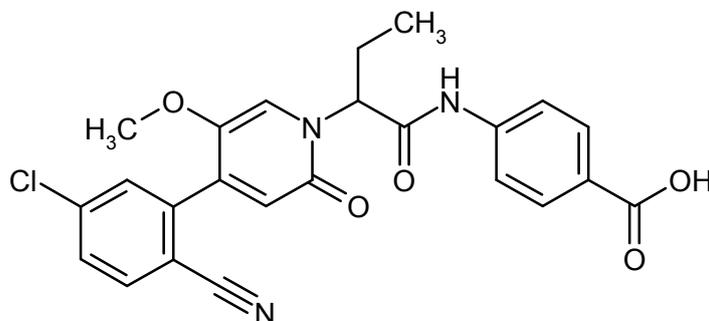
25 Una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de etiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil}amino)benzoico (racemato) en 2,0 ml de etanol se mezcló a TA con 0,2 ml de agua y 97 mg (1,22 mmol, 3,0 eq.) de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agitó 1 h a TA y 6 h a 60 °C de temperatura de baño de aceite, se dejó reposar durante la noche a TA y a continuación se vertió en ácido clorhídrico acuoso (1*N*). Después de diluir con agua se produjo un precipitado que se filtró, se lavó dos veces con agua y se secó al vacío.

30 Der precipitado a continuación se purificó mediante cromatografía flash (25 g gel de sílice, eluyente: diclorometano diclorometano/metanol 50:1). Rendimiento: 144 mg (38 % d. t. respecto de 0,82 mmol, dado que se purificaron juntos dos productos en bruto del volumen indicado)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,92$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 464$  (M-H);  
 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,79-7,70 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,26-2,11 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

### Ejemplo 67

- 5 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]-butanoil}-amino)benzoico (enantiómero 1)



La separación enantiomérica de 433 mg del racemato del Ejemplo 66 dio 196 mg del compuesto del título del Ejemplo 67 (enantiómero 1): HPLC quiral:  $R_t = 5,22$  min; 99 % ee.

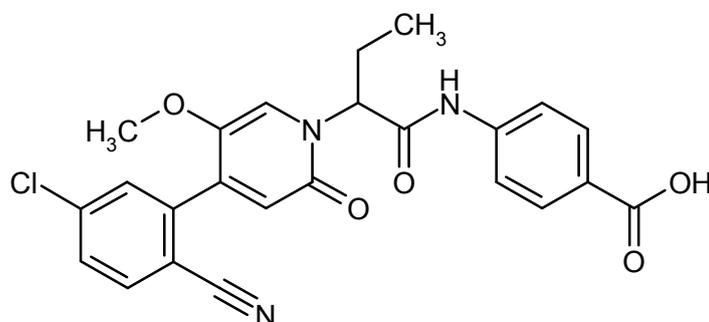
- 10 Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IF 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % ácido acético; temperatura: 40 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 40 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,77 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,79-7,71 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,64 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,26-2,11 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

- 15 **Ejemplo 68**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]butanoil}-amino)benzoico (enantiómero 2)



La separación enantiomérica de 433 mg del racemato del Ejemplo 66 dio 201 mg del compuesto del título del Ejemplo 68 (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t = 8,19$  min; 99 % ee.

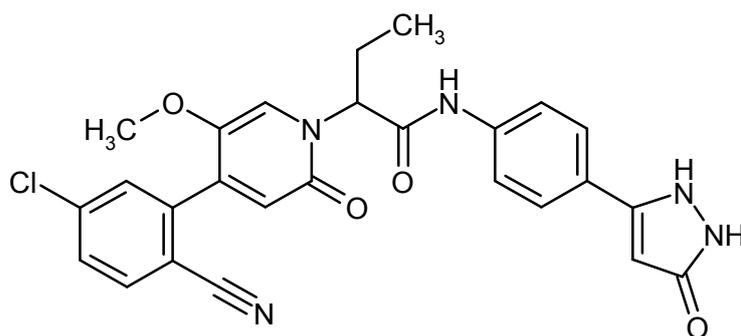
- 20 Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IF 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % ácido acético; temperatura: 40 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 40 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,77 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,79-7,71 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,64 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,26-2,11 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

### Ejemplo 69

2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]-*N*-[4-(5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)fenil]butanamida (racemato)

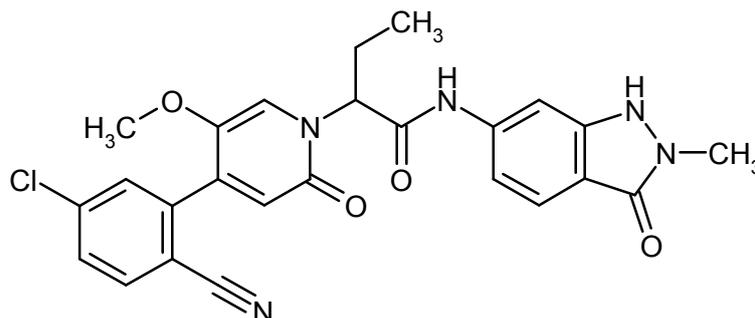


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 17 mg (70 % de pureza, 0,02 mmol) de terc-butiléster del ácido 5-[4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil}amino)fenil]-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-1-carboxílico (racemato) con TFA. Rendimiento: 8 mg (78 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,89$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 504$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,96 (s ancho, 1H), 10,57 (s, 1H), 9,54 (s ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,84 (s ancho, 1H), 5,64 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,24-2,10 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

#### Ejemplo 70

- 10 2-[4-(5-Cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-*N*-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-6-il)butanamida (racemato)

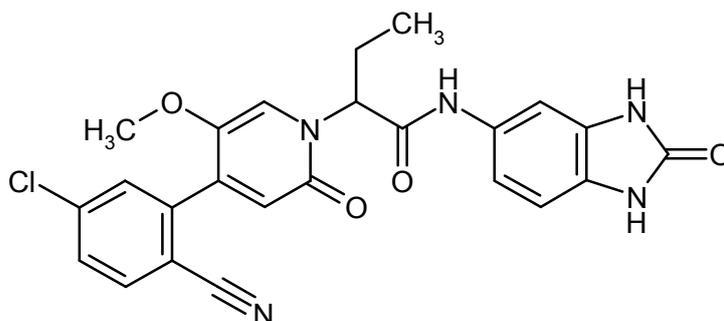


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 112 mg (0,19 mmol) de terc-butiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil}amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-1-carboxílico (racemato) con TFA. Rendimiento: 34 mg (35 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,85$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 492$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,73 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81-7,71 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,27-2,10 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

#### Ejemplo 71

- 20 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-*N*-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzimidazol-5-il)butanamida (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 71 mg (0,20 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato) con 33 mg (0,22 mmol, 1,1 eq.) 5-amino-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-ona. Rendimiento: 74 mg (76 % d. t.)

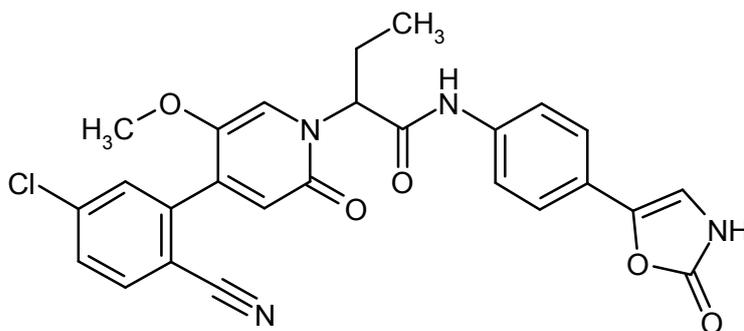
25

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,86$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 478$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,58 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,22-2,03 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

### 5 **Ejemplo 72**

2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-oxazol-5-il)fenil]butanamida (racemato)



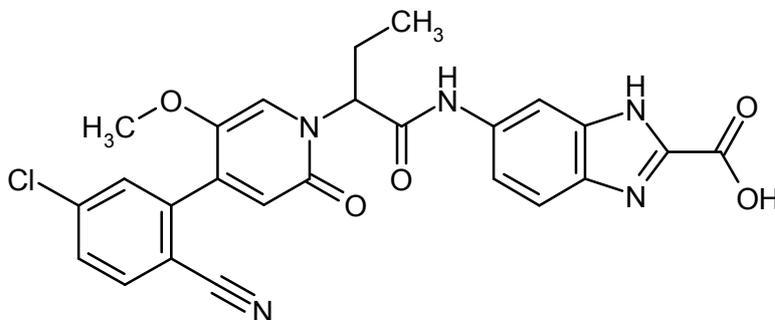
De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 87 mg (0,25 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) con 60 mg (0,30 mmol, 1,2 eq.) 5-(4-aminofenil)-1,3-oxazol-2(3H)-ona. Rendimiento: 23 mg (93 % de pureza, 17 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,16$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 503$  (M-H)<sup>-</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,77 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,39 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,25-2,09 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

### 15 **Ejemplo 73**

Ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}-amino)-1H-benzimidazol-2-carboxílico (racemato)



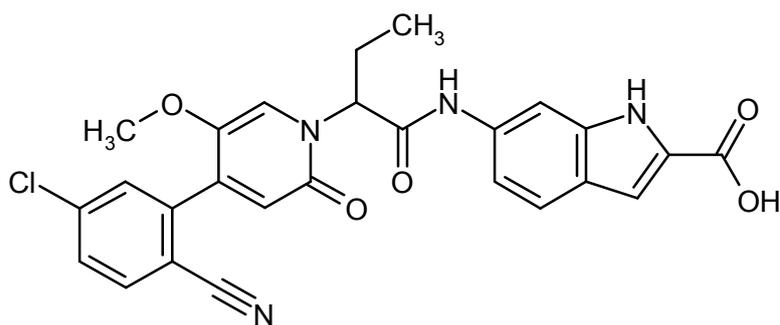
De acuerdo con el procedimiento general 3 se saponificaron 86 mg (0,16 mmol) de etiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}-amino)-1H-benzimidazol-2-carboxílico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 67 mg (82 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,76$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 506$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,68 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,66 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,28-2,10 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

### 25 **Ejemplo 74**

Ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}-amino)-1H-indol-2-carboxílico (racemato)

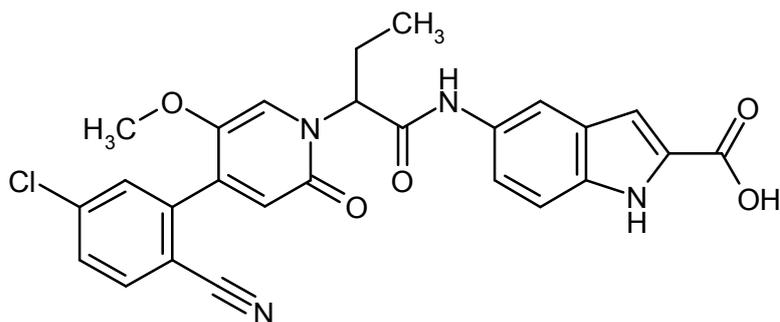


De acuerdo con el procedimiento general 3 se saponificaron 75 mg (0,14 mmol) de etiléster del ácido 6-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-1H-indol-2-carboxílico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 38 mg (48 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,18$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 503$  (M-H)<sup>-</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,84 (s ancho, 1H), 11,70 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,68 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,27-2,08 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

#### **Ejemplo 75**

- 10 Ácido 5-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-1H-indol-2-carboxílico (racemato)

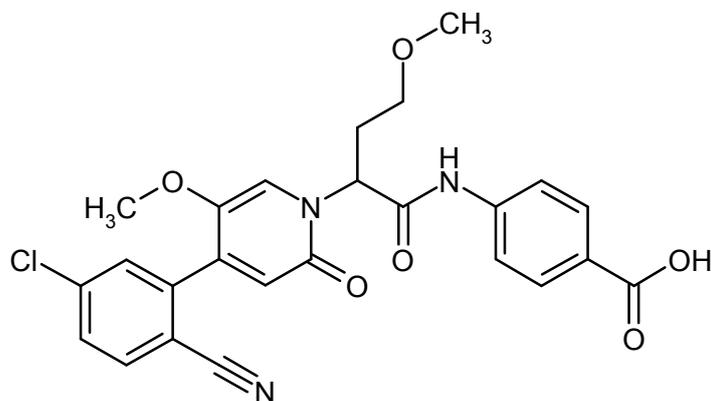


De acuerdo con el procedimiento general 3 se saponificaron 94 mg (0,18 mmol) de etiléster del ácido 5-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-1H-indol-2-carboxílico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 39 mg (43 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,15$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 503$  (M-H)<sup>-</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,77 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,68 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,25-2,02 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

#### **Ejemplo 76**

- 20 Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil)amino)benzoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 4 se hicieron reaccionar 1,80 g (3,40 mmol) de etiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil)amino)benzoico (racemato) en 45 ml de

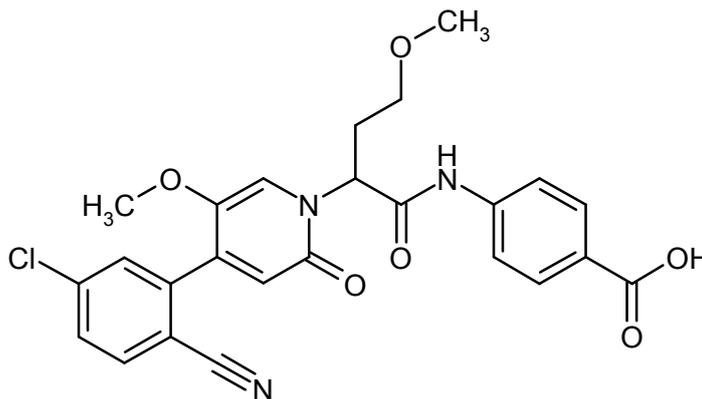
metanol/agua (4/1) con 2,24 g (6,87 mmol) de carbonato de cesio y se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 1,66 g (88 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,89$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 494$  (M-H)<sup>-</sup>

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,76 (t, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,43-3,25 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,44-2,39 (m, 2H).

### Ejemplo 77

Ácido (+)-4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}-amino)benzoico (enantiómero 1)



10

La separación enantiomérica de 1,66 g del racemato del Ejemplo 76 dio 707 mg del compuesto del título del Ejemplo 77 (enantiómero 1): HPLC quiral:  $R_t = 4,59$  min; 99 % ee.

Valor de rotación:  $[\alpha]_{589}^{20,1} = + 95,82^\circ$  (c 0,255 g/100 ml, metanol)

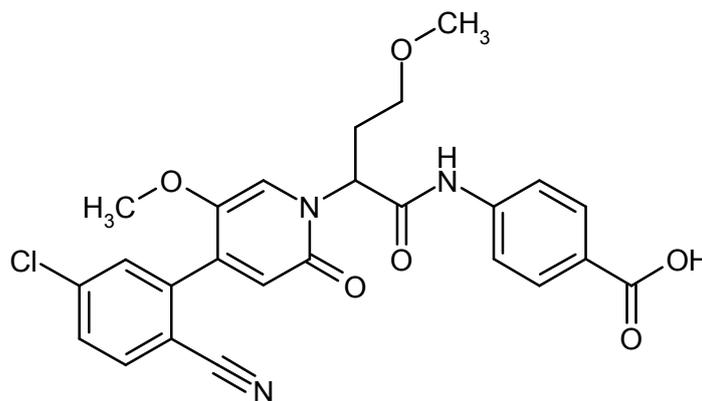
15

Método de separación (SFC): columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 70 % dióxido de carbono, 30 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis (SFC): columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 70 % dióxido de carbono, 30 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

### Ejemplo 78

20 Ácido (-)-4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}-amino)benzoico (enantiómero 2)



La separación enantiomérica de 1,66 g del racemato del Ejemplo 76 dio 631 mg del compuesto del título del Ejemplo 78 (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t = 8,11$  min; 98 % ee.

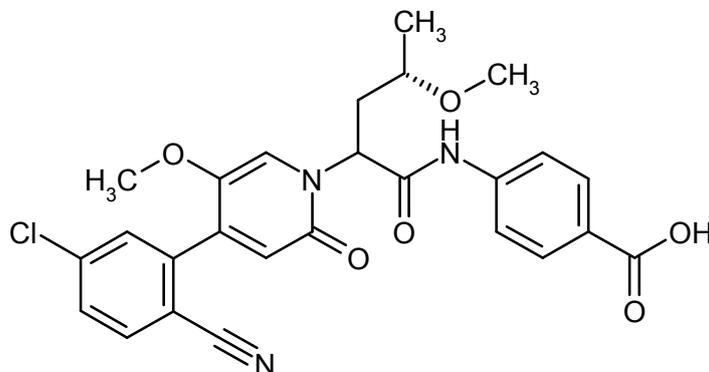
Valor de rotación:  $[\alpha]_{589}^{19,9} = - 95,05^\circ$  (c 0,33 g/100 ml, metanol)

25 Método de separación (SFC): columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250x20 mm; eluyente: 70 % dióxido de carbono, 30 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis (SFC): columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250x4,6 mm; eluyente: 70 % dióxido de carbono, 30 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

**Ejemplo 79**

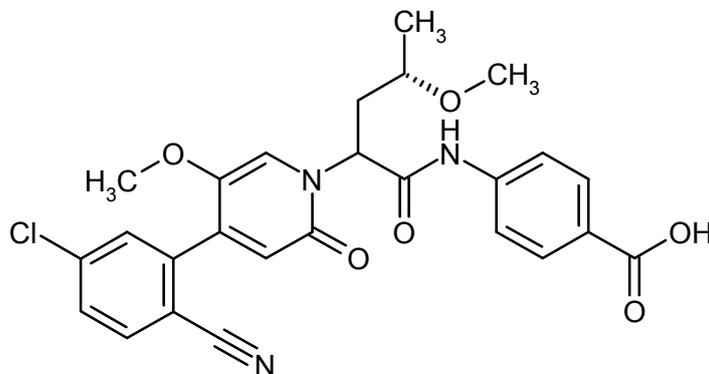
Ácido 4-((4*S*)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxipentanoil)-amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 387 mg (0,66 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((4*S*)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxipentanoil)-amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con TFA. Rendimiento: 245 mg (70 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 510$  (M+H)<sup>+</sup>  
 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,77 (s ancho, 1H), 10,80/10,75 (2x s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,81-7,71 (m, 4H), 7,57/7,51 (2x s, 1H), 6,53 (2x s, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,25-3,19/3,17-3,09 (2x m, 1H), 3,19/3,12 (2x s, 3H), 2,43-2,28 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,16/1,14 (2x d, 3H).

**Ejemplo 80**

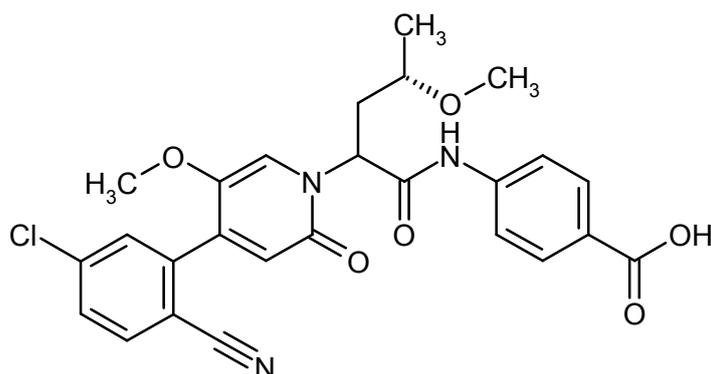
Ácido 4-((4*S*)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxipentanoil)-amino)benzoico (diastereómero enantioméricamente puro 1)



- 15 Separación diastereomérica de 240 mg de la mezcla del Ejemplo 79 dio 57 mg del compuesto del título del Ejemplo 80 (diastereómero enantioméricamente puro 1): HPLC quiral:  $R_t = 8,1$  min; unidad diastereomérica: >99 %.
- Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IF 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 23 °C; caudal: 20 ml/min; detección UV: 220 nm.
- 20 Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 40 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s ancho, 1H), 10,75 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,81-7,70 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,84 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,17-3,08 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,14 (d, 3H).

**Ejemplo 81**

Ácido 4-((4*S*)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxipentanoil)-amino)benzoico (diastereómero enantioméricamente puro 2)



Separación diastereomérica de 240 mg de la mezcla del Ejemplo 79 dio 10 mg del compuesto del título del Ejemplo 81 (diastereómero enantioméricamente puro 2): HPLC quirál:  $R_t = 10,9$  min; unidad diaestereomérica: 98 %.

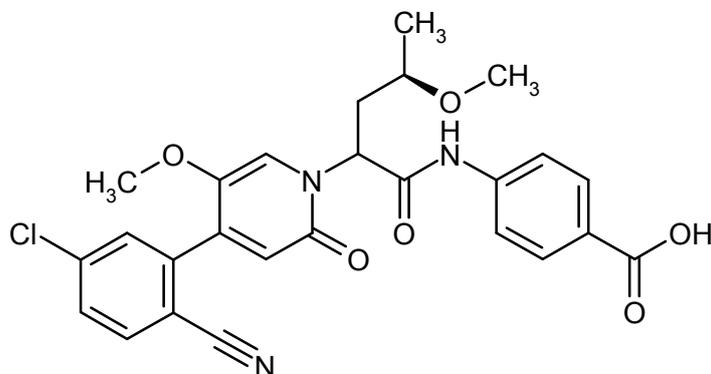
5 Método de separación: columna: Daicel Chiralpak IF 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 23 °C; caudal: 20 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 40 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,75 (s ancho, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,81-7,70 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,85 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,16 (d, 3H).

### **Ejemplo 82**

Ácido 4-((4*R*)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxipentanoil)-amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



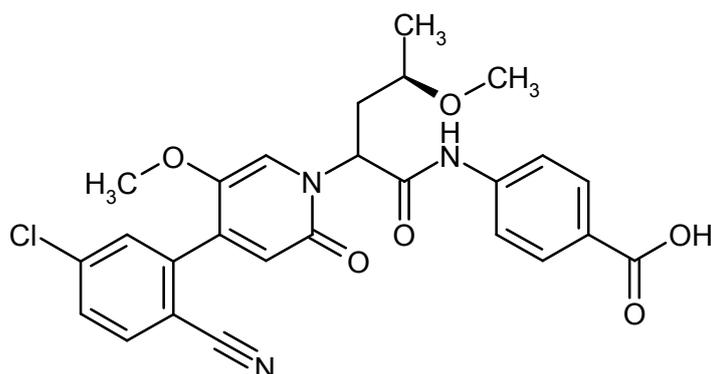
15 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 51 mg (0,09 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((4*R*)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxipentanoil)amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con TFA. Rendimiento: 27 mg (58 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,20$  min; EM (ESI $^-$ ):  $m/z = 508$  (M-H) $^-$

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (s ancho, 1H), 10,80/10,74 (2x s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,81-7,70 (m, 4H), 7,57/7,51 (2x s, 1H), 6,53 (2x s, 1H), 5,89-5,79 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,25-3,19/3,17-3,09 (2x m, 1H), 3,19/3,12 (2x s, 3H), 2,43-2,28 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,16/1,14 (2x d, 3H).

### **Ejemplo 83**

Ácido 4-((4*R*)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxipentanoil)-amino)benzoico (diastereómero enantioméricamente puro 1)

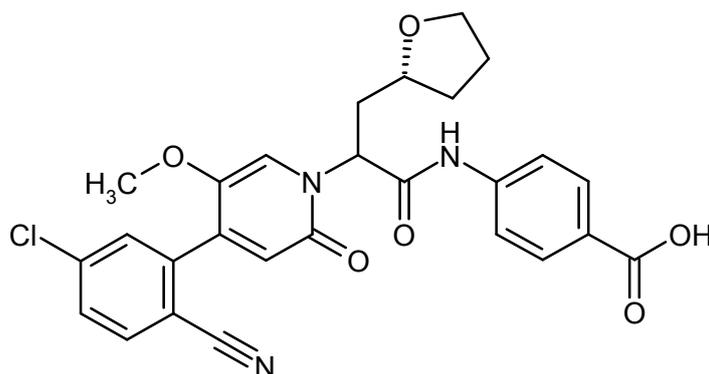


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 26 mg (0,05 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((4*R*)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxipentanoil)amino)benzoico (diastereómero enantioméricamente puro 1) con TFA. Rendimiento: 11 mg (45 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,20$  min; EM (ESI<sub>neg</sub>):  $m/z = 508$  (M-H)<sup>-</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (s ancho, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,81-7,70 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,84 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,25-3,09 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,43-2,28 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,14 (d, 3H).

#### **Ejemplo 84**

- 10 Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]propanoil)amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)

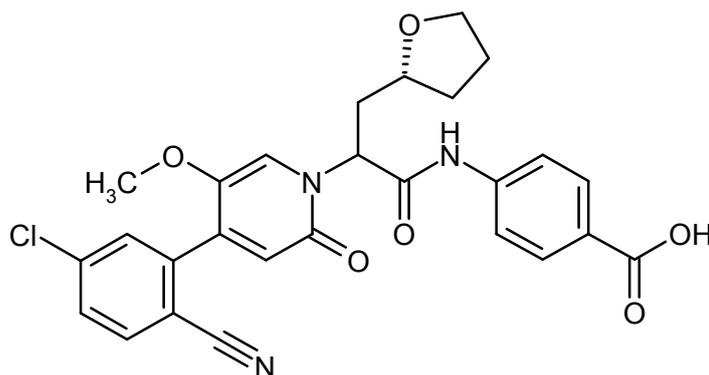


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 327 mg (0,57 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]propanoil)amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con TFA. Rendimiento: 227 mg (94 % de pureza, 72 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,94$  min; EM (ESI<sub>pos</sub>):  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>.

- 15

#### **Ejemplo 85**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]propanoil)amino)benzoico (diastereómero enantioméricamente puro 1)



Separación diastereomérica de 227 mg de la mezcla del Ejemplo 84 dio 61 mg del compuesto del título del Ejemplo 85 (diastereómero enantioméricamente puro 1): HPLC quiral:  $R_t = 4,04$  min; unidad diaestereomérica: >99 %.

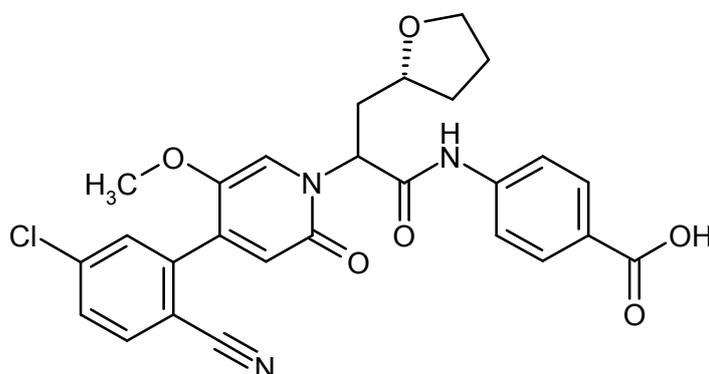
Método de separación (SFC): columna: Daicel Chiralpak IF 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 80 % dióxido de carbono, 20 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 100 ml/min; detección UV: 210 nm.

5 Análisis (SFC): columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 60 % dióxido de carbono, 40 % etanol; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,80 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,81-7,70 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,83 (t, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (q, 1H), 2,39-2,24 (m, 2H), 2,01-1,72 (3 m, 3H), 1,69-1,57 (m, 1H).

## 10 **Ejemplo 86**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]propanoil}amino)benzoico (diastereómero enantioméricamente puro 2)



15 Separación diastereomérica de 227 mg de la mezcla del Ejemplo 84 dio 70 mg del compuesto del título del Ejemplo 86 (diastereómero enantioméricamente puro 2): HPLC quiral:  $R_t = 6,62$  min; unidad diaestereomérica: 95 %.

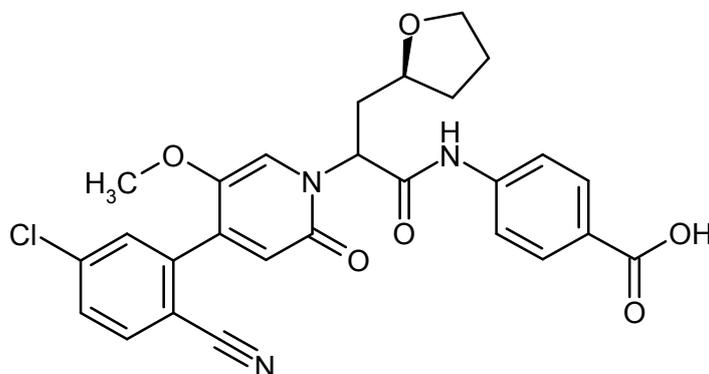
Método de separación (SFC): columna: Daicel Chiralpak IF 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 80 % dióxido de carbono, 20 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 100 ml/min; detección UV: 210 nm.

Análisis (SFC): columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 60 % dióxido de carbono, 40 % etanol; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,79 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,81-7,70 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,81 (dd, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,63-3,54 (q, 1H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,01-1,72 (3 m, 3H), 1,55-1,42 (m, 1H).

## **Ejemplo 87**

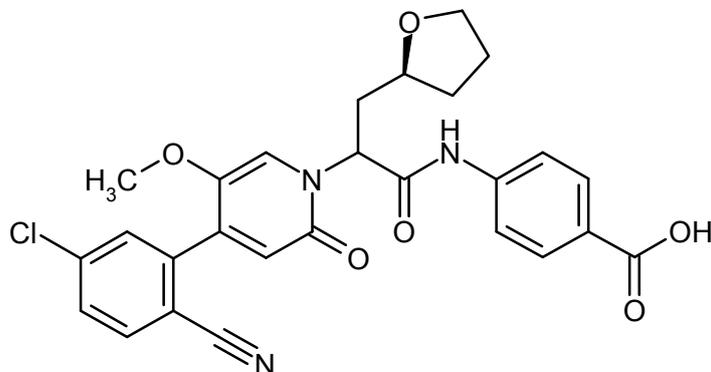
25 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



30 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 1612 mg (2,78 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con TFA. Rendimiento: 1270 mg (90 % de pureza, 79 % d. t.) CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,19$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 522$  (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 88**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]propanoil}amino)benzoico (diastereómero enantioméricamente puro 1)



- 5 Separación diastereomérica de 1270 mg de la mezcla del Ejemplo 87 dio 350 mg del compuesto del título del Ejemplo 88 (diastereómero enantioméricamente puro 1): HPLC quiral:  $R_t = 4,31$  min; unidad diaestereomérica: >99 %.

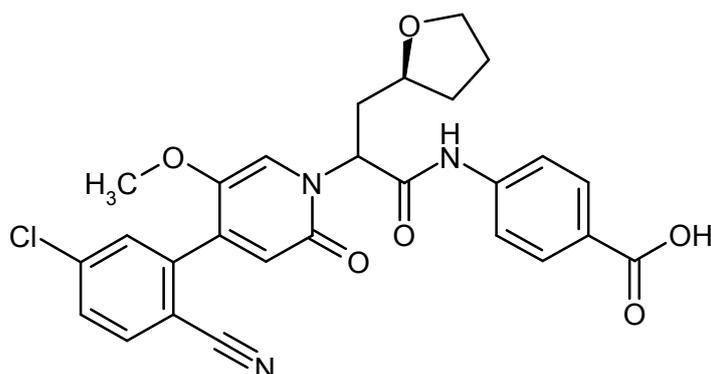
Método de separación (SFC): columna: Daicel Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 25 % dióxido de carbono, 75 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 100 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 10 Análisis (SFC): columna: Daicel IC 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 70 % dióxido de carbono, 30 % etanol; caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,75 (s ancho, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,83 (t, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (q, 1H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,01-1,72 ( $_3$  m, 3H), 1,69-1,57 (m, 1H).

**Ejemplo 89**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il]propanoil}amino)benzoico (diastereómero enantioméricamente puro 2)



- 20 Separación diastereomérica de 1270 mg de la mezcla del Ejemplo 87 dio 452 mg del compuesto del título del Ejemplo 89 (diastereómero enantioméricamente puro 2): HPLC quiral:  $R_t = 6,69$  min; unidad diaestereomérica: >99 %.

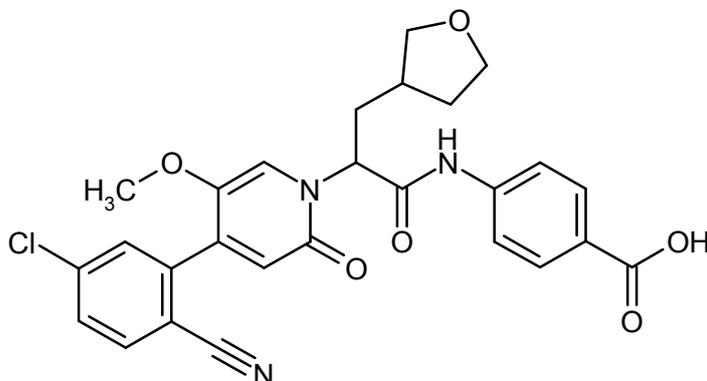
Método de separación (SFC): columna: Daicel Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 25 % dióxido de carbono, 75 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 100 ml/min; detección UV: 210 nm.

- 25 Análisis (SFC): columna: Daicel IC 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 70 % dióxido de carbono, 30 % etanol; caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80-7,70 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,81 (dd, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,59 (q, 1H), 2,50-2,41 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,01-1,72 ( $_3$  m, 3H), 1,54-1,43 (m, 1H).

**Ejemplo 90**

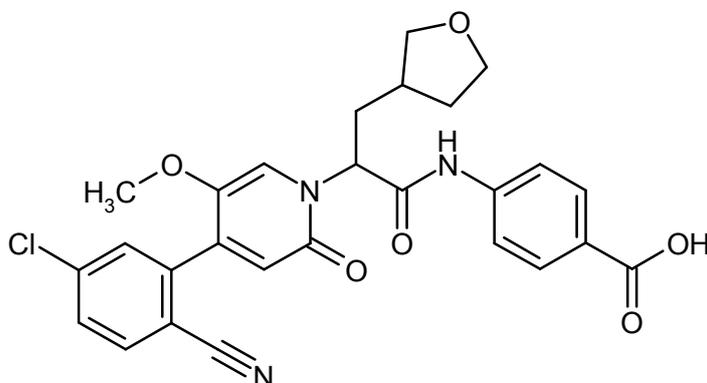
Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(tetrahidrofuran-3-il)propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



- De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 795 mg (1,3 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(tetrahidrofuran-3-il)propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con TFA. Rendimiento: 405 mg (59 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,92$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,78 (s, 1H), 10,86/10,85 (2x s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,80-7,70 (m, 4H), 7,56/7,53 (2x s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,81/5,76 (2x dd, 1H), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (q, 1H), 3,44/3,26 (2x dd, 1H), 2,39-2,26 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,74-1,62/1,58-1,45 (2x m, 1H).

**Ejemplo 91**

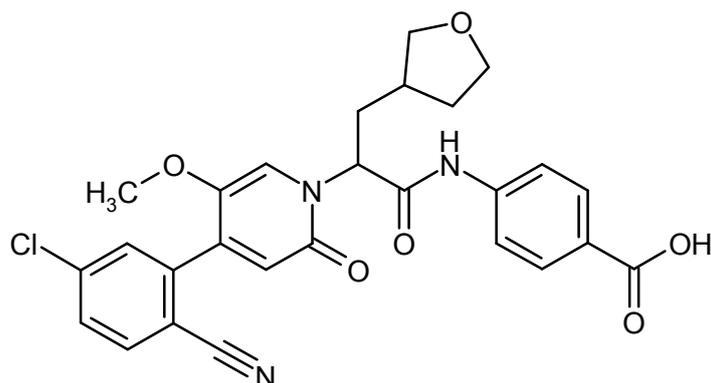
Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(tetrahidrofuran-3-il)propanoil}amino)benzoico (enantiómero 1 del 2° diastereómero)



- 15 La separación diaestereomérica y enantiomérica de 400 mg de la mezcla del Ejemplo 90 dio 8 mg del compuesto del título del Ejemplo 91 (enantiómero 1 del 2° diastereómero): HPLC quiral:  $R_t = 5,73$  min; >99 % ee.  
 Método de separación (SFC): columna: Daicel Chiralpak AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 80 % dióxido de carbono, 20 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; detección UV: 210 nm.  
 Análisis (SFC): columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 70 % dióxido de carbono, 30 % etanol; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,82-7,68 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,81 (s ancho, 1H), 3,82-3,65 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H), 2,07-1,88 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 1H).

**Ejemplo 92**

- 25 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(tetrahidrofuran-3-il)propanoil}amino)benzoico (enantiómero 2 del 2° diastereómero)



La separación diaestereomérica y enantiomérica de 400 mg de la mezcla del Ejemplo 90 dio 32 mg del compuesto del título del Ejemplo 92 (enantiómero 2 del 2° diastereómero): HPLC quiral:  $R_t = 8,96$  min; >99 % ee.

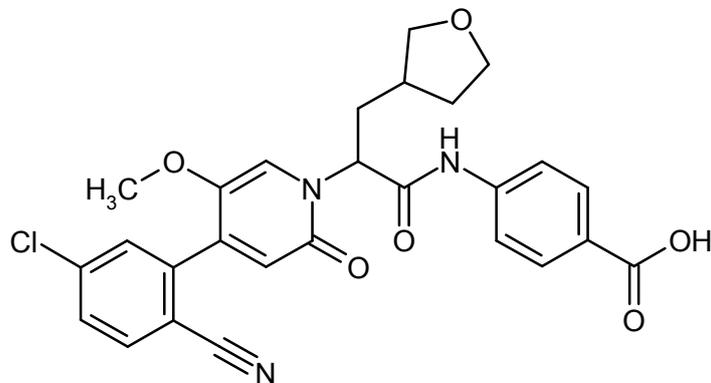
5 Método de separación (SFC): columna: Daicel Chiralpak OJ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 75 % dióxido de carbono, 25 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; detección UV: 210 nm.

Análisis (SFC): columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 70 % dióxido de carbono, 30 % etanol; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,79-7,70 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,81 (dd, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (q, 1H), 3,28 (dd, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 1H).

### **Ejemplo 93**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahidrofuran-3-il)propanoil}amino)benzoico (enantiómero 2 del 1° diastereómero)



15 La separación diaestereomérica y enantiomérica de 400 mg de la mezcla del Ejemplo 90 dio 43 mg del compuesto del título del Ejemplo 93 (enantiómero 2 del 1° diastereómero): HPLC quiral:  $R_t = 10,27$  min; >99 % ee.

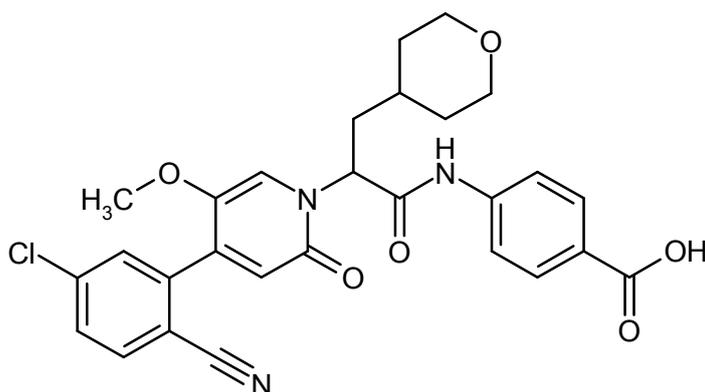
Método de separación (SFC): columna: Daicel Chiralpak OJ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 75 % dióxido de carbono, 25 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; detección UV: 210 nm.

20 Análisis (SFC): columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 70 % dióxido de carbono, 30 % etanol; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,78 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,80-7,70 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,79-3,67 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (q, 1H), 3,44 (dd, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 1H).

### **Ejemplo 94**

25 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanoil}amino)benzoico (racemato)



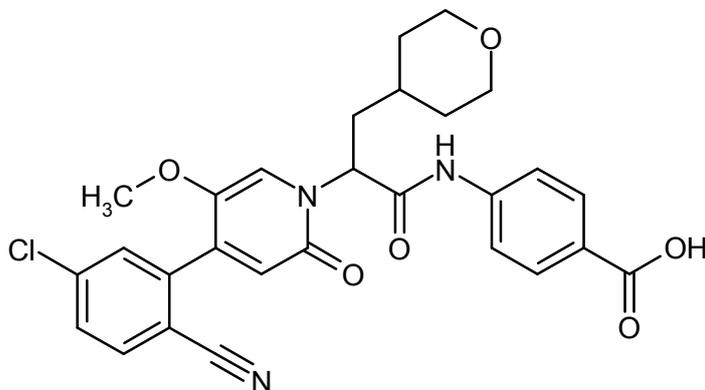
De acuerdo con el procedimiento general 4 se hicieron reaccionar 1,07 g (1,89 mmol) de etiléster del ácido (2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanoil}amino)benzoico (racemato) en 24 ml de metanol/agua (4/1) con 1,24 g (3,79 mmol) de carbonato de cesio. Rendimiento: 1,24 g (73 % de pureza, 88 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,92$  min; EM (ESI<sup>neg</sup>):  $m/z = 534$  (M-H)<sup>-</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,78-7,72 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,92-5,85 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,42-1,18 (m, 3H).

#### 10 **Ejemplo 95**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanoil}amino)benzoico (enantiómero 1)



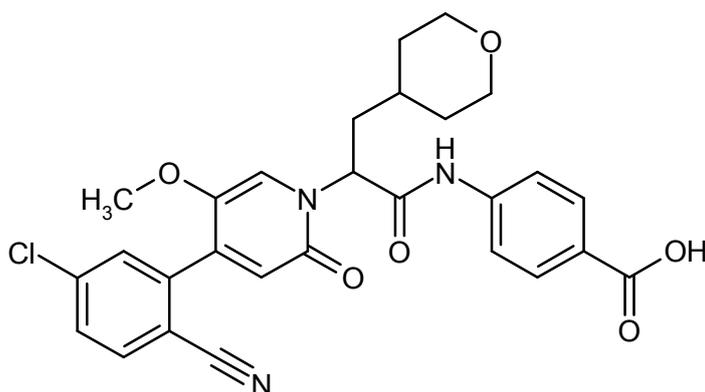
15 La separación enantiomérica de 1,24 g (73 % de pureza) del racemato del Ejemplo 94 dio 57,6 mg del compuesto del título del Ejemplo 95 (enantiómero 1): HPLC quiral:  $R_t = 3,77$  min; 99 % ee.

Método de separación (SFC): columna: AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 80 % dióxido de carbono, 20 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis (SFC): columna: AD-3 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 95-50 % dióxido de carbono, 5-50 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

#### 20 **Ejemplo 96**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanoil}amino)benzoico (enantiómero 2)



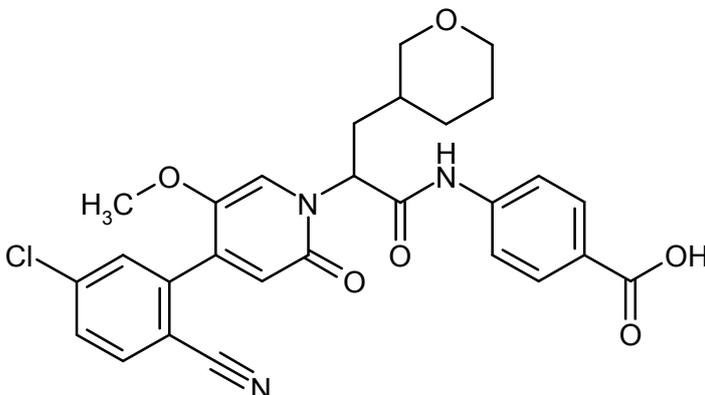
La separación enantiomérica de 1,24 g (73 % de pureza) del racemato del Ejemplo 94 dio 132 mg del compuesto del título del Ejemplo 96 (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t = 4,17$  min; 98 % ee.

5 Método de separación (SFC): columna: AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 80 % dióxido de carbono, 20 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis (SFC): columna: AD-3 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 95-50 % dióxido de carbono, 5-50 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

#### **Ejemplo 97**

10 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



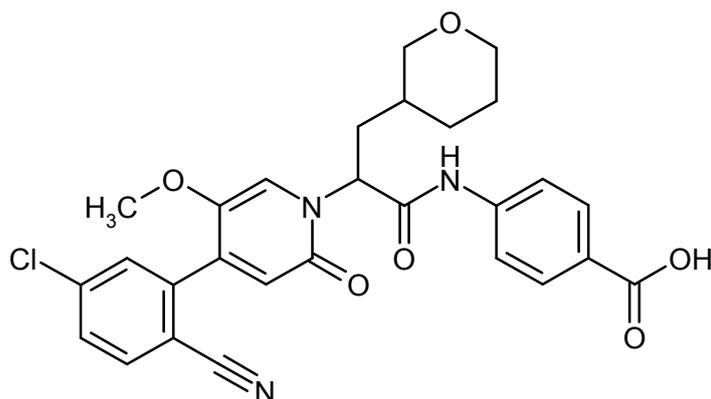
De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 712 mg (85 % de pureza, 1,02 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con TFA. Rendimiento: 209 mg (38 % d. t.)

15 CL/EM [procedimiento 2]:  $R_t = 2,81$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 536$  (M+H)<sup>+</sup>;  $R_t = 2,88$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 536$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,86/10,83 (2x s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,81-7,70 (m, 4H), 7,53/7,50 (2x s, 1H), 6,56/6,55 (2x s, 1H), 5,86/5,82 (2x dd, 1H), 3,87-3,74 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,17-3,02 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,02-1,77 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 1H), 1,48-1,30 (m, 2H), 1,30-1,13 (m, 1H).

#### **Ejemplo 98**

20 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propanoil}amino)benzoico (enantiómero 1 del 1° diastereómero)



La separación diaestereomérica y enantiomérica de 205 mg de la mezcla del Ejemplo 97 dio 27 mg del compuesto del título del Ejemplo 98 (enantiómero 1 del 1º diastereómero): HPLC quirál:  $R_t = 9,48$  min; >99 % ee.

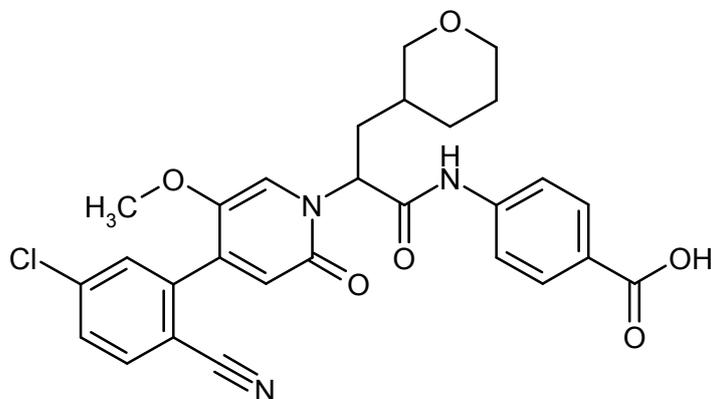
5 Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA; temperatura: 30 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,78 (s ancho, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,81-7,70 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,82 (dd, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 2,02-1,91 (m, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 1H), 1,49-1,30 (m, 2H), 1,29-1,13 (m, 1H).

### Ejemplo 99

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propanoil}amino)benzoico (enantiómero 1 del 2º diastereómero)



15 La separación diaestereomérica y enantiomérica de 205 mg de la mezcla del Ejemplo 97 dio 27 mg (88 % de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 99 (enantiómero 1 del 2º diastereómero): HPLC quirál:  $R_t = 10,86$  min; >99 % ee.

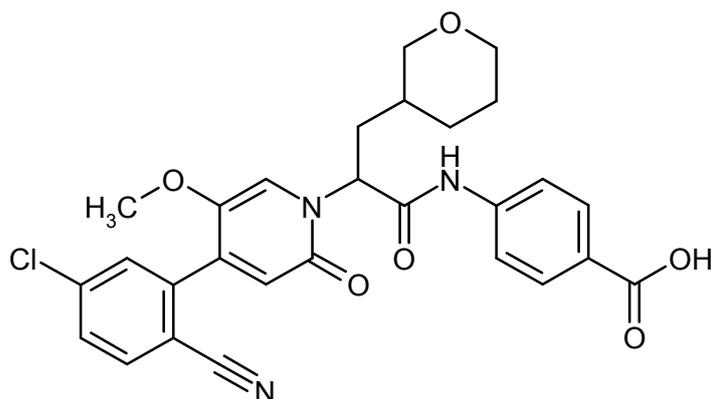
20 Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA; temperatura: 30 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,78 (s ancho, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,81-7,70 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,86 (dd, 1H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,33-3,22 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 1H), 1,44-1,20 (m, 3H).

### Ejemplo 100

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)propanoil}amino)benzoico (mezcla de enantiómero 2 del 1º diastereómero y enantiómero 2 del 2º diastereómero)



La separación diaestereomérica y enantiomérica de 205 mg de la mezcla del Ejemplo 97 dio 74 mg (95 % de pureza) del compuesto del título del Ejemplo 100 (mezcla de enantiómero 2 del 1° diastereómero y enantiómero 2 del 2° diastereómero): HPLC quiral:  $R_t = 14,38$  min.

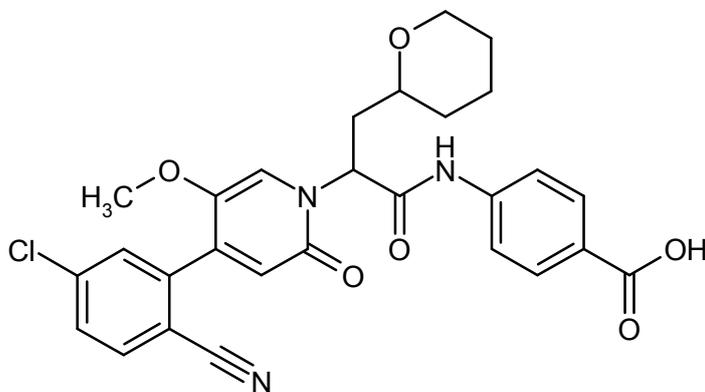
- 5 Método de separación: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA; temperatura: 30 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,78 (s ancho, 1H), 10,86/10,83 (2x s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,81-7,70 (m, 4H), 7,53/7,50 (2x s, 1H), 6,56/6,55 (2x s, 1H), 5,86/5,82 (2x dd, 1H), 3,87-3,74 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,34-3,22 (m, 1H), 3,17-3,02 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,02-1,77 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 1H), 1,48-1,30 (m, 2H), 1,30-1,13 (m, 1H).

### **Ejemplo 101**

- 15 Ácido ((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[tetrahydro-2H-piran-2-il]propanoil)amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



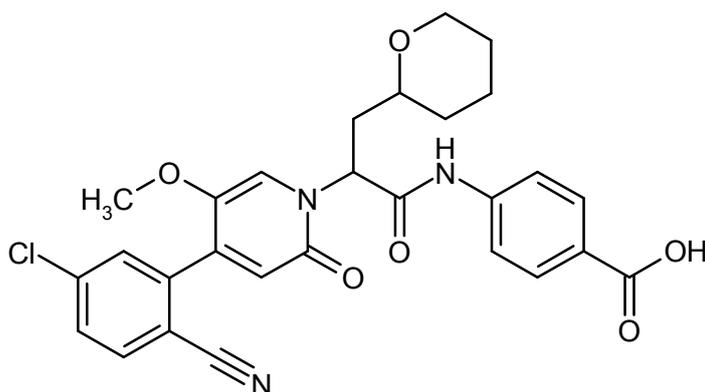
- 20 De acuerdo con el procedimiento general 4 se hicieron reaccionar 1,24 g (2,25 mmol) de metiléster del ácido ((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[tetrahydro-2H-piran-2-il]propanoil)amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos) en 30 ml de metanol/agua (4/1) con 1,47 g (4,51 mmol) de carbonato de cesio. Rendimiento: 1,17 g (85 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,00$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 534$  (M-H)<sup>-</sup>

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8/10,7 (2x s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,80-7,71 (m, 4H), 7,53/7,49 (2x s, 1H), 6,52/6,51 (2x s, 1H), 5,85-5,71 (m, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,69-3,68 (2x s, 3H), 3,29-3,15 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,42-2,11 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 3H), 1,30-1,19 (m, 1H).

### **Ejemplo 102**

Ácido ((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[tetrahydro-2H-piran-2-il]propanoil)amino)benzoico (enantiómero 1 del 1° diastereómero)



La separación diaestereomérica y enantiomérica de 1,17 g de la mezcla del Ejemplo 101 dio 231 mg del compuesto del título del Ejemplo 102 (enantiómero 1 del 1º diastereómero): HPLC quiral:  $R_t = 9,96$  min; 87 % ee.

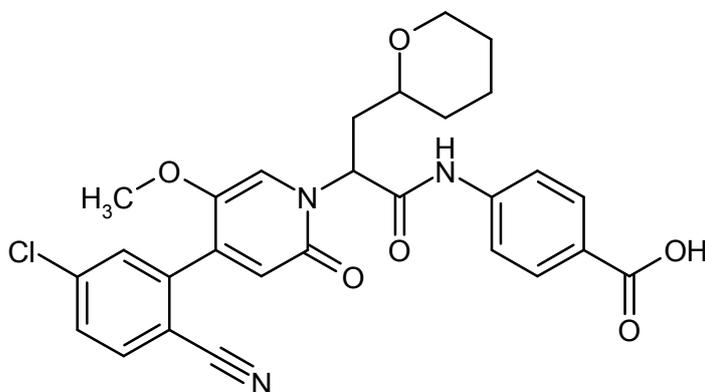
5 Método de separación (SFC): columna: AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 80 % dióxido de carbono, 20 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % 2-Propanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,7 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,77-7,72 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,78-5,71 (m, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,23-3,15 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 3H), 1,30-1,20 (m, 1H).

### **Ejemplo 103**

({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil}amino)benzoico (enantiómero 1 del 2º diastereómero)



15 La separación diaestereomérica y enantiomérica de 1,17 g de la mezcla del Ejemplo 101 dio 54 mg del compuesto del título del Ejemplo 103 (enantiómero 1 del 2º diastereómero): HPLC quiral:  $R_t = 15,34$  min; 99 % ee.

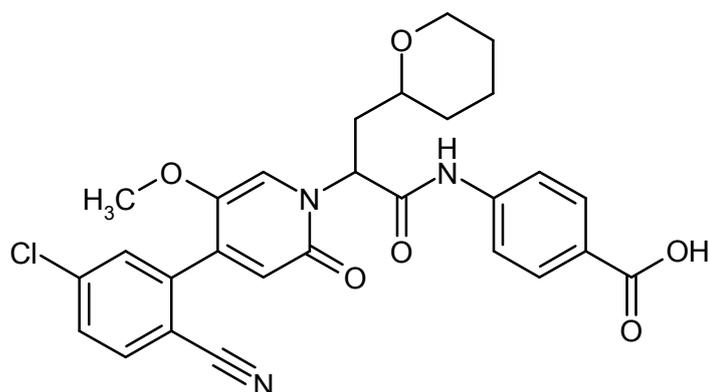
Método de separación (SFC): columna: AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 80 % dióxido de carbono, 20 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

20 Análisis: columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % 2-Propanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,82 (t, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,47-1,36 (m, 3H), 1,33-1,23 (m, 1H).

### **Ejemplo 104**

25 Ácido ({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil}amino)benzoico (enantiómero 2 del 2º diastereómero)



La separación diaestereomérica y enantiomérica de 1,17 g de la mezcla del Ejemplo 101 dio 91 mg del compuesto del título del Ejemplo 104 (enantiómero 2 del 2º diastereómero): HPLC quiral:  $R_t = 20,83$  min; 99 % ee.

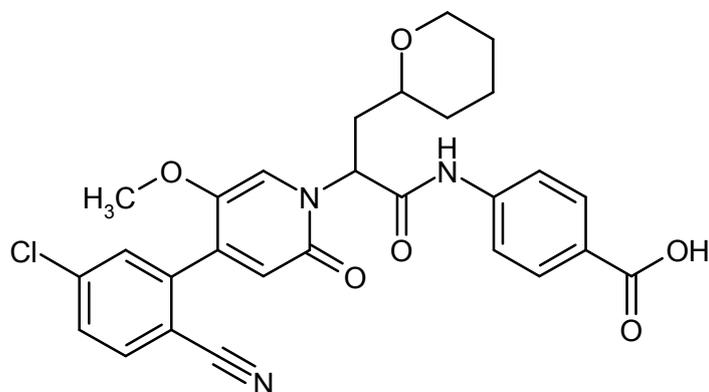
5 Método de separación (SFC): columna: AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 80 % dióxido de carbono, 20 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % 2-Propanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,82 (t, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,47-1,36 (m, 3H), 1,33-1,23 (m, 1H).

### **Ejemplo 105**

Ácido ((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil)amino)benzoico (enantiómero 2 del 1º diastereómero)



15 La separación diaestereomérica y enantiomérica de 1,17 g de la mezcla del Ejemplo 101 dio 183 mg del compuesto del título del Ejemplo 105 (enantiómero 2 del 1º diastereómero): HPLC quiral:  $R_t = 27,14$  min; 99 % ee.

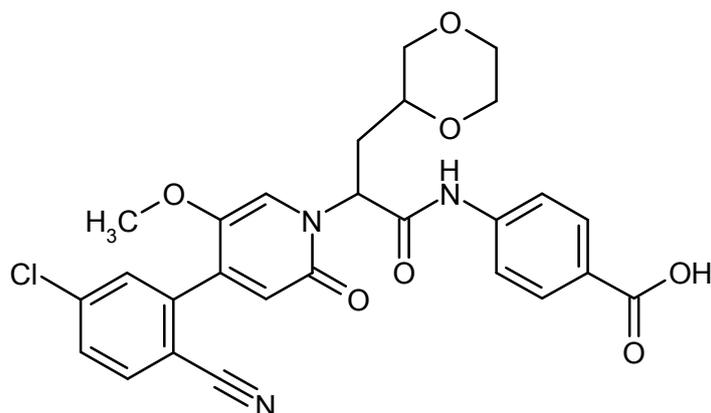
Método de separación (SFC): columna: AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 80 % dióxido de carbono, 20 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % 2-Propanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,7 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,77-7,72 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,78-5,71 (m, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,23-3,15 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 3H), 1,30-1,20 (m, 1H).

### **Ejemplo 106**

25 Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1,4-dioxan-2-il)propanoil)amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



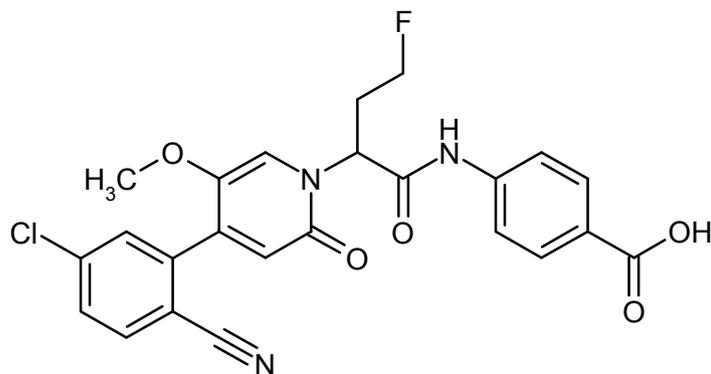
De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 103 mg (0,17 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1,4-dioxan-2-il)propanoil)amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con TFA. Rendimiento: 60 mg (64 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,12$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 536$  (M-H)<sup>-</sup>;  $R_t = 1,13$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 536$  (M-H)<sup>-</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,77 (s ancho, 1H), 10,75/10,73 (2x s, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,80-7,70 (m, 4H), 7,53/7,48 (2x s, 1H), 6,54/6,53 (2x s, 1H), 5,83-5,73 (m, 1H), 3,79-3,65 (m, 2H), 3,70/3,68 (2x s, 3H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,55-3,39 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,41-2,09 (m, 2H).

#### 10 **Ejemplo 107**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobutanoil)amino)benzoico (racemato)



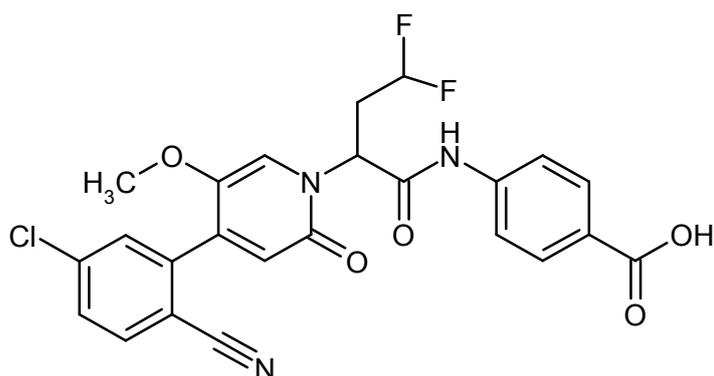
De acuerdo con el procedimiento general 2 se hicieron reaccionar 114 mg (211  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluorobutanoil)amino)benzoico (racemato) con 325  $\mu$ l (4,22 mmol) de TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/agua-gradiente (0 hasta 3 min 15 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 45 mg (44 % d. t.)

15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,91$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 482$  (M-H)<sup>-</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s ancho, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,79-7,72 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,85 (t, 1H), 4,67-4,49 (m, 1H), 4,48-4,29 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,69-2,55 (m, 2H).

#### **Ejemplo 108**

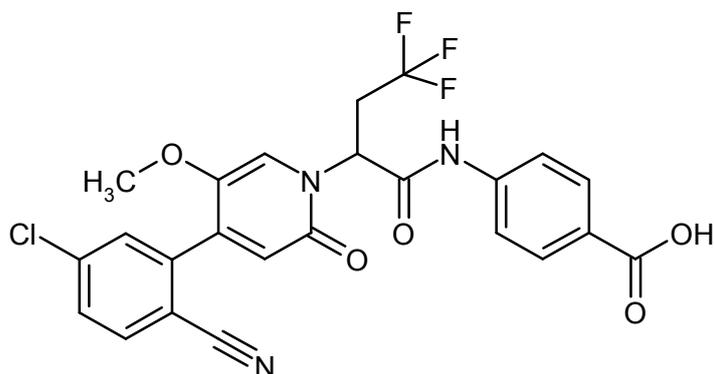
Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4-difluorobutanoil)amino)benzoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 4 se hicieron reaccionar 80 mg (151  $\mu$ mol) de etiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4-difluorobutanoil)amino)benzoico (racemato) en 2 ml de metanol/agua (4/1) con 326 mg (302  $\mu$ mol) de carbonato de cesio. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/0,05 % de ácido fórmico-gradiente (0 hasta 3 min 10 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 18 mg (23 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 0,92 min; EM (ESIneg):  $m/z$  = 500 (M-H)<sup>-</sup>
- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s ancho, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,76-7,70 (m, 4H), 7,56 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,15 (tt, 1H), 5,91 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,99-2,75 (m, 2H).

#### **Ejemplo 109**

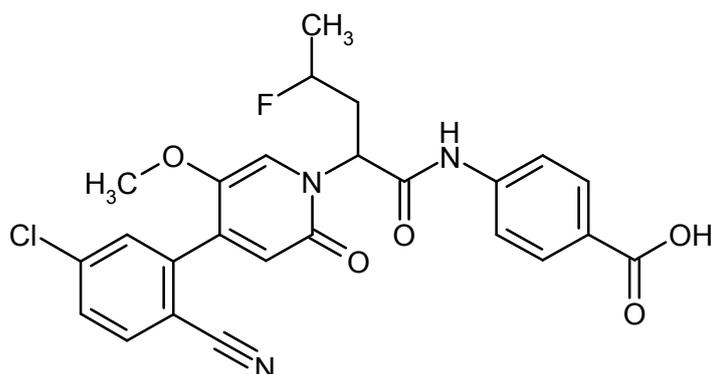
Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4,4-trifluorobutanoil)-amino)benzoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 4 se hicieron reaccionar 21 mg (38  $\mu$ mol) de etiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4,4-trifluorobutanoil)amino)benzoico (racemato) en 0,75 ml de metanol/agua (4/1) con 25 mg (77  $\mu$ mol) de carbonato de cesio. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/0,05 % de ácido fórmico-gradiente (0 hasta 3 min 10 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 9 mg (46 % d. t.)
- CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 0,98 min; EM (ESIneg):  $m/z$  = 518 (M-H)<sup>-</sup>
- RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,75-7,72 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,11-6,05 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,56-3,25 (m, 2H).

#### **Ejemplo 110**

- Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoropentanoil)amino)-benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



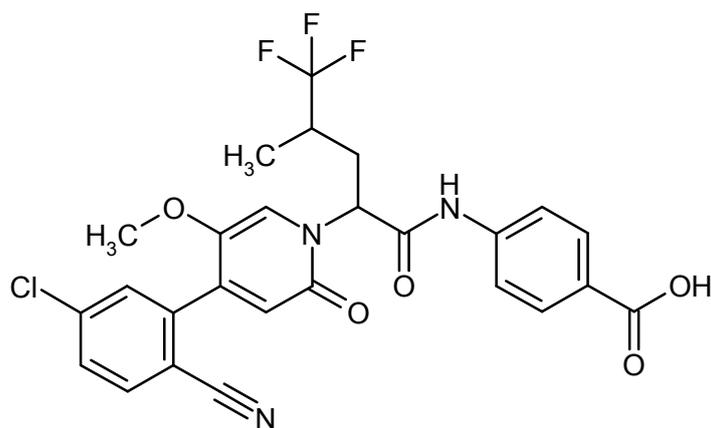
De acuerdo con el procedimiento general 3 se saponificaron 170 mg (91 % de pureza, 0,29 mmol) de etiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-fluoropentanoil)amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con hidróxido de litio. Rendimiento: 67 mg (45 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,19$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 498$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,83 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,81-7,70 (m, 4H), 7,55/7,51 (2x s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,94-5,83 (m, 1H), 4,84-4,45 (2x dm, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,46-2,41 (m, 1H), 1,39/1,33 (2x t, 3H).

#### Ejemplo 111

10 Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoil)amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



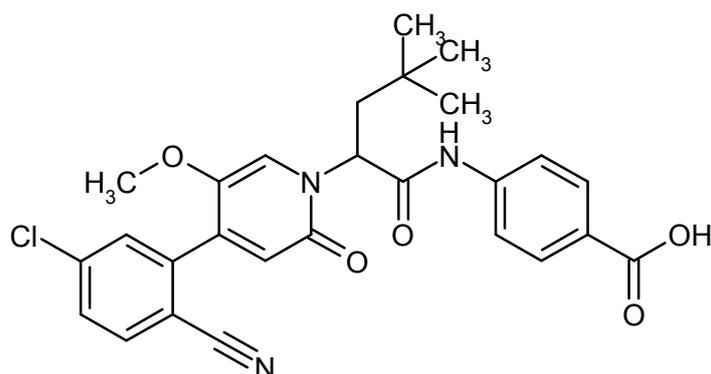
De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 48 mg (0,08 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-5,5,5-trifluoro-4-metilpentanoil)amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con TFA. Rendimiento: 24 mg (56 % d. t.)

15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 548$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,89/10,78 (2x s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,96-7,88 (m, 2H), 7,81-7,70 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 6,59/6,58 (2x s, 1H), 5,91/5,78 (2x dd, 1H), 3,69/3,67 (2x s, 3H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,22-1,98 (m, 1H), 1,19/1,14 (2x d, 3H).

20 Ejemplo 112

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4-dimetilpentanoil)-amino)benzoico (racemato)



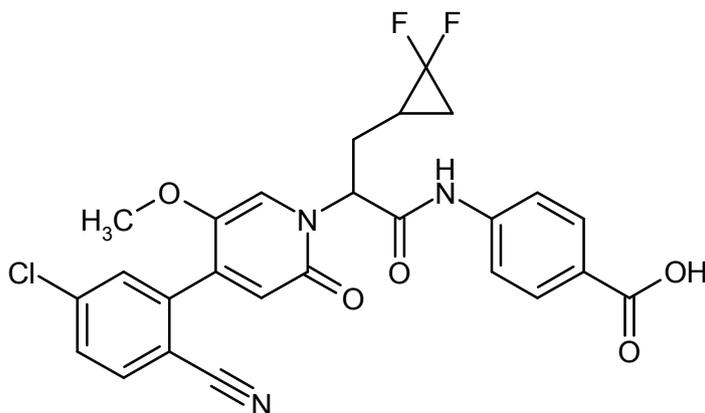
De acuerdo con el procedimiento general 2 se hicieron reaccionar 99 mg (176  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4,4-dimetilpentanoil}amino)benzoico (racemato) con 270  $\mu$ l (3,51  $\mu$ mol) de TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/agua-gradiente (0 hasta 3 min 15 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 57 mg (64 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,07 min; EM (ESIneg): m/z = 506 (M-H)<sup>-</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,99 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,12 (dd, 1H), 2,03 (dd, 1H), 0,92 (s, 9H).

#### 10 **Ejemplo 113**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[2,2-difluorociclopropil]propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



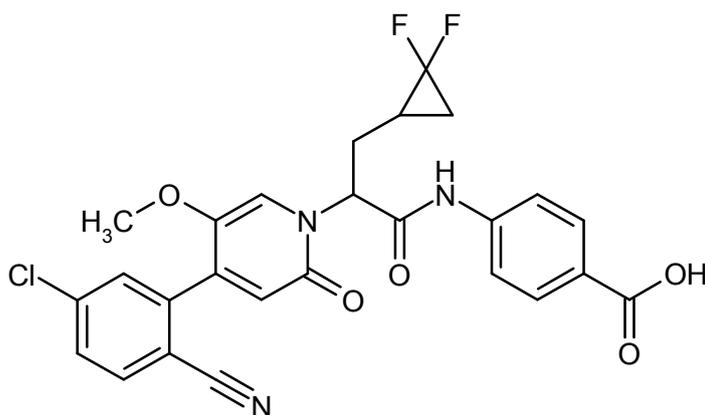
De acuerdo con el procedimiento general 2 se hicieron reaccionar 74,0 mg (127  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[2,2-difluorociclopropil]propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con 195  $\mu$ l (2,53 mmol) de TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/agua-gradiente (0 hasta 3 min 15 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 45 mg (52 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 0,99 min; EM (ESIneg): m/z = 526 (M-H)<sup>-</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8/10,7 (2x s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 3,70/3,69 (2x s, 3H), 2,60-2,37 (m, 1H), 2,30-2,09 (2x m, 1H), 1,70-1,49 (m, 2H), 1,32-1,05 (2x m, 1H).

#### 25 **Ejemplo 114**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[2,2-difluorociclopropil]propanoil}amino)benzoico (enantiómero 1 del 1° diastereómero y enantiómero 1 del 2° diastereómero)



La separación enantiomérica de 44 mg de la mezcla de diastereómeros racémicos del Ejemplo 113 dio 15 mg del compuesto del título del Ejemplo 114: HPLC quirál:  $R_t = 5,42/5,81$  min; 99 % ee, relación diastereomérica 1:1.

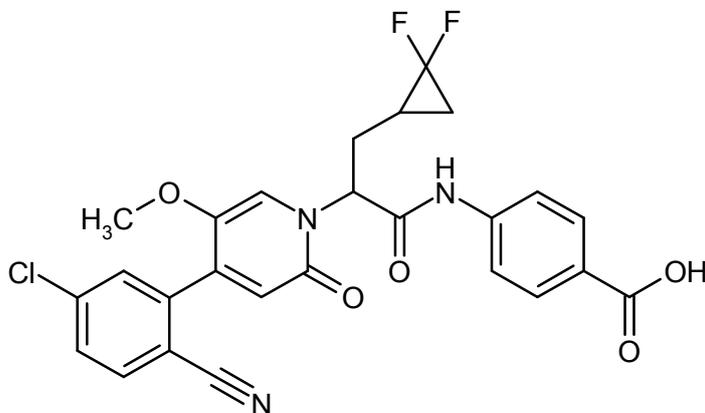
5 Método de separación: columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % 2-Propanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 30 °C; caudal: 20 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % 2-Propanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 30 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8/10,7 (2x s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 3,70/3,69 (2x s, 3H), 2,60-2,37 (m, 1H), 2,30-2,09 (2x m, 1H), 1,70-1,49 (m, 2H), 1,32-1,05 (2x m, 1H).

### Ejemplo 115

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[2,2-difluorociclopropil]propanoil)amino)benzoico (enantiómero 2 del 1° diastereómero y enantiómero 2 del 2° diastereómero)



15 La separación enantiomérica de 44 mg de la mezcla de diastereómeros racémicos del Ejemplo 113 dio 15 mg del compuesto del título del Ejemplo 115: HPLC quirál:  $R_t = 8,75/9,79$  min; 99 % ee, relación diastereomérica 1:1.

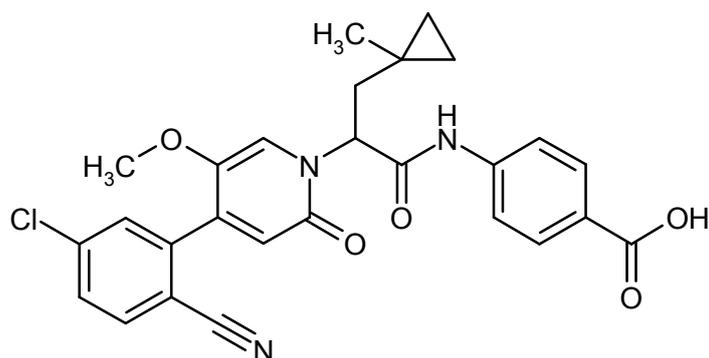
Método de separación: columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % 2-Propanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 30 °C; caudal: 20 ml/min; detección UV: 220 nm.

20 Análisis: columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % 2-Propanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 30 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8/10,7 (2x s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 7,77-7,71 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,80-5,70 (m, 1H), 3,70/3,69 (2x s, 3H), 2,60-2,37 (m, 1H), 2,30-2,09 (2x m, 1H), 1,70-1,49 (m, 2H), 1,32-1,05 (2x m, 1H).

### Ejemplo 116

25 Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metilciclopropil)propanoil)amino)benzoico (racemato)



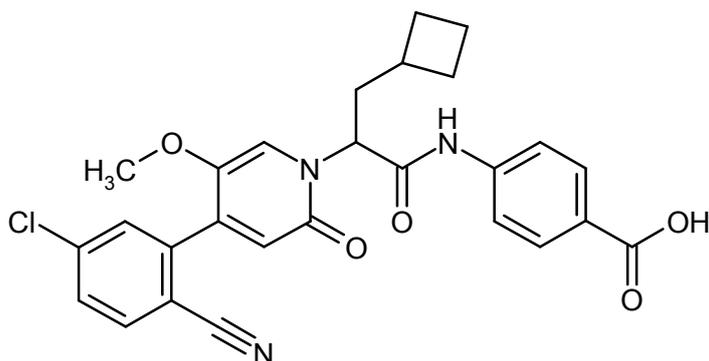
De acuerdo con el procedimiento general 2 se hicieron reaccionar 100 mg (178  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-  
 (2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1-metilciclopropil)propanoil)amino)benzoico (racemato)  
 con 274  $\mu$ l (3,56 mmol) de TFA. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa [columna:  
 5 Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/agua-gradiente (0 hasta 3 min 15 % acetonitrilo,  
 hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 107 mg (27 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,05 min; EM (ESI<sup>neg</sup>): m/z = 504 (M-H)<sup>-</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,79-7,72 (m, 4H),  
 7,55 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,97 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,20 (dd, 1H), 2,04 (dd, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,35-0,25 (m, 2H),  
 0,21-0,12 (m, 2H).

#### **Ejemplo 117**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclobutilpropanoil)amino)benzoico (racemato)



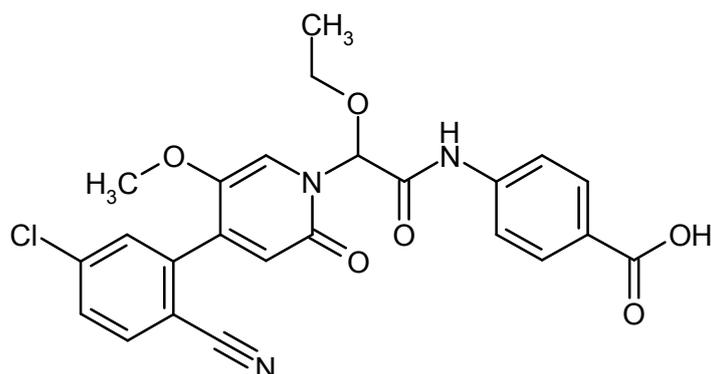
15 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 64 mg (86 % de pureza, 0,10 mmol) de terc-butiléster  
 del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclobutilpropanoil)amino)benzoico  
 (racemato) con TFA. Rendimiento: 33 mg (67 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,07 min; EM (ESI<sup>pos</sup>): m/z = 506 (M+H)<sup>+</sup>

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,77 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,80-7,70 (m,  
 4H), 7,51 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,75-5,65 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,35-2,16 (m, 3H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,85-1,60 (m,  
 4H).

#### **Ejemplo 118**

Ácido 4-((4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)(etoxi)acetil)amino)benzoico (racemato)



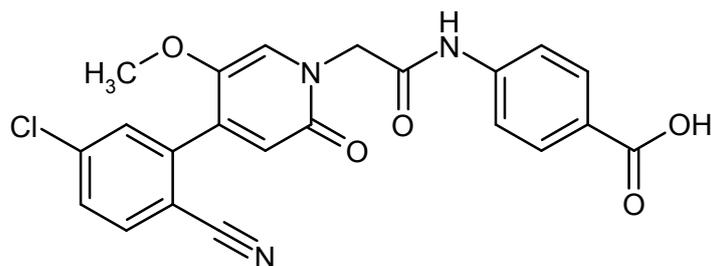
De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 260 mg (0,48 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-([4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il](etoxi)acetil)amino)benzoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 184 mg (79 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 482$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,81 (s ancho, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,84-7,71 (m, 4H), 7,35 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 3,82-3,73 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

### **Ejemplo 119**

Ácido 4-([4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acetil)-amino)benzoico



10

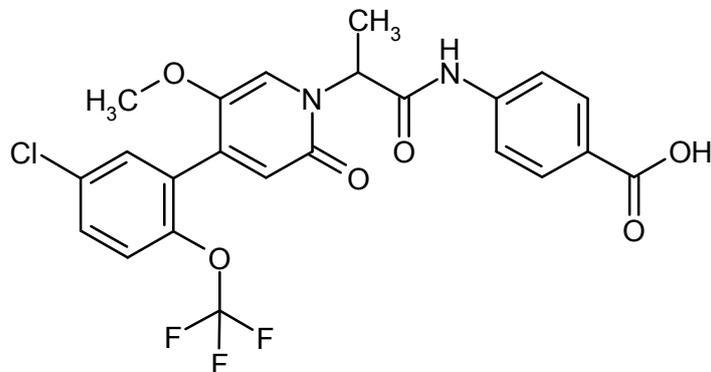
De acuerdo con el procedimiento general 2 se hicieron reaccionar 49,0 mg (99,0  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-([4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]acetil)amino)benzoico con 153  $\mu$ l (1,98 mmol) de TFA. Rendimiento: 20 mg (44 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,81$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 436$  (M-H)<sup>-</sup>

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,7 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,75-7,71 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

### **Ejemplo 120**

Ácido 4-[(2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-propanoil)-amino]benzoico (racemato)



20 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 155 mg (0,23 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[(2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino]benzoico con TFA. Rendimiento: 67 mg (94 % de pureza, 54 % d. t.)

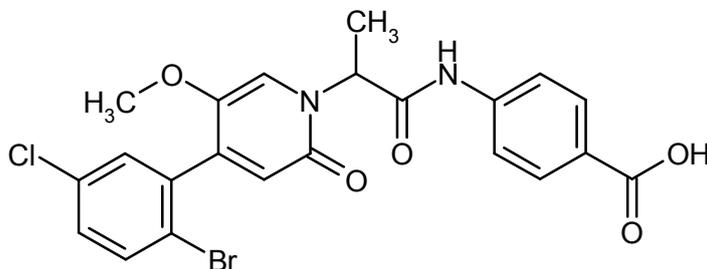
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,03$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 511$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (s ancho, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,65 (dd,

1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,72 (d, 3H).

### Ejemplo 121

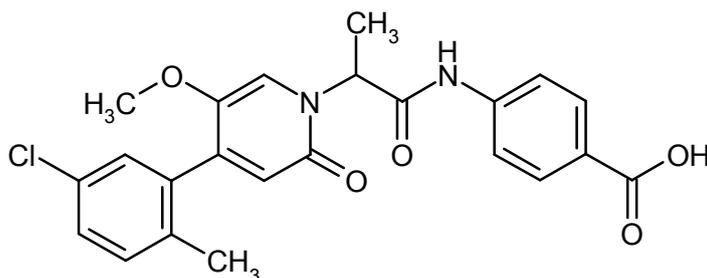
Ácido 4-((2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)-amino)-benzoico (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 72 mg (73 % de pureza, 0,09 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(2-bromo-5-clorofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino)benzoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 20 mg (42 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,98$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 505$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,78-7,69 (m, 3H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,61 (q, 1H), 3,66 (s, 3H), 1,72 (d, 3H).

### Ejemplo 122

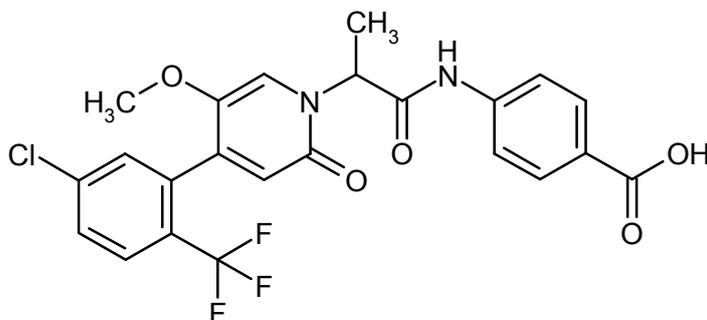
Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-metilfenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)-amino)-benzoico (racemato)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 105 mg (91 % de pureza, 0,19 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-metilfenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino)benzoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 47 mg (60 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,99$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 441$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,60 (q, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,72 (d, 3H).

### Ejemplo 123

Ácido 4-((2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-propanoil)-amino)benzoico (racemato)

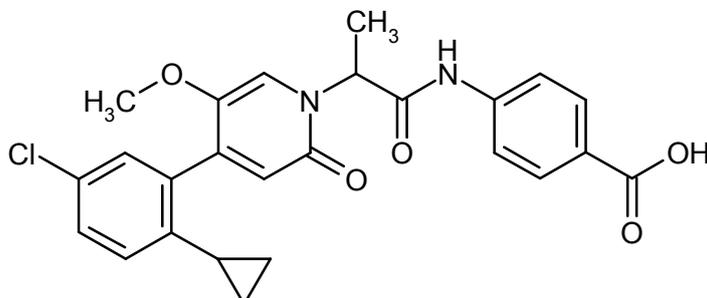


- 25 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 145 mg (84 % de pureza, 0,22 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-[5-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino)benzoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 41 mg (37 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,00$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 495$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (s, 1H), 10,70/10,68 (2x s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,79-

7,69 (m, 3H), 7,58/7,54 (2x s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,36/6,34 (2x s, 1H), 5,61 (q, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,72 (2x d, 3H).

#### **Ejemplo 124**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-ciclopropilfenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino)-benzoico (racemato)



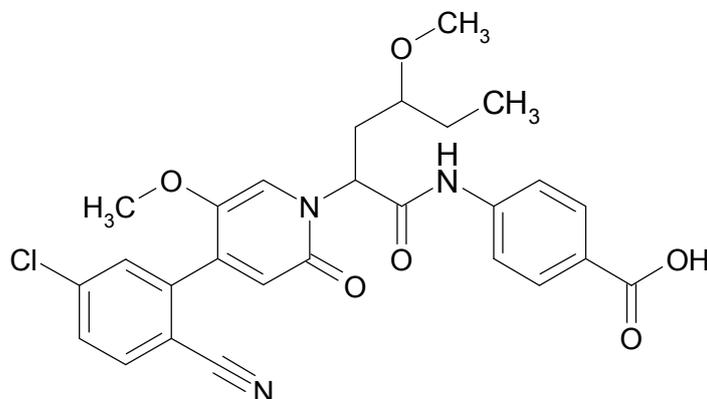
5 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 114 mg (0,22 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-ciclopropilfenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil)amino)benzoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 73 mg (78 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,03$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 467$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,77 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,61 (q, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,72 (d, 3H), 1,70-1,59 (m, 1H), 0,85 (d, 2H), 0,65 (s ancho, 2H).

#### **Ejemplo 125**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxihexanoil)amino)-benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)

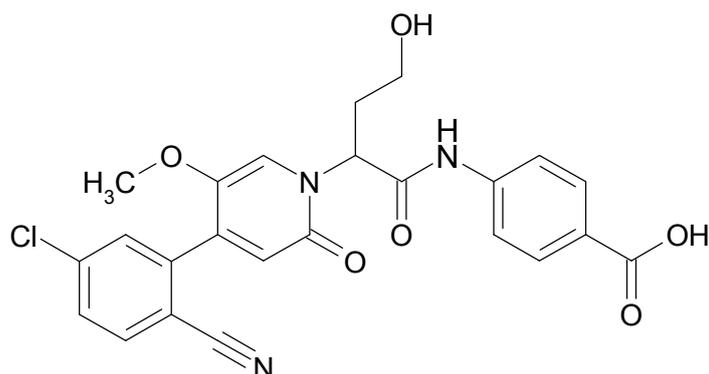


15 De acuerdo con el procedimiento general 4 se hicieron reaccionar 631 mg (1,14 mmol) de etiléster de ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxihexanoil)amino)-benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos) en 22,5 ml de metanol/agua (4/1) con 745 mg (2,29 mmol) de carbonato de cesio. Rendimiento: 580 mg (87 % de pureza, 84 % d. t.)

20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,00$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 524$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,7 (s ancho, 1H), 10,8 (2x s, 1H), 8,01-7,89 (m, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,80-7,72 (m, 4H), 7,59/7,52 (2x s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,88-5,81 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,19/3,13 (2x s, 3H), 3,08-3,02/2,95-2,89 (2x m, 1H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 1,62-1,45 (m, 2H), 0,86/0,85 (2x t, 3H).

#### **Ejemplo 126**

25 Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-hidroxi-butanoil)amino)-benzoico (racemato)



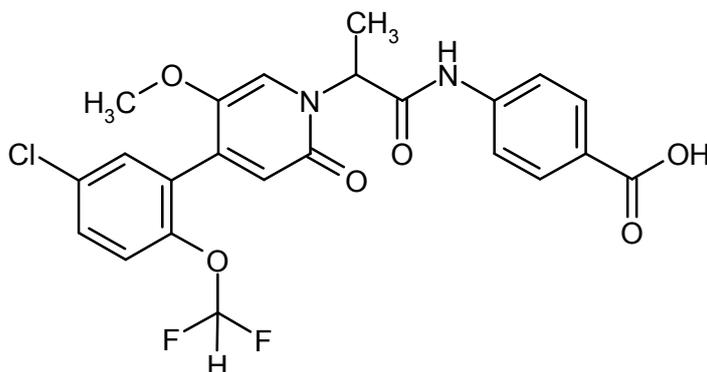
De acuerdo con el procedimiento general 4 se hicieron reaccionar 266 mg (355  $\mu\text{mol}$ ) de etiléster del ácido 4-[(4-  
 5 {*tert*-butil(difenil)silil)oxi]-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoyl]amino]benzoico  
 (racemato) en 7 ml de metanol/agua (4/1) con 232 mg (711  $\mu\text{mol}$ ) de carbonato de cesio. El producto en bruto se  
 purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu\text{m}$ , 125 mm x 30 mm, eluyente:  
 acetonitrilo/0,05 % de ácido fórmico-gradiente (0 hasta 3 min 10 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros  
 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 16,5 mg (9 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,80$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 482$  (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s ancho, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,78-7,71  
 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,76 (dd, 1H), 4,76 (t, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,51-3,38 (m, 2H), 2,38-2,26 (m, 2H).

### Ejemplo 127

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoyl}-amino]benzoico (racemato)



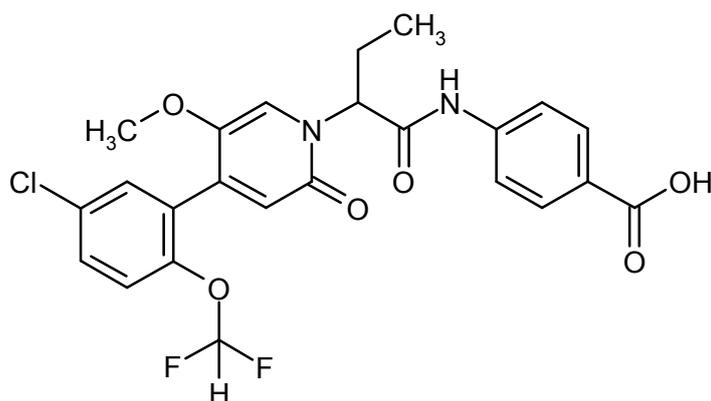
15 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 47 mg (0,09 mmol) de *tert*-butiléster del ácido 4-[(2-{4-  
 [5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoyl}amino]benzoico (racemato) con TFA.  
 Rendimiento: 33 mg (78 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,93$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 493$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (s ancho, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,58 (dd,  
 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,59 (q, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,72 (d, 3H).

### 20 Ejemplo 128

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoyl}-amino]benzoico (racemato)

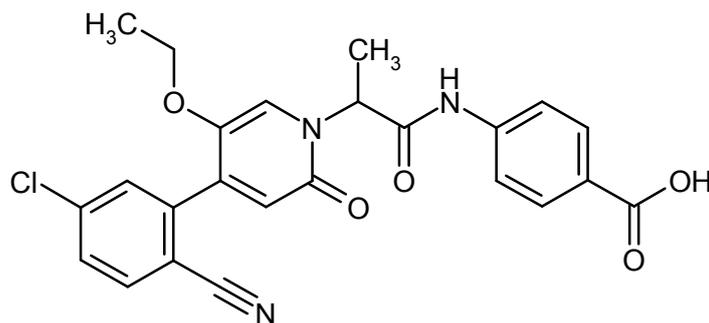


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 127 mg (0,23 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[(2-[4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil)amino]benzoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 72 mg (63 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,99$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 507$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,75 (s ancho, 1H), 10,78 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,63 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,24-2,06 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

### **Ejemplo 129**

- 10 Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-etoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil)amino)benzoico (racemato)

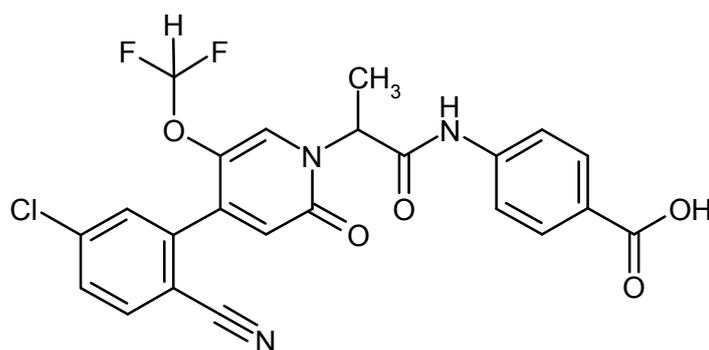


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 32 mg (89 % de pureza, 0,06 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-etoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil)amino)benzoico (racemato) con TFA. Rendimiento: 11 mg (44 % d. t.)

- 15 CL/EM [procedimiento 3]:  $R_t = 2,25$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 466$  (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,78-7,68 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,60 (q, 1H), 3,92 (q, 2H), 1,72 (d, 3H), 1,18 (t, 3H).

### **Ejemplo 130**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-(difluorometoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil)-amino)benzoico (racemato)



- 20 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 99 mg (0,18 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-(difluorometoxi)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]propanoil)-amino)benzoico (racemato) con TFA.

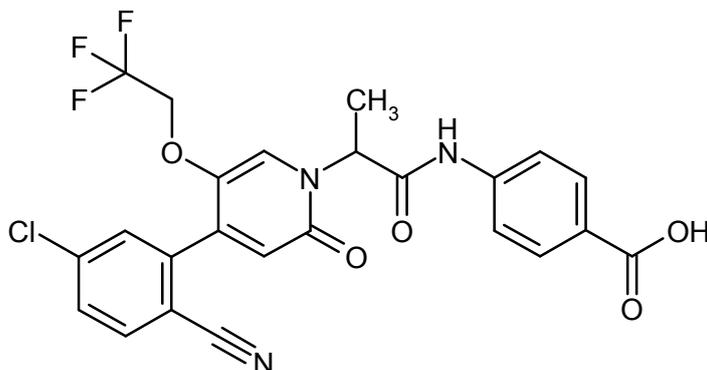
Rendimiento: 75 mg (84 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,94$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 488$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,77 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,82-7,68 (m, 4H), 6,89 (t, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,57 (q, 1H), 1,72 (d, 3H).

### 5 **Ejemplo 131**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxo-5-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-1(2H)-il]propanoil}-amino)benzoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 113 mg (0,14 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxo-5-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-1(2H)-il]propanoil}amino)benzoico (racemato) con TFA.

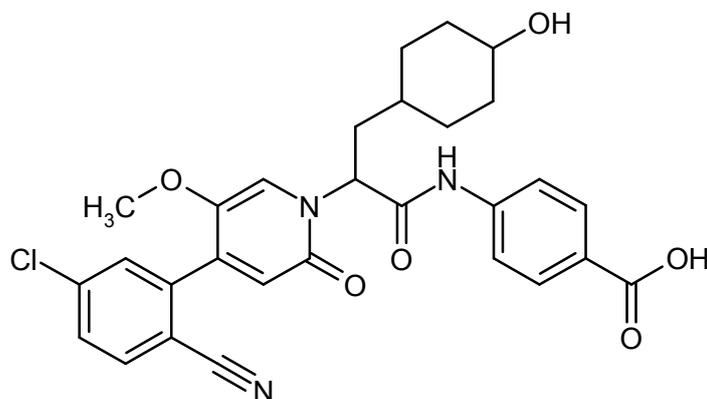
10 Rendimiento: 39 mg (90 % de pureza, 49 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,98$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 520$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,77 (s ancho, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,82-7,70 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 5,58 (q, 1H), 4,66 (dq, 2H), 1,74 (d, 3H).

### **Ejemplo 132**

15 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(4-hidroxiciclohexil)-propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos)



De acuerdo con el procedimiento general 2 se hicieron reaccionar 341 mg (473  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-({3-(4-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}ciclohexil)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros racémicos) con 912  $\mu$ l (11,8 mmol) de TFA. El producto en

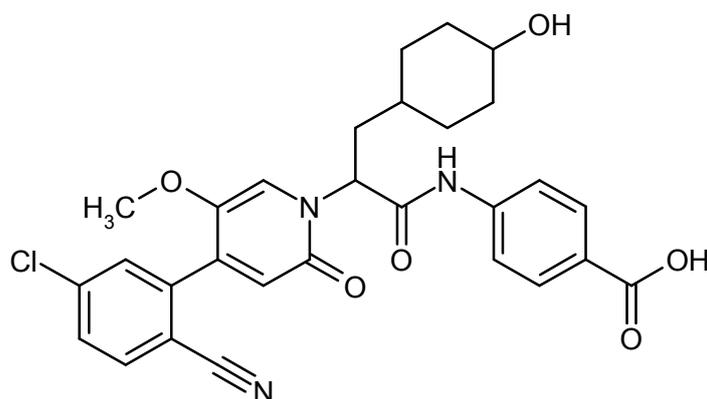
20 bruto se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/agua-gradiente (0 hasta 3 min 15 % acetonitrilo, hasta 35 min. 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 107 mg (27 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,87-0,89$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 548$  (M-H)<sup>-</sup>

25 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8 (2x s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,79-7,71 (m, 4H), 7,50/7,49 (2x s, 1H), 6,54/6,53 (2x s, 1H), 5,88-5,81 (m, 1H), 4,45/4,28 (2x d, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,04-1,84 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,63-1,28 (m, 4H), 1,24-1,13 (m, 1H), 1,10-0,95 (m, 2H).

### **Ejemplo 133**

30 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(4-hidroxiciclohexil)-propanoil}amino)benzoico (enantiómero 1 der 1. diaestereómeros y enantiómero 1 del 2º diastereómero)



La separación enantiomérica de 107 mg de la mezcla de diastereómeros racémicos del Ejemplo 132 dio 23 mg del compuesto del título del Ejemplo 133: HPLC quiral:  $R_t = 5,77/5,84$  min; 99 % ee, relación diastereomérica: 1:1.

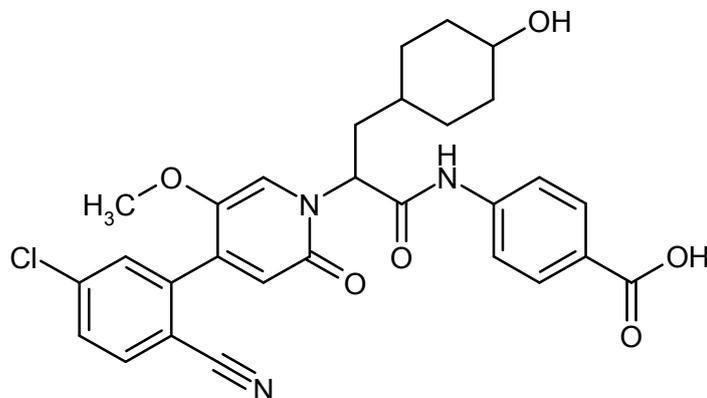
5 Método de separación: columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % ácido acético; temperatura: 30 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 230 nm.

Análisis: columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 30 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8 (2x s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,79-7,71 (m, 4H), 7,50/7,49 (2x s, 1H), 6,54/6,53 (2x s, 1H), 5,88-5,81 (m, 1H), 4,45/4,28 (2x d, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,04-1,84 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,63-1,28 (m, 4H), 1,24-1,13 (m, 1H), 1,10-0,95 (m, 2H).

### **Ejemplo 134**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il]-3-(4-hidroxiciclohexil)-propanoil}amino)benzoico (enantiómero 2 der 1. diaestereómeros)



15 La separación enantiomérica de 107 mg de la mezcla de diastereómeros racémicos del Ejemplo 132 dio 11 mg del compuesto del título del Ejemplo 134: HPLC quiral:  $R_t = 9,44$  min; 99 % ee.

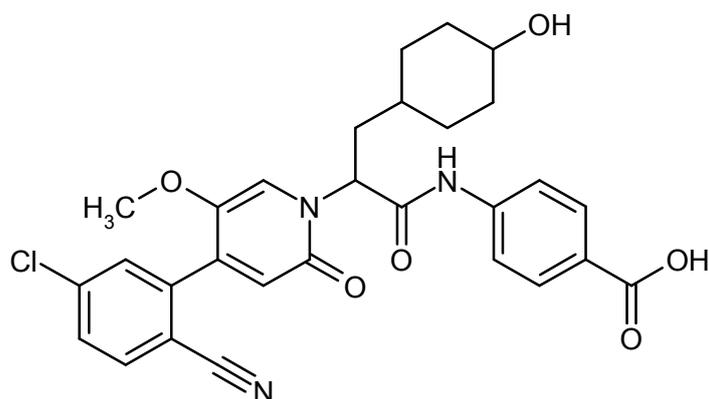
Método de separación: columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % ácido acético; temperatura: 30 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 230 nm.

Análisis: columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 30 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,78-7,71 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,87-5,80 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,84-1,69 (m, 4H), 1,10-0,93 (m, 5H).

### **Ejemplo 135**

25 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il]-3-(4-hidroxiciclohexil)-propanoil}amino)benzoico (enantiómero 2 del 2° diastereómero)



La separación enantiomérica de 107 mg de la mezcla de diastereómeros racémicos del Ejemplo 132 dio 14 mg del compuesto del título del Ejemplo 135: HPLC quiral:  $R_t = 11,77$  min; 89 % ee.

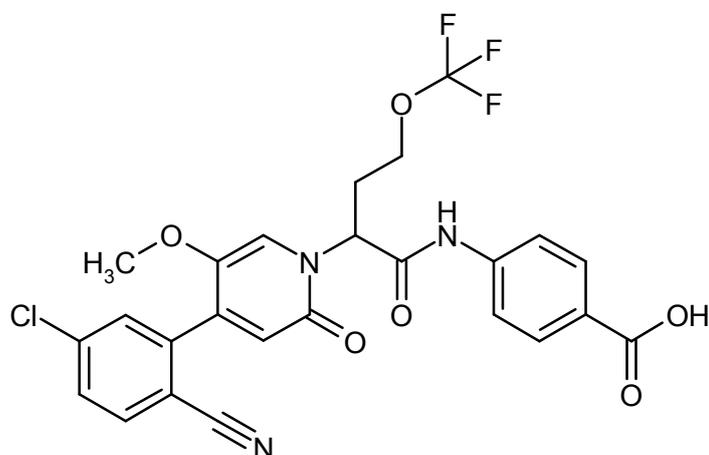
5 Método de separación: columna: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % ácido acético; temperatura: 30 °C; caudal: 15 ml/min; detección UV: 230 nm.

Análisis: columna: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % iso-hexano, 50 % etanol + 0,2 % TFA + 1 % agua; temperatura: 30 °C; caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm.

10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,79-7,71 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,89-5,81 (m, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,64-1,14 (m, 9H).

### Ejemplo 136

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)-butanoil}amino)benzoico (racemato)

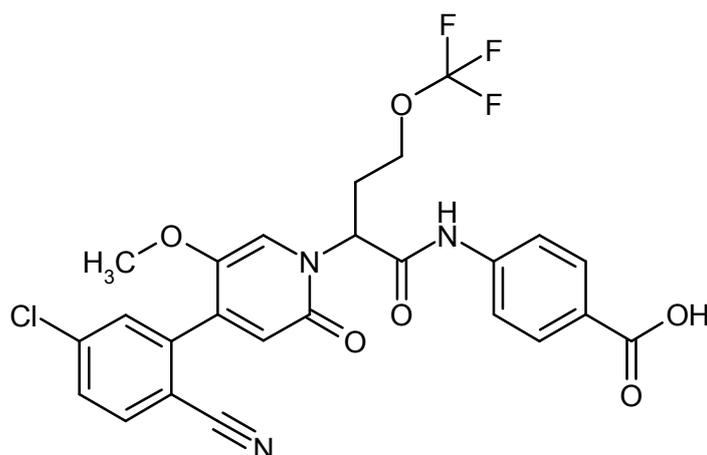


15 De acuerdo con el procedimiento general 2 se hicieron reaccionar 151 mg (248  $\mu\text{mol}$ ) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoil}amino)benzoico (racemato) con 574  $\mu\text{l}$  (7,45 mmol) de TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu\text{m}$ , 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/agua-gradiente (0 hasta 3 min 15 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 65 mg (47 % d. t.)

20 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,02$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 548$  (M-H)<sup>-</sup>  
 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,76-7,70 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,81 (t, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,66-2,60 (m, 2H).

### Ejemplo 137

25 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)-butanoil}amino)benzoico (enantiómero 1)



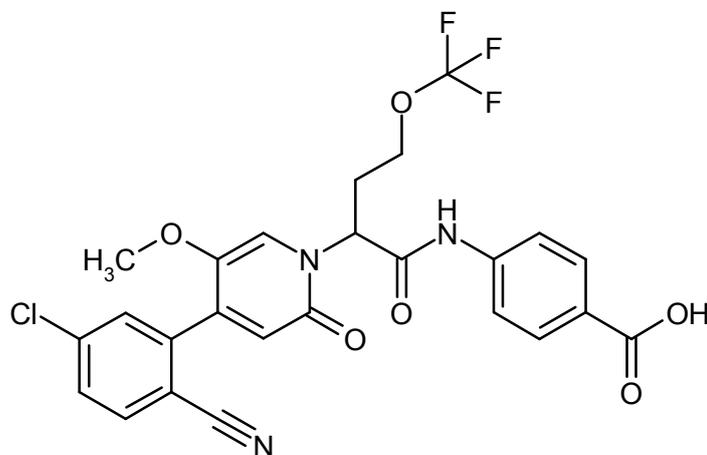
La separación enantiomérica de 165 mg de la mezcla de diastereómeros racémicos del Ejemplo 136 dio 65 mg del compuesto del título del Ejemplo 137: HPLC quiral:  $R_t = 1,00$  min; 99 % ee.

5 Método de separación (SFC): columna: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 30 mm; eluyente: 70 % dióxido de carbono, 30 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 100 ml/min; detección UV: 210 nm.

Análisis (SFC): columna: AZ-3 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 85 % dióxido de carbono, 15 % etanol; temperatura: 30 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

#### **Ejemplo 138**

10 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)-butanoil}amino)benzoico (enantiómero 2)



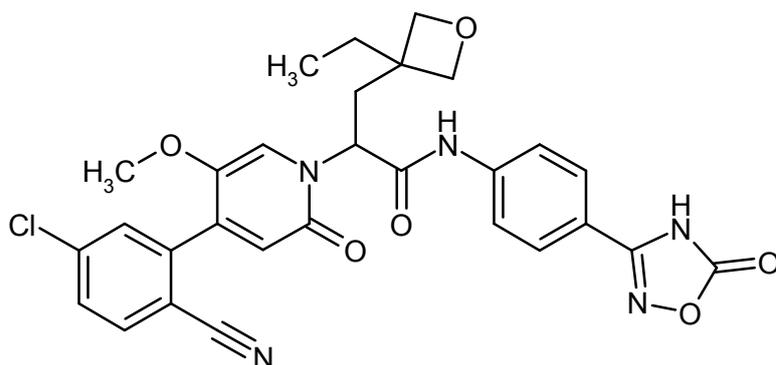
La separación enantiomérica de 165 mg de la mezcla de diastereómeros racémicos del Ejemplo 136 dio 69 mg del compuesto del título del Ejemplo 138: HPLC quiral:  $R_t = 2,01$  min; 94 % ee.

15 Método de separación (SFC): columna: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 30 mm; eluyente: 70 % dióxido de carbono, 30 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 100 ml/min; detección UV: 210 nm.

Análisis (SFC): columna: AZ-3 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 85 % dióxido de carbono, 15 % etanol; temperatura: 30 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

#### **Ejemplo 139**

20 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(3-etiloxetan-3-il)-N-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]propanamida (racemato)



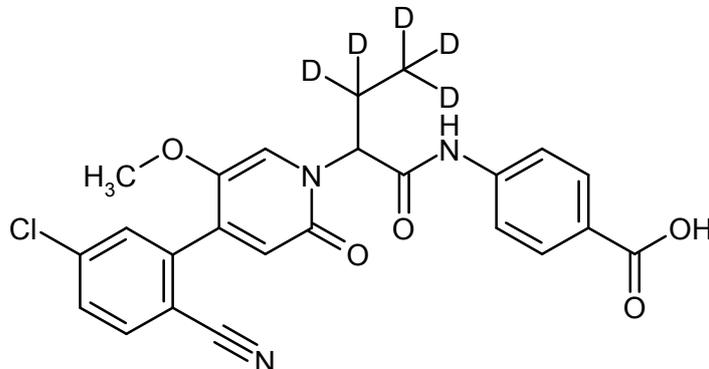
De acuerdo con el procedimiento general 5 se hicieron reaccionar 37,4 mg (89,6  $\mu\text{mol}$ ) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(3-etiloxetan-3-il)propanoico (racemato), 15,9 mg (89,6  $\mu\text{mol}$ ) de 3-(4-aminfenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ona, 12,7 mg (89,6  $\mu\text{mol}$ ) de oxima y 14,0  $\mu\text{l}$  (89,6  $\mu\text{mol}$ ) de DIC en 950  $\mu\text{l}$  dimetilformamida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu\text{m}$ , 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/0,05 % de ácido fórmico-gradiente (0 hasta 3 min 10 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)] y finalmente mediante la aplicación del procedimiento 10. Rendimiento: 2 mg (4 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 576$  (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,9 (s ancho, 1H), 10,9 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,74-7,70 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 5,82-5,76 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,56-2,44 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

#### **Ejemplo 140**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]}(3,3,4,4,4-pentadeutero)butanoil)amino)benzoico (racemato)



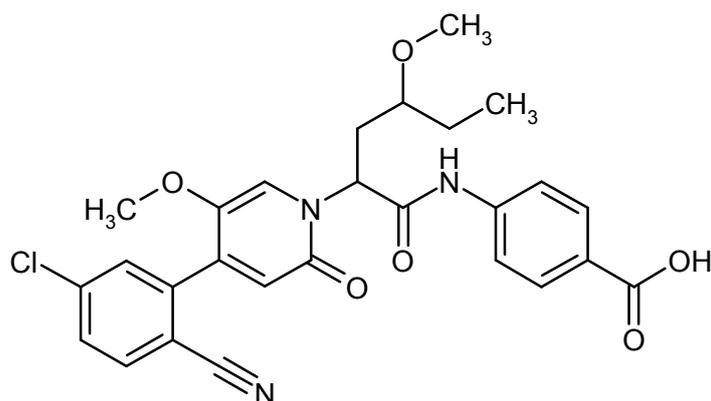
De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 79 mg (91 % de pureza, 0,14 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]}(3,3,4,4,4-pentadeutero)butanoil)amino)benzoico (racemato) con TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 30 mg (46 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,93$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 471$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,74 (s ancho, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,79-7,70 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,69 (s, 3H).

#### **Ejemplo 141**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]}-4-metoxihexanoil)amino)benzoico (enantiómero 1 del 1° diastereómero)



La separación diaestereomérica y enantiomérica de 528 mg de la mezcla del Ejemplo 125 dio después de otra HPLC preparativa 32,5 mg del compuesto del título del Ejemplo 141 (enantiómero 1 del 1° diastereómero): HPLC quiral:  $R_t = 3,44$  min; 99 % ee.

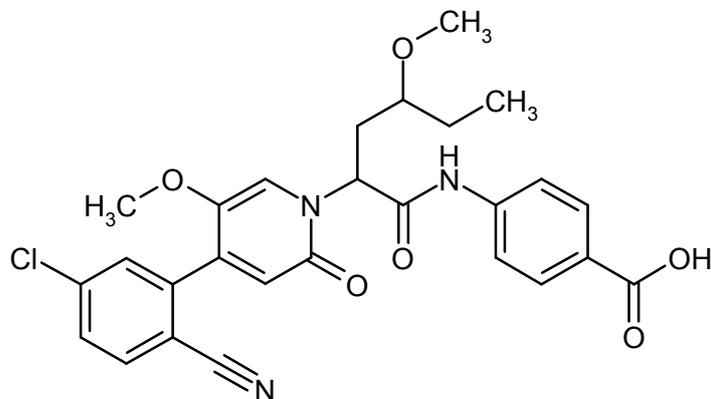
- 5 Método de separación (SFC): columna: AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 85 % dióxido de carbono, 15 % 2-propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: AD-3 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 95-50 % dióxido de carbono, 5-50 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,7 (s ancho, 1H), 10,8 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,79-7,71 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,87-5,81 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

#### **Ejemplo 142**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxihexanoil}amino)-benzoico (enantiómero 2 del 1° diastereómero)



- 15 La separación diaestereomérica y enantiomérica de 528 mg de la mezcla del Ejemplo 125 dio después de otra HPLC preparativa 32,4 mg del compuesto del título del Ejemplo 142 (enantiómero 2 del 1° diastereómero): HPLC quiral:  $R_t = 3,53$  min; 99 % ee.

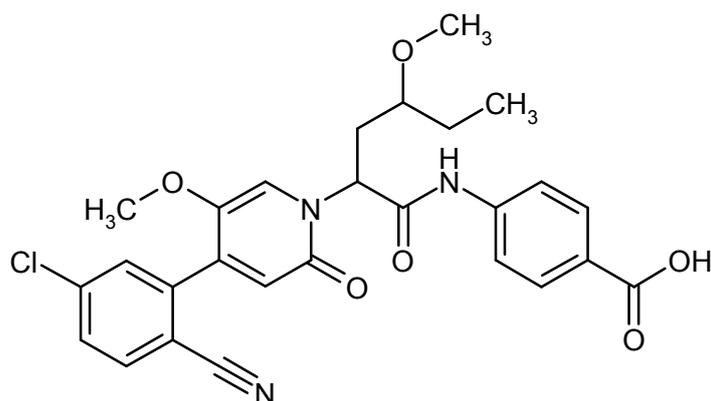
- 20 Método de separación (SFC): columna: AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 85 % dióxido de carbono, 15 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: AD-3 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 95-50 % dióxido de carbono, 5-50 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,7 (s ancho, 1H), 10,8 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,79-7,71 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,87-5,81 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

#### **Ejemplo 143**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxihexanoil}amino)-benzoico (enantiómero 1 del 2° diastereómero)



La separación diaestereomérica y enantiomérica de 528 mg de la mezcla del Ejemplo 125 dio después de otra HPLC preparativa 25,9 mg del compuesto del título del Ejemplo 143 (enantiómero 1 del 2° diastereómero): HPLC quiral:  $R_t = 3,71$  min; 99 % ee.

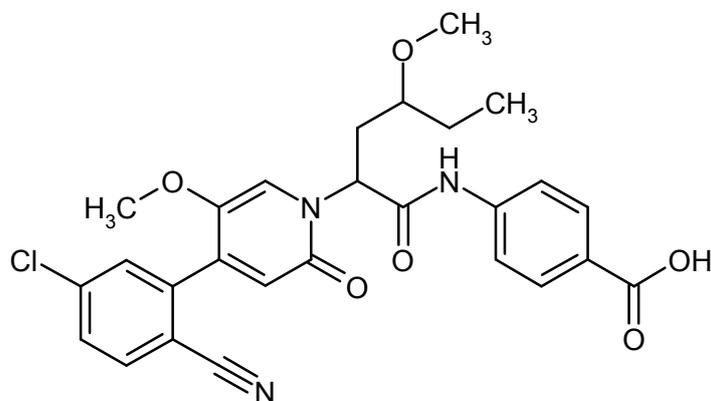
- 5 Método de separación (SFC): columna: AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 85 % dióxido de carbono, 15 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: AD-3 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 95-50 % dióxido de carbono, 5-50 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s ancho, 1H), 10,8 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,86-5,81 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

#### **Ejemplo 144**

Ácido 4-((2-([4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxihexanoil)amino)-benzoico (enantiómero 2 del 2° diastereómero)



- 15 La separación diaestereomérica y enantiomérica de 528 mg de la mezcla del Ejemplo 125 dio después de otra HPLC preparativa 21,9 mg del compuesto del título del Ejemplo 144 (enantiómero 2 del 2° diastereómero): HPLC quiral:  $R_t = 4,27$  min; 99 % ee.

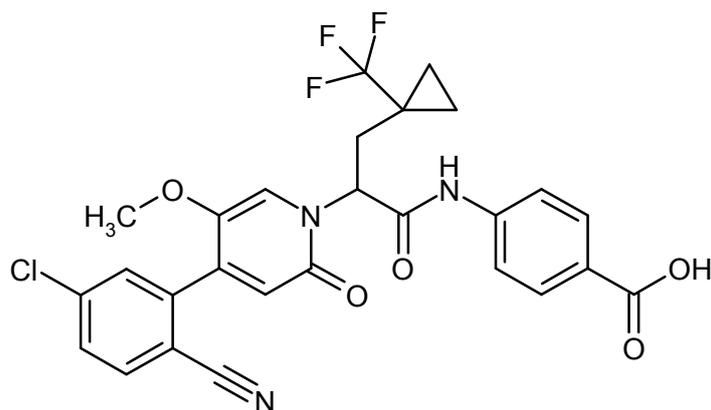
- 20 Método de separación (SFC): columna: AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 85 % dióxido de carbono, 15 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: AD-3 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 95-50 % dióxido de carbono, 5-50 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s ancho, 1H), 10,8 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,86-5,81 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

#### **Ejemplo 145**

Ácido 4-((2-([4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoil)amino)benzoico (racemato)

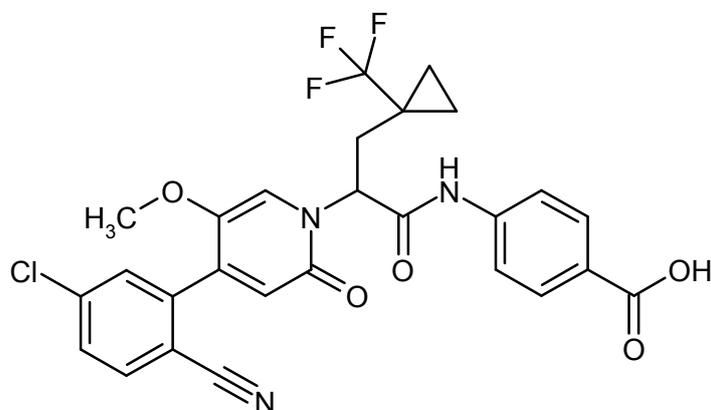


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 157 mg (255  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoil}amino)benzoico (racemato) con 393  $\mu$ l (5,10 mmol) de ácido trifluoroacético y tras la HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico-gradiente (0 hasta 3 min 10 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)] se obtuvo el compuesto del título. Rendimiento: 94 mg (65 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,03 min; EM (ESIneg):  $m/z$  = 558 (M-H)<sup>-</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s ancho, 1H), 10,8 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,78-7,71 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,86-5,79 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,60-2,44 (m, 2H), 0,97-0,79 (m, 4H).

#### **Ejemplo 146**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoil}amino)benzoico (enantiómero 1)



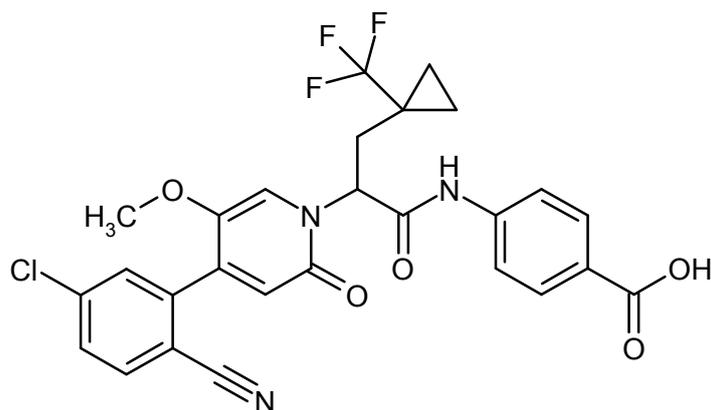
La separación enantiomérica de 94 mg del racemato del Ejemplo 145 dio 29,9 mg del compuesto del título del Ejemplo 146 (enantiómero 1): HPLC quiral:  $R_t$  = 3,71 min; 99 % ee.

Método de separación (SFC): columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 30 mm; eluyente: 75 % dióxido de carbono, 25 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 100 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis (SFC): columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 80 % dióxido de carbono, 20 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

#### **Ejemplo 147**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoil}amino)benzoico (enantiómero 2)



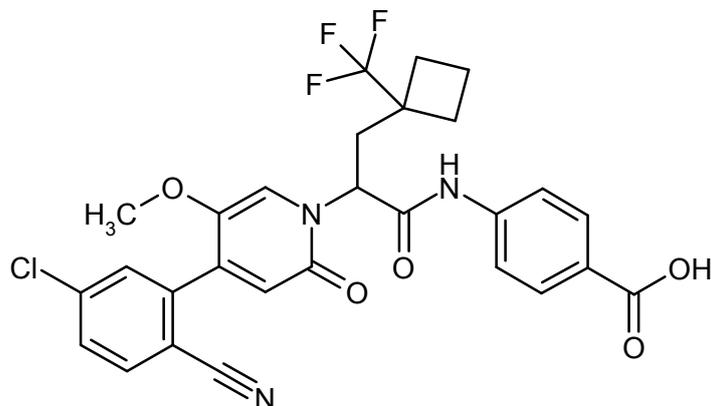
La separación enantiomérica de 94 mg del racemato del Ejemplo 145 dio 27,8 mg del compuesto del título del Ejemplo 147 (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t = 5,32$  min; 99 % ee.

5 Método de separación (SFC): columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 30 mm; eluyente: 75 % dióxido de carbono, 25 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 100 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis (SFC): columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 80 % dióxido de carbono, 20 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 210 nm.

#### **Ejemplo 148**

10 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)-ciclobutil]propanoil}amino)benzoico (racemato)

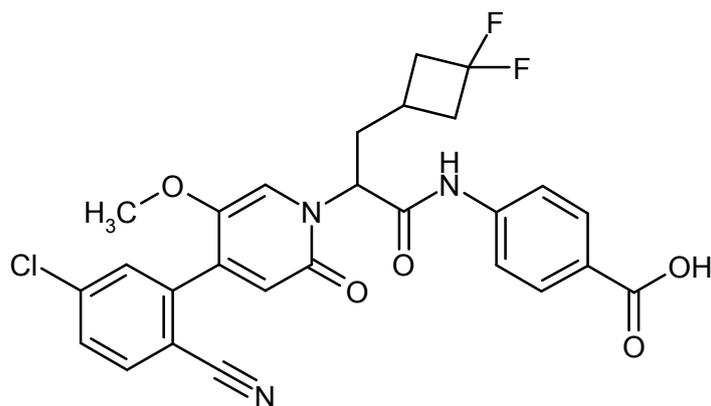


15 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 58 mg (0,09 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[1-(trifluorometil)ciclobutil]propanoil}amino)benzoico (racemato) con TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 35 mg (65 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,09$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 574$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,88 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,81-7,70 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,95 (t, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,61 (dd, 1H), 2,48 (dd, 1H), 2,21 (t, 2H), 2,18-2,12 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,99-1,83 (m, 2H).

#### **Ejemplo 149**

20 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(3,3-difluorociclobutil)-propanoil}amino)benzoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 175 mg (0,29 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(3,3-difluorociclobutil)propanoil)amino)benzoico (racemato) con TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reposil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo).

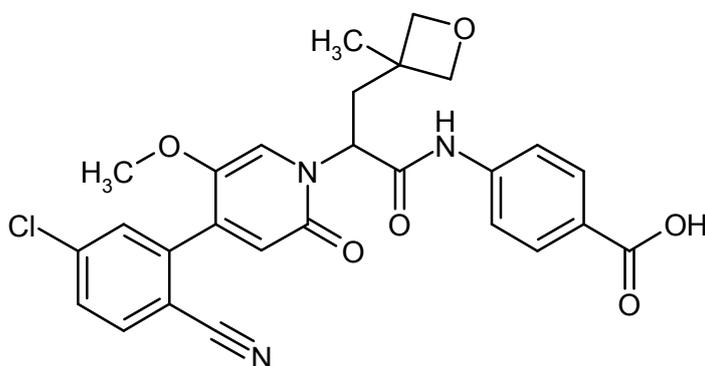
5 Rendimiento: 122 mg (77 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,01$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 542$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,77 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,79-7,69 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,73 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,68-2,50 (m, 2H), 2,50-2,2,39 (m, 2H), 2,39-2,21 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 1H).

#### 10 **Ejemplo 150**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(3-metiloxetan-3-il)propanoil)amino)benzoico (racemato)



25 mg (44  $\mu$ mol) de aliléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(3-metiloxetan-3-il)propanoil)amino)benzoico (racemato) y 48,2  $\mu$ l (445  $\mu$ mol) de *N*-metilanilina se dispusieron en 1 ml de tetrahidrofurano y se desgasificó la solución resultante. A continuación se adicionaron 5 mg (4  $\mu$ mol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y se continuó agitando durante 30 min a temperatura ambiente. La solución de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa (neutral) y se obtuvo el compuesto del título tras la cromatografía de capa fina preparativa final (etiléster de ácido acético/ciclohexano = 1:1). Rendimiento: 10,1 mg (92 % de pureza, 42 % d. t.)

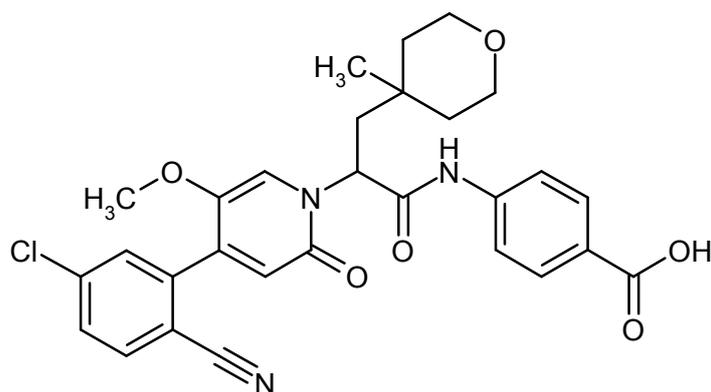
20

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,89$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 522$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s ancho, 1H), 10,8 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,77-7,71 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,87 (dd, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,11 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,68 (dd, 1H), 2,37 (dd, 1H), 1,38 (s, 3H).

#### 25 **Ejemplo 151**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)propanoil)amino)benzoico (racemato)



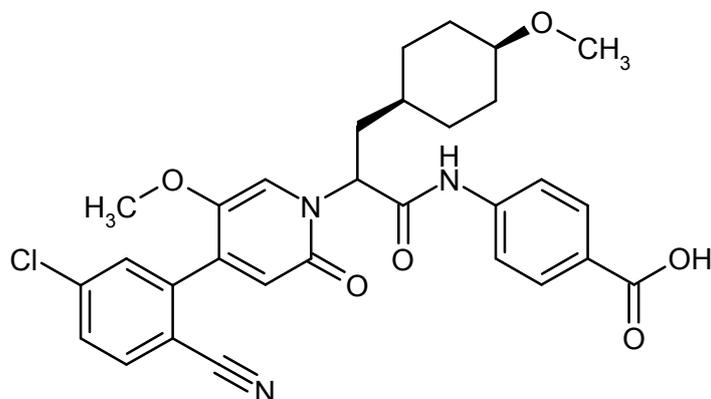
De acuerdo con el procedimiento general 4 se hicieron reaccionar 69,0 mg (119  $\mu$ mol) de etiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)propanoil)amino)benzoico (racemato) en 4,3 ml de etanol/agua (3/1) con 198 mg (609  $\mu$ mol) de carbonato de cesio y se obtuvo el compuesto del título después de la HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico-gradiente (0 hasta 3 min 10 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 38 mg (57 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 0,96 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 550 (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s ancho, 1H), 10,9 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,05 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,40 (m, 4H), 2,29 (dd, 1H), 2,04 (dd, 1H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,41-1,25 (m, 2H), 1,16-1,09 (m, 1H), 1,03 (s, 3H).

#### **Ejemplo 152**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(*cis*-4-metoxiciclohexil)propanoil)amino)benzoico (racemato)



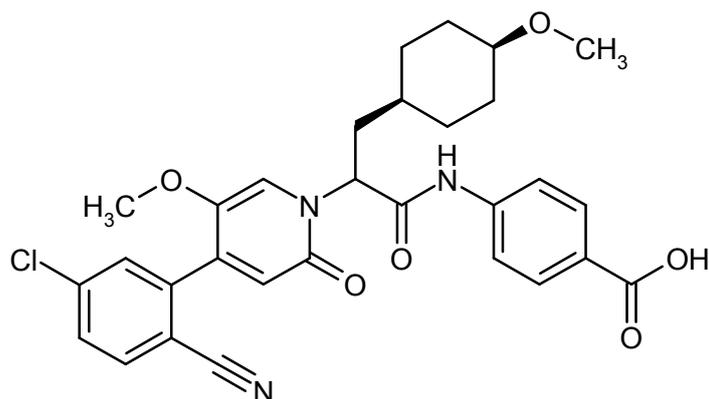
De acuerdo con el procedimiento general 4 se hicieron reaccionar 2,10 g (3,55 mmol) de etiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(*cis*-4-metoxiciclohexil)propanoil)amino)benzoico (racemato) en 129 ml de etanol/agua (2,6/1) con 5,89 g (18,1 mmol) de carbonato de cesio. Después de completada la reacción se ajustó con ácido clorhídrico (1N) a un valor de pH 5-6 y se continuó agitando durante 30 min. El precipitado se eliminó por succión, se lavó con poca cantidad de agua, se secó al alto vacío y fue equivalente al compuesto del título. Rendimiento: 1,24 g (60 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,03 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 564 (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,79-7,71 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,88-5,82 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,40-1,16 (m, 5H).

#### **Ejemplo 153**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(*cis*-4-metoxiciclohexil)propanoil)amino)benzoico (enantiómero 1)



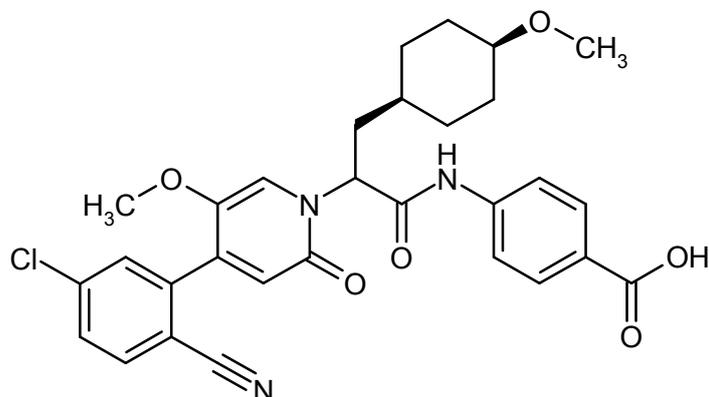
La separación enantiomérica de 1,24 g del racemato del Ejemplo 152 dio 562 mg del compuesto del título del Ejemplo 153 (enantiómero 1): HPLC quiral:  $R_t = 3,18$  min; 99 % ee.

5 Método de separación (SFC): columna: AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 80 % dióxido de carbono, 20 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis (SFC): columna: AD-3 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 95-50 % dióxido de carbono, 5-50 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

#### **Ejemplo 154**

10 Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(*cis*-4-metoxiciclohexil)propanoil)amino)benzoico (enantiómero 2)



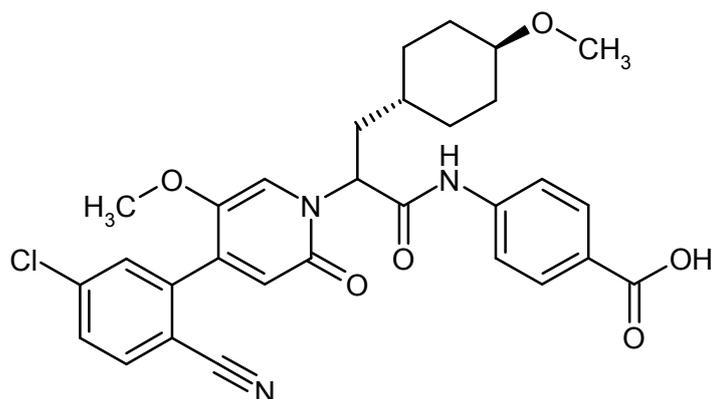
La separación enantiomérica de 1,24 g del racemato del Ejemplo 152 dio 566 mg del compuesto del título del Ejemplo 154 (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t = 3,82$  min; 98 % ee.

15 Método de separación (SFC): columna: AD-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 80 % dióxido de carbono, 20 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 80 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis (SFC): columna: AD-3 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 95-50 % dióxido de carbono, 5-50 % 2-Propanol; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

#### **Ejemplo 155**

20 Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)propanoil)amino)benzoico (racemato)



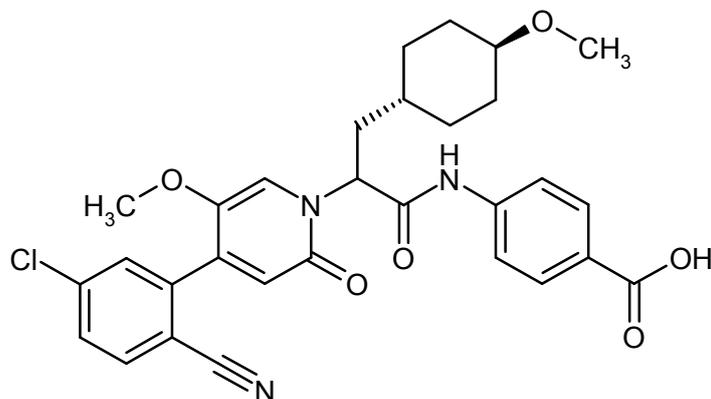
De acuerdo con el procedimiento general 4 se hicieron reaccionar 1,10 g (1,86 mmol) de etiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)propanoil)amino)benzoico (racemato) en 67 ml de etanol/agua (2,6/1) con 3,09 g (9,48 mmol) de carbonato de cesio. Después de completada la reacción se ajustó con ácido clorhídrico (1N) a pH 5-6 y se continuó agitando durante 30 min. El precipitado se eliminó por succión, se lavó con poca cantidad de agua, se secó al alto vacío. Rendimiento: 690 mg (89 % de pureza, 59 % d. t.)

100 mg del producto en bruto se purificaron mediante HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico-gradiente (0 hasta 3 min 10 % acetonitrilo, hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)] y dieron el compuesto del título. Rendimiento: 30 mg (3 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,00 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 564 (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s, 1H), 10,8 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,77-7,71 (m, 4H), 7,49 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,87-5,81 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 3H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,15-0,88 (m, 5H).

### 15 Ejemplo 156

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)propanoil)amino)benzoico (enantiómero 1)



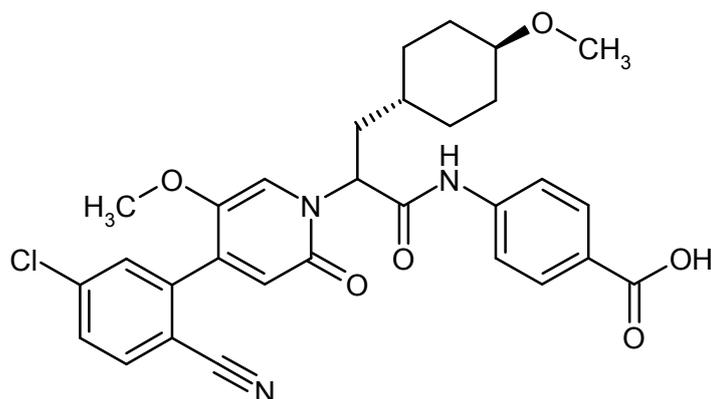
La separación enantiomérica de 586 mg del racemato del Ejemplo 155 dio después de otra HPLC preparativa 145 mg del compuesto del título del Ejemplo 156 (enantiómero 1): HPLC quiral:  $R_t$  = 5,62 min; 99 % ee.

Método de separación (SFC): columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 75 % dióxido de carbono, 25 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 100 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis (SFC): columna: AZ-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 70 % dióxido de carbono, 30 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

### 25 Ejemplo 157

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(*trans*-4-metoxiciclohexil)propanoil)amino)benzoico (enantiómero 2)



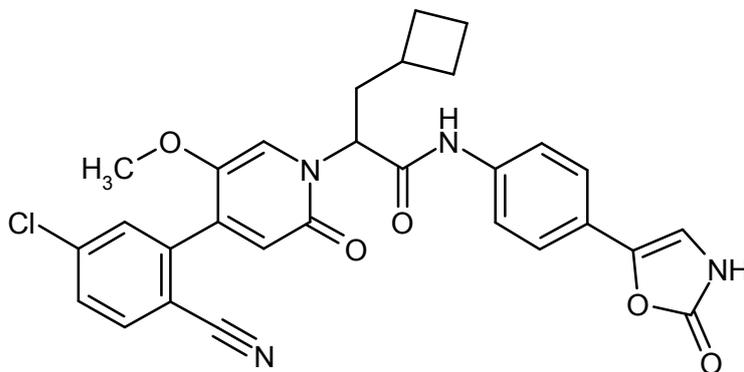
La separación enantiomérica de 586 mg del racemato del Ejemplo 155 dio después de otra HPLC preparativa 110 mg del compuesto del título del Ejemplo 157 (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t = 8,17$  min; 99 % ee.

5 Método de separación (SFC): columna: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 20 mm; eluyente: 75 % dióxido de carbono, 25 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 100 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis (SFC): columna: AZ-H 5  $\mu\text{m}$  250 mm x 4,6 mm; eluyente: 70 % dióxido de carbono, 30 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

#### **Ejemplo 158**

10 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclobutil-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-oxazol-5-il)fenil]propanamid (racemato)



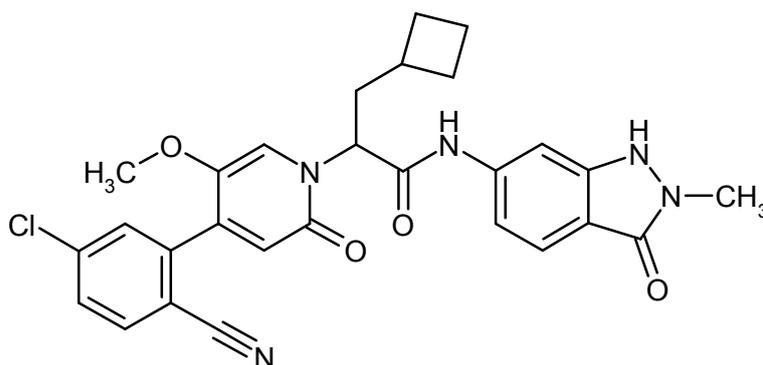
15 De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 103 mg (94 % de pureza, 0,25 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclobutilpropanoico (racemato) con 55 mg (0,28 mmol, 1,1 eq.) 5-(4-aminofenil)-1,3-oxazol-2(3H)-ona. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 36 mg (27 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,30$  min; EM (ESIneg):  $m/z = 543$  (M-H);

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,78 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,68 (t, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 3H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,84-1,61 (m, 4H).

#### **Ejemplo 159**

20 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-ciclobutil-N-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)propanamida (racemato)



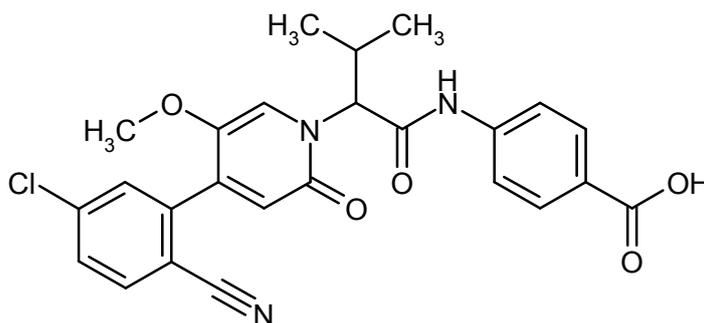
De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 101 mg (0,16 mmol) de terc-butiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-ciclobutilpropanoil}amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indazol-1-carboxílico (racemato) con TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 52 mg (62 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,95$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 532$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,73 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,57 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,70 (t, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 3H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,84-1,61 (m, 4H).

#### 10 **Ejemplo 160**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilbutanoil}amino)benzoico (racemato)



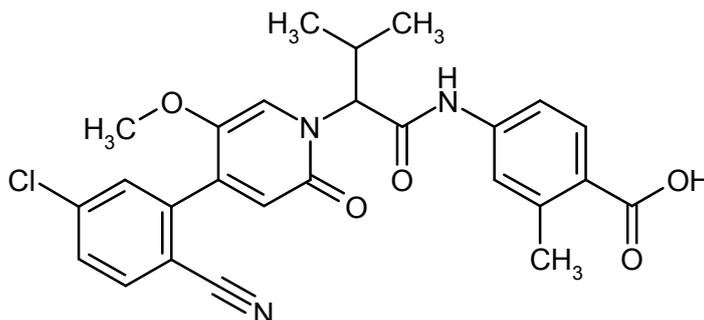
De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 95 mg (177  $\mu$ mol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilbutanoil}amino)benzoico (racemato) con TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex 125 mm x 30 mm, 10  $\mu$ m, eluyente: solución acuosa al 1 % de formiato de amonio y acetonitrilo, gradiente 30 % acetonitrilo hasta 70 % acetonitrilo). Rendimiento: 28 mg (33 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,00$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 480$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,0 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,78-7,71 (m, 4H), 7,65 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,52 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,08 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

#### **Ejemplo 161**

Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-metilbutanoil}amino)-2-metilbenzoico (racemato)



105 mg (207  $\mu$ mol) de metiléster del ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-

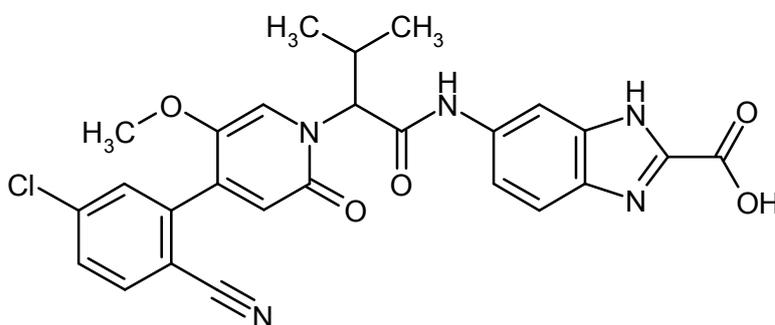
metilbutanoil}amino)-2-metilbenzoico (racemato) se disolvieron en 4,0 ml de metanol. Se adicionaron 0,83 ml de una solución 1 N de hidróxido de sodio y se calentó 1 h a reflujo. La mezcla de reacción luego se concentró al vacío, el residuo se recogió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se extrajo con etiléster de ácido acético, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex 125 mm x 30 mm, 10  $\mu$ m, eluyente: solución acuosa al 0,1 % de formiato de amonio y acetonitrilo, gradiente 30 % acetonitrilo hasta 70 % acetonitrilo). El producto aislado finalmente se mezcló agitando en agua y se eliminó por succión. Rendimiento: 15 mg (15 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,03$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 494$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,6 (s ancho, 1H), 10,9 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,64-7,60 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,51 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,08 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

### Ejemplo 162

Ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilbutanoil}amino)-1H-benzimidazol-2-carboxílico (racemato)



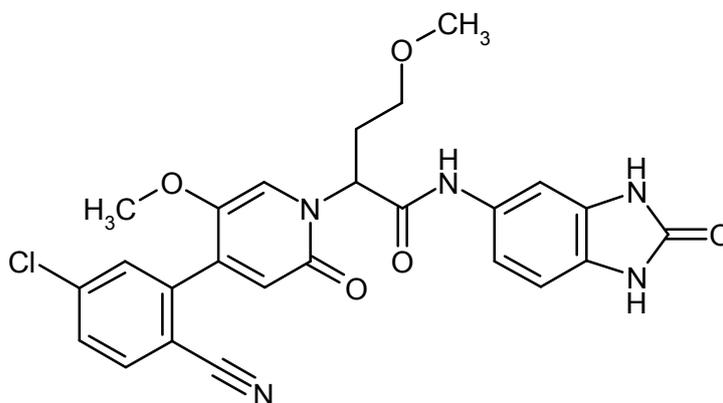
De acuerdo con el procedimiento general 3 se saponificaron 130 mg (237  $\mu$ mol) de etiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-metilbutanoil}amino)-1H-benzimidazol-2-carboxílico (racemato) con hidróxido de litio. Rendimiento: 56 mg (44 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,83$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 520$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,9 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,53 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,61-2,55 (m, 1H), 1,10 (d, 3H), 0,83 (d, 3H).

### Ejemplo 163

2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxi-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)butanamida (racemato)



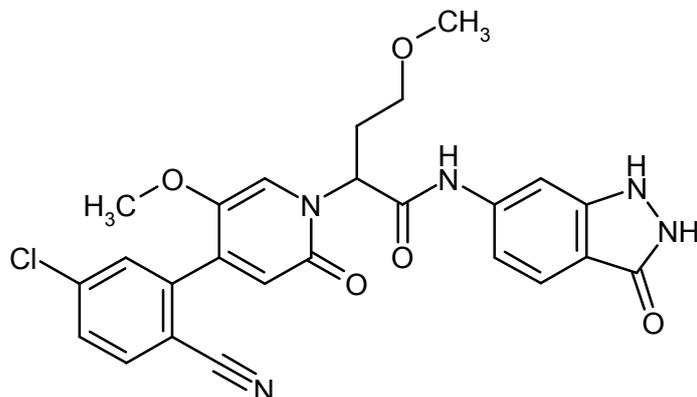
De acuerdo con el procedimiento general 5 se hicieron reaccionar 70 mg (186  $\mu$ mol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) con 27,7 mg (186  $\mu$ mol, 1,0 eq.) 5-aminobenzimidazolona, 26,4 mg (186  $\mu$ mol) de oxima y 28,9  $\mu$ l (186  $\mu$ mol) de DIC en 3,9 ml de dimetilformamida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex 125 mm x 30 mm, 10  $\mu$ m, eluyente: agua/0,1 % de ácido fórmico y acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico, gradiente 10 % acetonitrilo hasta 90 % acetonitrilo) y a continuación se extrajo en forma básica (solución acuosa de hidróxido de sodio/etiléster de ácido acético). Rendimiento: 44 mg (47 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 2]:  $R_t = 2,22$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 508$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,6 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,43-3,23 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,44-2,29 (m, 2H).

#### Ejemplo 164

- 5 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxi-N-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)butanamida (racemato)

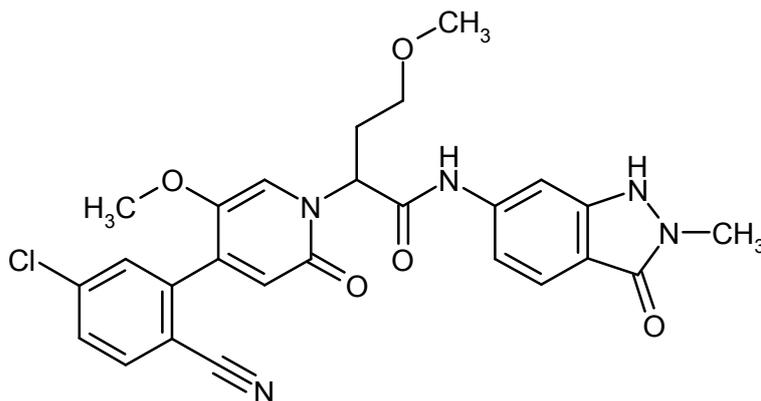


De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 150 mg (377  $\mu\text{mol}$ ) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) con 65 mg (438  $\mu\text{mol}$ , 1,1 eq.) 6-amino-1H-indazol-3(2H)-ona. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50, mezclas de diclorometano-metanol). Rendimiento: 105 mg (52 % d. t.)

10 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 0,79 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 508 (M+H) $^+$ ,  
 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 11,1 (s ancho, 1H), 10,6-10,6 (m, 2H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,46-2,34 (m, 2H).

#### Ejemplo 165

- 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxi-N-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)butanamid (racemato)

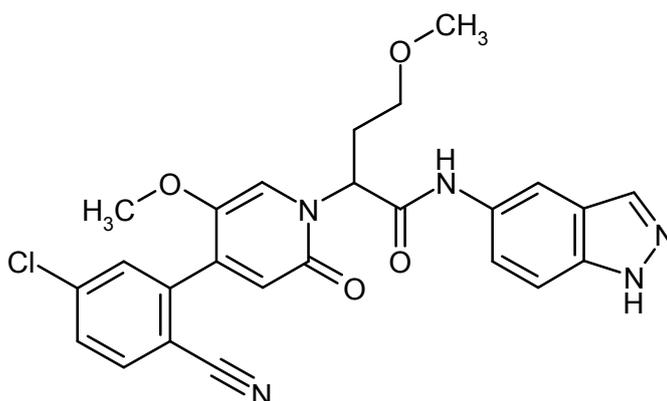


20 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 225 mg (362  $\mu\text{mol}$ ) de terc-butiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxílico (racemato) con TFA. Rendimiento: 205 mg (92 % de pureza, 100 % d. t.).

25 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 0,82 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 522 (M+H) $^+$ ,  
 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10,7 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,77 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,47-2,36 (m, 2H).

#### Ejemplo 166

- 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(1H-indazol-5-il)-4-metoxibutanamida (racemato)



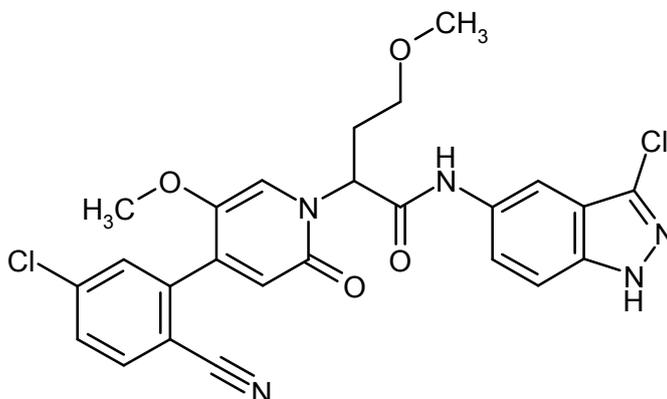
De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 150 mg (398  $\mu\text{mol}$ ) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) con 58,3 mg (438  $\mu\text{mol}$ , 1,1 eq.) 5-aminoindazol. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Chromatorex 125 mm x 30 mm, 10  $\mu\text{m}$ , eluyente: agua y acetonitrilo, gradiente 10 % acetonitrilo hasta 90 % acetonitrilo). Rendimiento: 88 mg (42 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,87$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 492$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,0 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,80 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,48-2,31 (m, 2H).

#### **Ejemplo 167**

2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-4-metoxibutanamida (racemato)



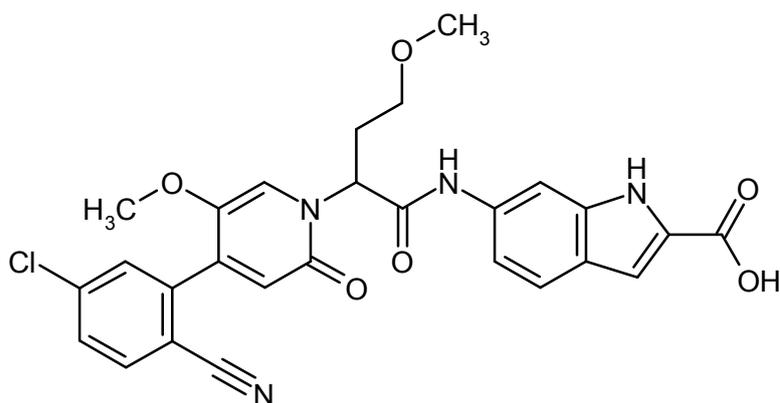
De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 170 mg (451  $\mu\text{mol}$ ) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) con 92,4 mg (90 % de pureza, 496  $\mu\text{mol}$ , 1,1 eq.) 5-amino-3-cloro-1H-indazol. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice-50, mezclas de ciclohexano-etiléster de ácido acético). Rendimiento: 113 mg (48 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,97$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 526$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,3 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 7,55 (s, 3H), 6,53 (s, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,48-2,31 (m, 2H).

#### **Ejemplo 168**

Ácido 6-([2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil]amino)-1H-indol-2-carboxílico (racemato)

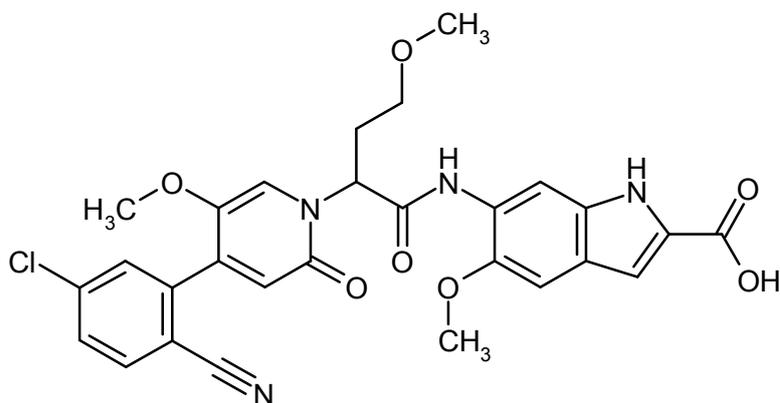


De acuerdo con el procedimiento general 3 se saponificaron 80 mg (142  $\mu$ mol) de etiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-1H-indol-2-carboxílico (racemato) con hidróxido de litio a TA. Rendimiento: 50 mg (66 % d. t.)

- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,92$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 535$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s ancho, 1H), 11,7-11,6 (m, 1H), 10,5 (s, 1H), 8,03-7,98 (m, 2H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,80 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,43-3,35 (m, 1H), (1H bajo la señal H<sub>2</sub>O), 3,22 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 2H).

#### **Ejemplo 169**

- 10 Ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (racemato)

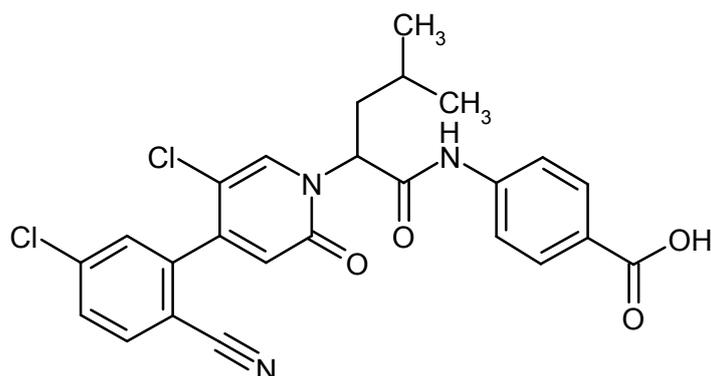


De acuerdo con el procedimiento general 3 se saponificaron 80 mg (135  $\mu$ mol) de etiléster del ácido 6-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (racemato) con hidróxido de litio a TA. Rendimiento: 63 mg (90 % de pureza, 74 % d. t.).

- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,93$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 565$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,7 (s ancho, 1H), 11,6 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,45-3,35 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,44-2,31 (m, 2H).

#### **Ejemplo 170**

Ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoil}-amino)benzoico (racemato)



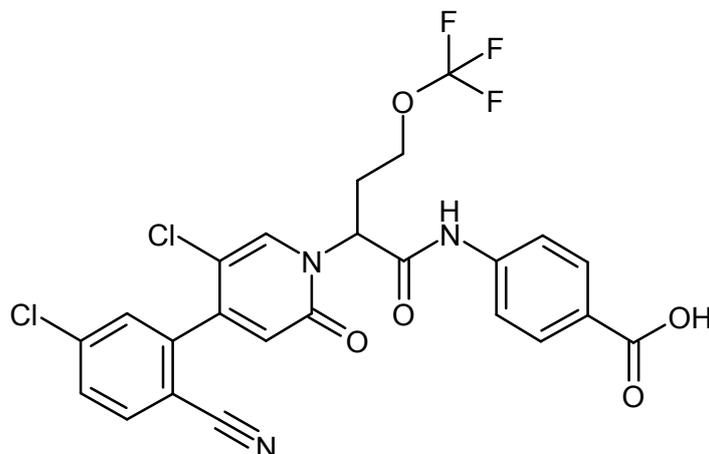
De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 45 mg (0,08 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoil)amino)benzoico (racemato) con TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 28 mg (90 % de pureza, 62 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,08$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 498$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,79 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,84 (dd, 1H), 2,32-2,22 (m, 1H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 1H), 0,94 (dd, 6H).

#### 10 **Ejemplo 171**

Ácido 4-((2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoil)amino)benzoico (racemato)



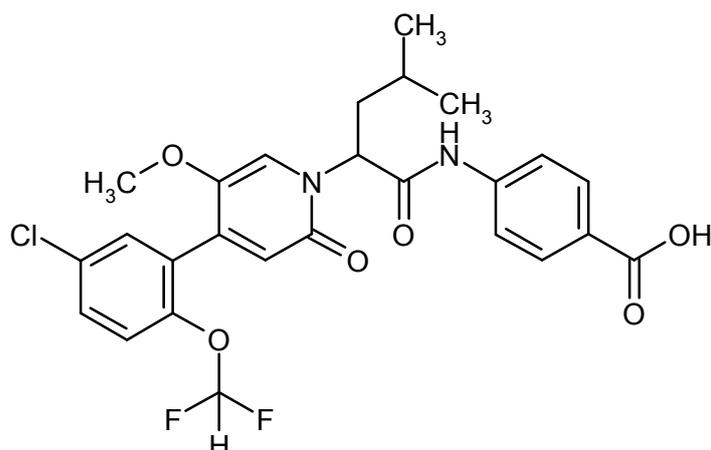
De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 142 mg (81 % de pureza, 0,19 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoil)amino)benzoico (racemato) con TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 54 mg (52 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 2]:  $R_t = 3,32$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 554$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,79 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,81 (dd, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,03-3,84 (m, 1H), 2,71-2,59 (m, 2H).

#### **Ejemplo 172**

Ácido 4-((2-((4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metilpentanoil)amino)benzoico (racemato)

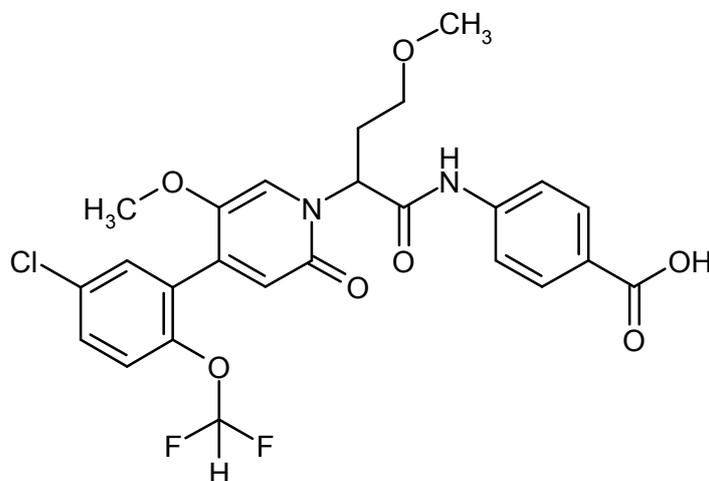


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 263 mg (88 % de pureza, 0,39 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metilpentanoil)amino]benzoico (racemato) con TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 140 mg (67 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,10$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 535$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,78 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,84 (dd, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 1H), 0,94 (t, 6H).

#### 10 **Ejemplo 173**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato)

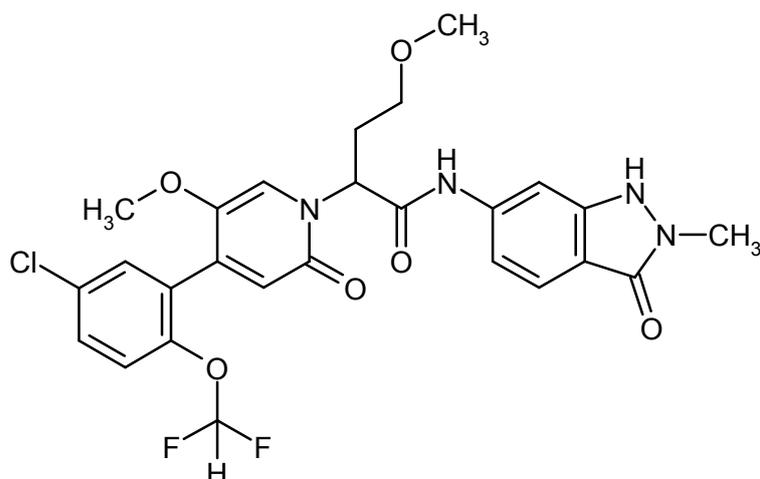


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 66 mg (0,11 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (racemato) con TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 31 mg (52 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 537$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,73 (s, 1H), 10,73 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,74 (dd, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 2H).

#### 15 **Ejemplo 174**

2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il}-4-metoxi-N-(2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)butanamida (racemato)

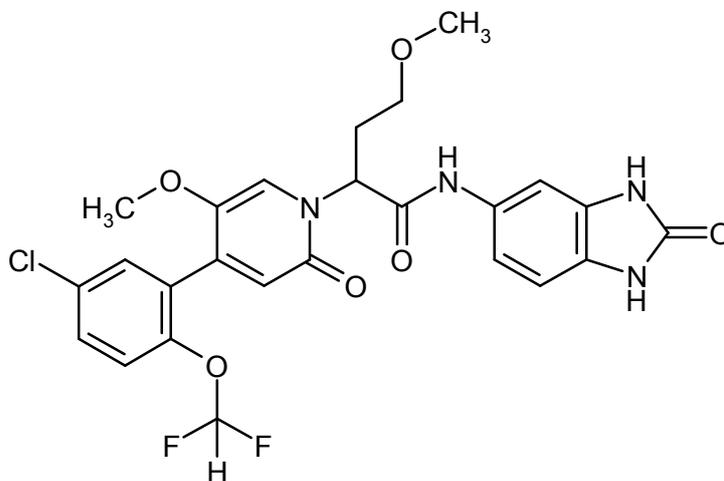


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 132 mg (0,19 mmol) de terc-butiléster del ácido 6-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil}amino]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-1-carboxílico (racemato) con TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 48 mg (45 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,89$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 563$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,65 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,75 (dd, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,43-2,30 (m, 2H).

#### 10 **Ejemplo 175**

2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxi-N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)butanamida (racemato)



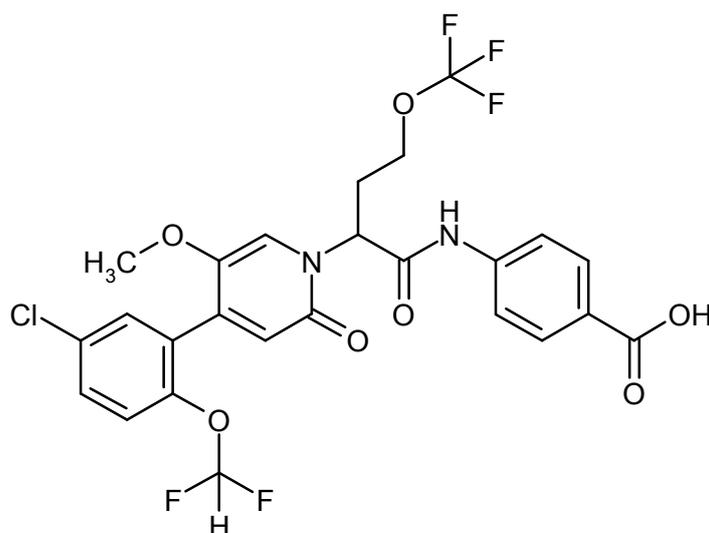
De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 76 mg (82 % de pureza, 0,15 mmol) de ácido 2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoico (racemato) con 25 mg (0,17  $\mu$ mol, 1,1 eq.) 5-aminobenzimidazolona. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 37 mg (45 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,86$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 549$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10,56 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,73 (dd, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,34-3,23 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,40-2,25 (m, 2H).

#### 20 **Ejemplo 176**

Ácido 4-[[2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoil}amino]benzoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 195 mg (0,29 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[[2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoil]amino}benzoico (racemato) con TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo).

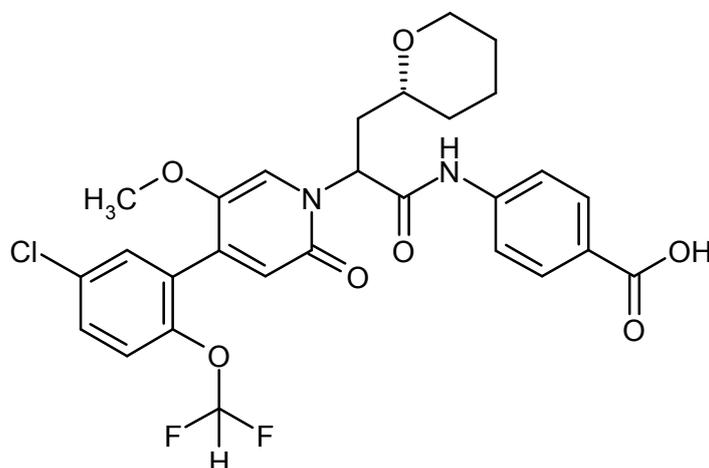
5 Rendimiento: 84 mg (50 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,07$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 591$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,79 (t, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,65-2,57 (m, 2H).

#### 10 **Ejemplo 177**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il]-3-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



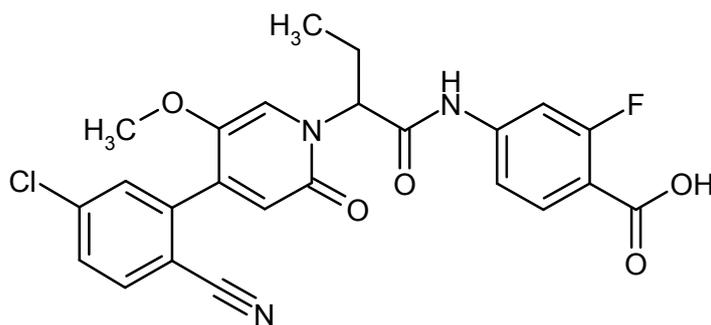
15 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 67 mg (0,11 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il]-3-[(2R)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil}-amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 25 mg (41 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,05$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 577$  (M+H)<sup>+</sup>,

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,75 (s, 1H), 10,74/10,65 (2x s, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,59/7,56 (2x t, 1H), 7,50/7,48 (2x d, 1H), 7,42/7,38 (2x s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,13/7,12 (2x t, 1H), 6,38/6,37 (2x s, 1H), 5,80/5,72 (t/dd, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,63/3,62 (2x s, 3H), 3,29-3,03 (m, 2H), 2,39-2,09 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,48-1,18 (m, 4H).

#### **Ejemplo 178**

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzoico (racemato)

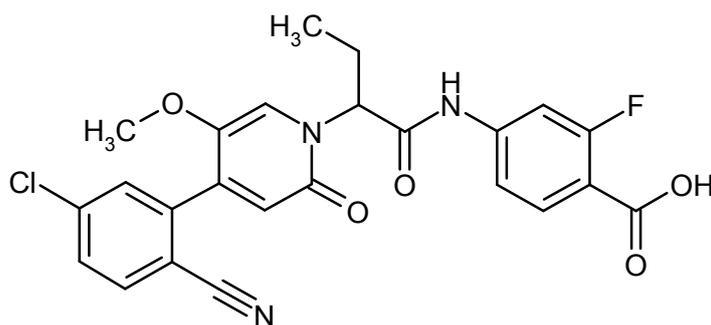


De acuerdo con el procedimiento general 2 se hicieron reaccionar 249 mg (0,43 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-  
 5-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-2-fluorobenzoico (racemato). El producto  
 en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento:  
 145 mg (65 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,19$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 484$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,99 (s ancho, 1H), 10,94 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,77-  
 7,67 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 5,60 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26-2,11 (m, 2H), 0,91 (t, 3H),  
<sup>19</sup>F-RMN (376,54 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = -107,7.

#### 10 **Ejemplo 179**

Ácido 4-((2S)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-2-fluorobenzoico  
 (enantiómero 2)



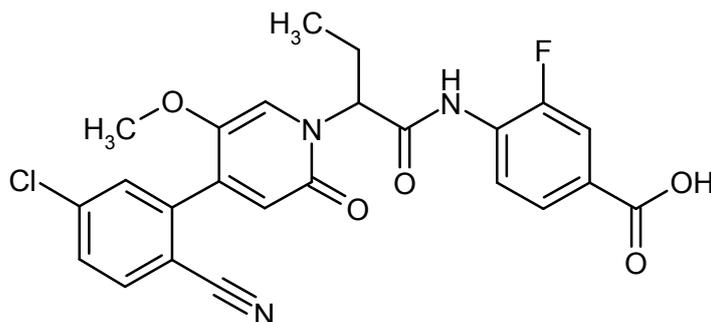
La separación enantiomérica de 135 mg del racemato del Ejemplo 178 dio 36 mg del compuesto del título del  
 15-Ejemplo 179 (enantiómero 2): SFC quiral:  $R_t = 2,67$  min; 99 % ee.

Método de separación (SFC): columna: Chiralpak AZ-H 5 $\mu$ m 250 mm x 30mm; eluyente: 60 % dióxido de carbono,  
 40 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 100 ml/min; presión: 80 bar; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: Chiralpak AZ-H 5 $\mu$ m 250 mm x 4,6mm; eluyente: 60 % dióxido de carbono, 40 % etanol; caudal:  
 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

#### 20 **Ejemplo 180**

Ácido 4-((2S)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-3-fluorobenzoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 2 se hicieron reaccionar 125 mg (0,23 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-  
 20-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil}amino)-3-fluorobenzoico (racemato). El producto

en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 57 mg (51 % d. t.)

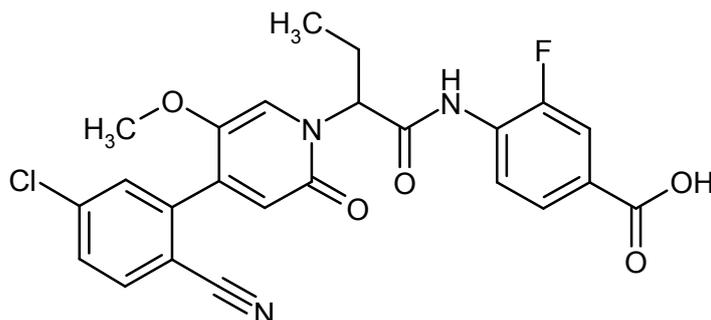
CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,94$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 484$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,13 (s ancho, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,79-7,70 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,80 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,27-2,10 (m, 2H), 0,91 (t, 3H),

<sup>19</sup>F-RMN (376,54 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = -123,9.

### Ejemplo 181

Ácido 4-((2*S*)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-butanoil)amino)-3-fluorobenzoico (enantiómero 2)



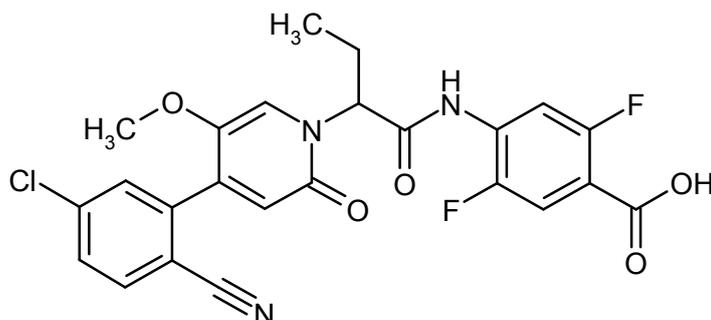
La separación enantiomérica de 55 mg del racemato del Ejemplo 180 dio 27 mg del compuesto del título del Ejemplo 181 (enantiómero 2): SFC quiral:  $R_t = 7,07$  min; >99 % ee.

Método de separación (SFC): columna: AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 85 % dióxido de carbono, 15 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 100 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: AD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 80 % dióxido de carbono, 20 % etanol; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

### Ejemplo 182

Ácido 4-((2-)-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil)amino)-2,5-difluorobenzoico (racemato)



De acuerdo con el procedimiento general 6A se hicieron reaccionar 179 mg (0,32 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-)-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoil)amino)-2,5-difluorobenzoico (racemato). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 105 mg (65 % d. t.)

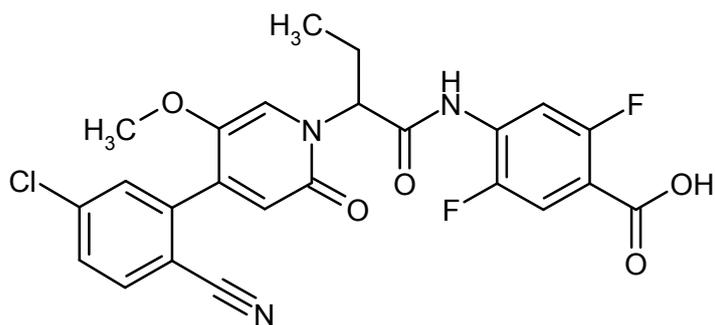
CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,21$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 502$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,36 (s ancho, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,08-7,97 (m, 2H), 7,77-7,68 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,85-5,78 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,25-2,14 (m, 2H), 0,90 (t, 3H),

<sup>19</sup>F-RMN (376,54 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = -112,6, -129,8.

### Ejemplo 183

Ácido 4-((2*S*)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-butanoil)amino)-2,5-difluorobenzoico (enantiómero 2)



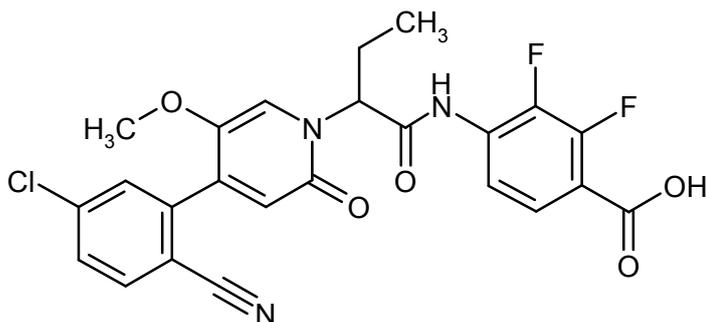
La separación enantiomérica de 100 mg del racemato del Ejemplo 182 dio 33 mg del compuesto del título del Ejemplo 183 (enantiómero 2): SFC quirál:  $R_t = 3,05$  min; >99 % ee.

5 Método de separación (SFC): columna: Chiralpak AZ-H 5 $\mu$ m 250 mm x 30mm; eluyente: 75 % dióxido de carbono, 25 % etanol; temperatura: 40 °C; caudal: 100 ml/min; presión: 100 bar; detección UV: 210 nm.

Análisis: columna: Chiralpak AZ-H 5 $\mu$ m 250 mm x 4,6mm; eluyente: 70 % dióxido de carbono, 30 % etanol; caudal: 3 ml/min; detección UV: 220 nm.

### **Ejemplo 184**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)-amino)-2,3-difluorobenzoico (racemato)

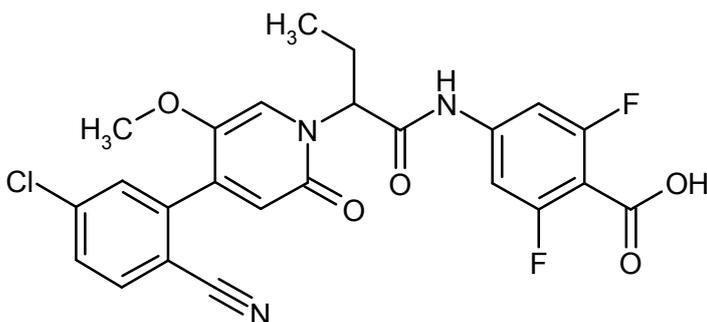


10 De acuerdo con el procedimiento general 6B se hicieron reaccionar 80 mg (0,15 mmol) de metiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-2,3-difluorobenzoico (racemato). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 58 mg (74 % d. t.)

15 CL/EM [1]:  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 502$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,40 (s ancho, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,78 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,27-2,13 (m, 2H), 0,91 (t, 3H),  
<sup>19</sup>F-RMN (376,54 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = -135,72, -147,97.

### **Ejemplo 185**

Ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)-amino)-2,6-difluorobenzoico (racemato)



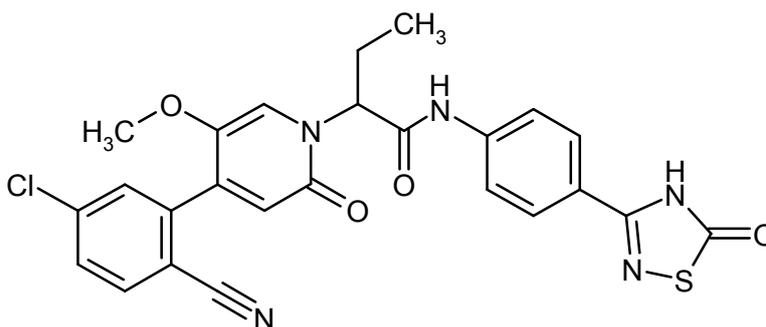
Una solución de 53 mg (0,10 mmol) de metiléster del ácido 4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)-2,6-difluorobenzoico (racemato) en 1,25 ml de una mezcla de metanol/agua (4/1) se mezcló

con 67 mg (0,20 mmol, 2 eq.) de carbonato de cesio y la suspensión resultante se agitó 1 h a 60 °C. Se eliminó metanol a 30 °C al vacío. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se ajustó con ácido clorhídrico acuoso (1N) al valor de pH 3. La fase acuosa se extrajo con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 11 mg (21 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 502$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,63 (s ancho, 1H), 10,88 (s ancho, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,56 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,24-2,11 (m, 2H), 0,89 (t, 3H).

### Ejemplo 186

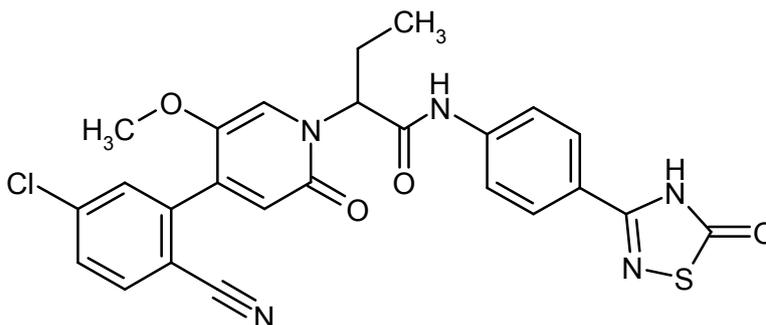
- 10 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)fenil]butanamida (racemato)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 7 se hicieron reaccionar 65 mg (0,19 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 54 mg (0,28 mmol, 1,5 eq.) 3-(4-aminofenil)-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-ona. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 45 mg (46 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 8]:  $R_t = 1,25$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 521$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,31(s ancho, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,94-7,89 (m, 2H), 7,80-7,71 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,64 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,26-2,10 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

### 20 Ejemplo 187

(2S)-2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-il)fenil]butanamida (enantiómero 2)



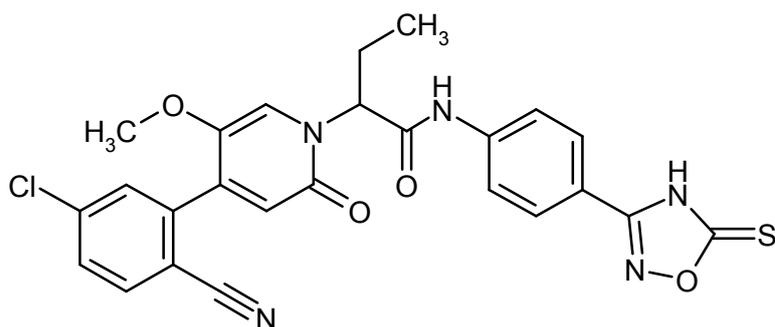
- 25 La separación enantiomérica de 40 mg del racemato del Ejemplo 186 dio 10 mg del compuesto del título del Ejemplo 187 (enantiómero 2): HPLC quiral:  $R_t = 6,83$  min; >99 % ee.

Método de separación (HPLC): columna: Chiralpak IB 5  $\mu$ m 250 mm x 20 mm; eluyente: 50 % hexano, 50 % 2-propanol; temperatura: 35 °C; caudal: 20 ml/min; detección UV: 220 nm.

Análisis: columna: Chiralcel OD-H 5  $\mu$ m 250 mm x 4,6 mm; eluyente: 50 % hexano, 50 % 2-Propanol; caudal: 1 ml/min; temperatura: 30 °C; detección UV: 220 nm.

### 30 Ejemplo 188

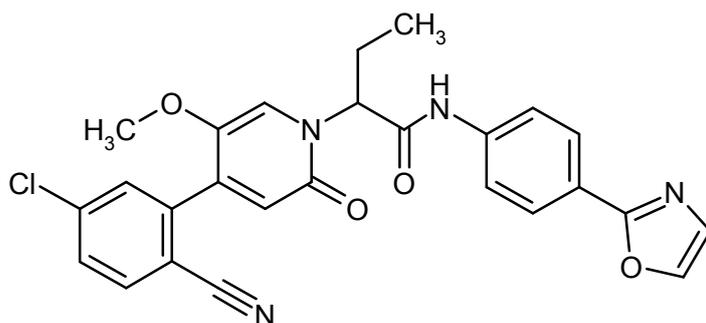
2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]butanamida (racemato)



- 5 De acuerdo con el procedimiento general 7 se hicieron reaccionar 36 mg (0,10 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 30 mg (0,16 mmol, 1,5 eq.) 3-(4-aminofenil)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-tiona. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 21 mg (38 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 8]: Rt = 1,26 min; EM (ESIneg): m/z = 520 (M-H);  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,85 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 4H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,64 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,26-2,11 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

#### **Ejemplo 189**

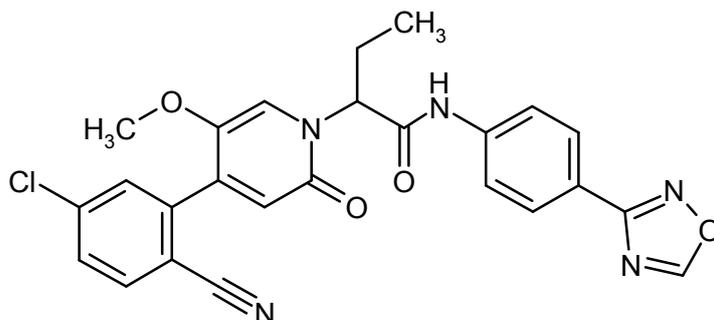
- 10 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]butanamid (racemato)



- 15 De acuerdo con el procedimiento general 7 se hicieron reaccionar 100 mg (0,29 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 73 mg (0,43 mmol, 1,5 eq.) de 4-(1,3-Oxazol-2-il)anilina. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: diclorometano-metanol mezclas 1-10 %). Rendimiento: 89 mg (63 % d. t.)  
 CL/EM [procedimiento 1]: Rt = 1,04 min; EM (ESIpos): m/z = 489 (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,76 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,83-7,78 (m, 2H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,26-2,10 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).

#### **Ejemplo 190**

- 20 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]butanamida (racemato)



- 25 De acuerdo con el procedimiento general 7 se hicieron reaccionar 100 mg (0,29 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 73 mg (0,43 mmol, 1,5 eq.) de 4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: diclorometano-

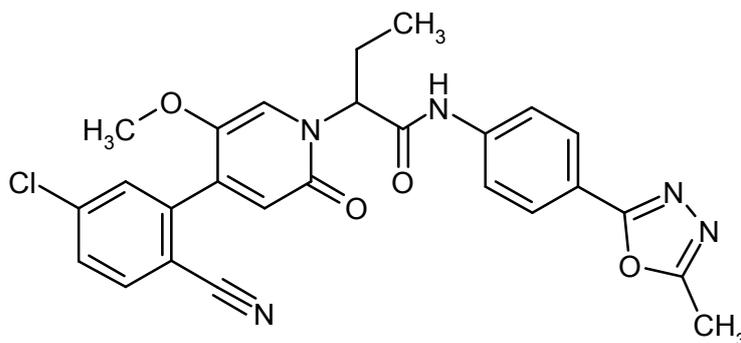
metanol mezclas 2-5 %) y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa (gradiente agua-acetonitrilo-0,1 % de ácido fórmico). Rendimiento: 81 mg (55 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]: Rt = 0,95 min; EM (ESIpos): m/z = 490 (M+H)<sup>+</sup>,

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,85 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,03-7,97 (m, 3H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,27-2,12 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

### Ejemplo 191

2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]butanamid (racemato)



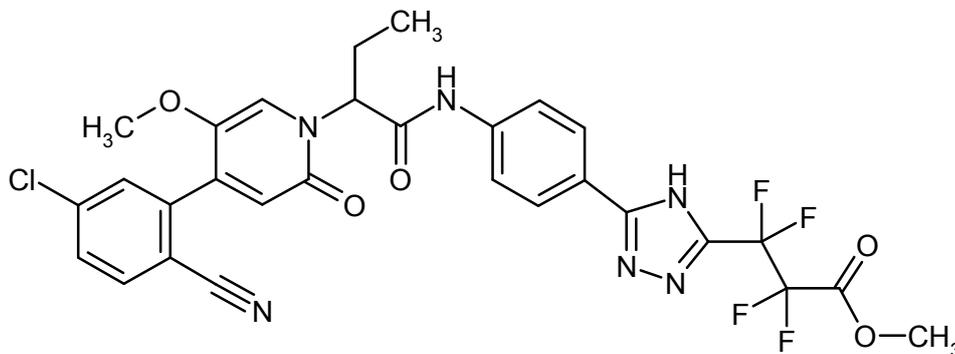
10 De acuerdo con el procedimiento general 7 se hicieron reaccionar 100 mg (0,29 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) y 76 mg (0,43 mmol, 1,5 eq.) 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fases normales (eluyente: diclorometano-metanol mezclas 1-10 %). Rendimiento: 144 mg (99 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]: Rt = 0,98 min; EM (ESIpos): m/z = 504 (M+H)<sup>+</sup>,

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 10,83 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,27-2,11 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

### Ejemplo 192

Metiléster del ácido 3-[5-[4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino]-fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2,2,3,3-tetrafluoropropanoico (racemato)

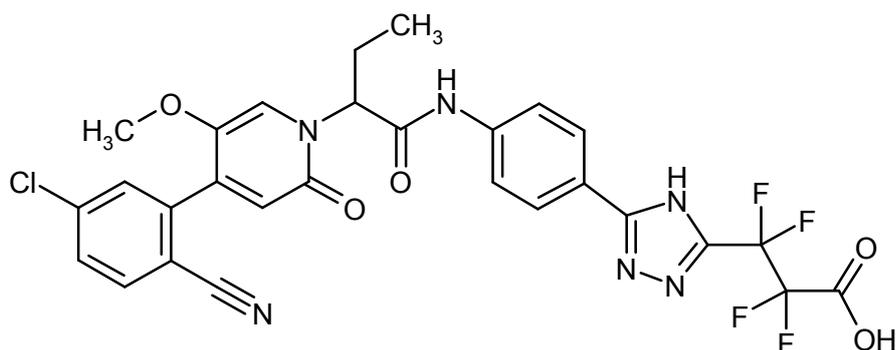


20 De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar 87 mg (0,25 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) con 88 mg (0,28 mmol, 1,1 eq.) de metiléster del ácido 3-[5-(4-aminofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2,2,3,3-tetrafluoropropanoico. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 96 mg (94 % de pureza, 56 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]: Rt = 1,08 min; EM (ESIpos): m/z = 647 (M+H)<sup>+</sup>.

### 25 Ejemplo 193

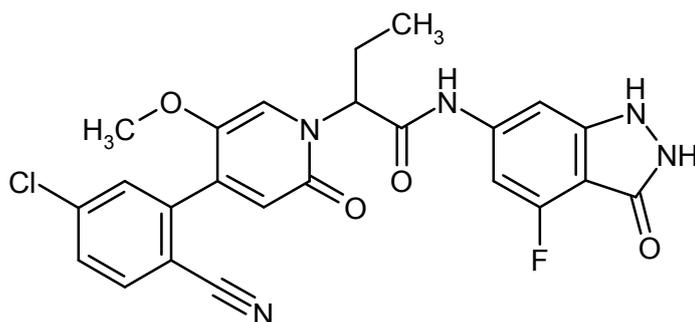
Ácido 3-[5-[4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino]-fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2,2,3,3-tetrafluoropropanoico (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 3 se saponificaron 96 mg (94 % de pureza, 0,14 mmol) de metiléster del ácido 3-{5-[4-((2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoil)amino)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2,2,3,3-tetrafluoropropanoico (racemato) con hidróxido de litio. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 28 mg (32 % d. t.)
- 5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,86$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 633$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 15,01 (s ancho, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 3H), 7,82 (d, 2H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,65 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,31-2,10 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

#### **Ejemplo 194**

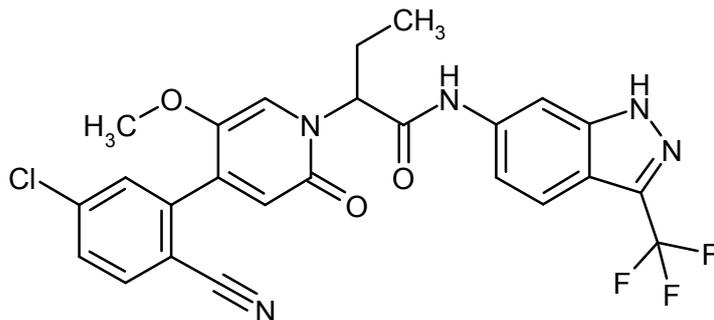
- 10 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-(4-fluoro-3-oxo-2,3-dihidro-1H-indazol-6-il)butanamid (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 6 se hicieron reaccionar 100 mg (0,28 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]butanoico (racemato) con 51 mg (0,31 mmol, 1,1 eq.) 6-amino-4-fluoro-1,2-dihidro-3H-indazol-3-ona. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 6 mg (4 % d. t.)
- 15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,86$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 496$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 11,63 (s ancho, 1H), 10,77 (s ancho, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,62 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,25-2,08 (m, 2H), 0,91 (t, 3H).
- 20

#### **Ejemplo 195**

- 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-N-[3-(trifluorometil)-1H-indazol-6-il]butanamid (racemato)



- De acuerdo con el procedimiento general 6 se hicieron reaccionar 82 mg (0,23 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-

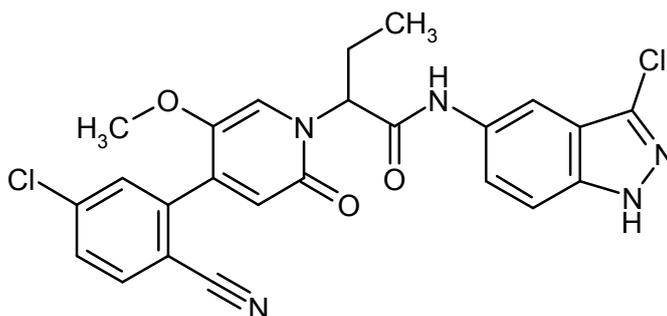
cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato) con 51 mg (0,25 mmol, 1,1 eq.) 3-(trifluorometil)-1*H*-indazol-6-amina. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reposil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 30 mg (25 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,08$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 530$  (M+H)<sup>+</sup>,

5 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,83 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,79-7,71 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,67 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,27-2,11 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

### **Ejemplo 196**

2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-*N*-(3-cloro-1*H*-indazol-5-il)butanamid (racemato)



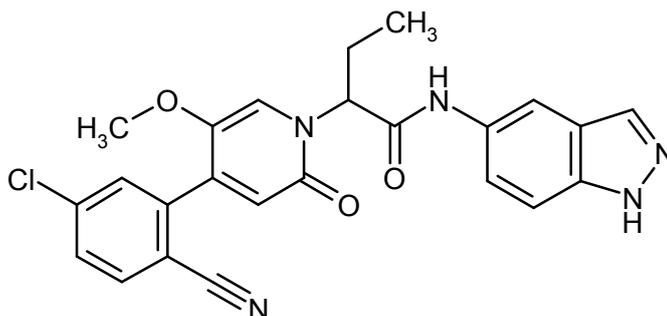
10 De acuerdo con el procedimiento general 1 se hicieron reaccionar en dos preparados en total 242 mg (0,68 mmol) de ácido 2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]butanoico (racemato) con 404 mg (31 % de pureza, 0,75 mmol, 1,1 eq.) de 3-cloro-1*H*-indazol-5-amina. Los productos en bruto combinados se purificaron mediante repetida HPLC preparativa (Reposil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 18 mg (94 % de pureza, 13 % d. t.) del compuesto del título del Ejemplo 196 y 65 mg (55 % d. t.) del compuesto del título del Ejemplo 197, que se aislaron como producto secundario debido a las impurezas del educto usado 3-cloro-1*H*-indazol-5-amina con 1*H*-indazol-5-amina.

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,01$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 496$  (M+H)<sup>+</sup>,

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,25 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,59-7,49 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 5,66 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,28-2,09 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

### **Ejemplo 197**

2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-*N*-(1*H*-indazol-5-il)butanamida (racemato)



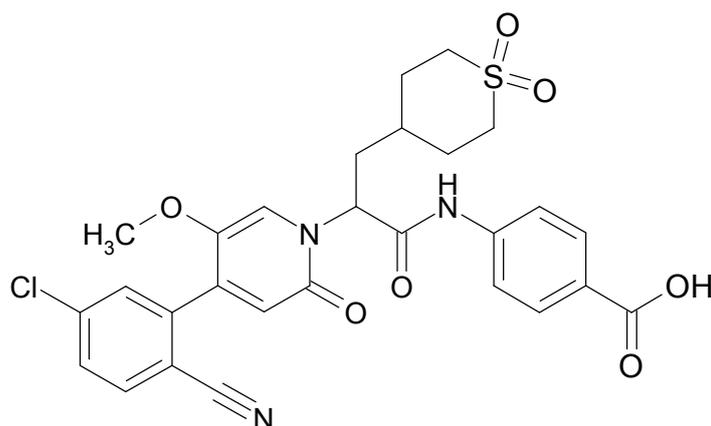
El compuesto del título del Ejemplo 197 se aisló como producto secundario en la preparación del compuesto del título del Ejemplo 196. Rendimiento: 65 mg (55 % d. t.)

25 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,90$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 462$  (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 13,00 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,73-7,45 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,68 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,26-2,08 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).

### **Ejemplo 198**

30 Ácido 4-({2-[4-(5-cloro-2-cianofenil)-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-(1,1-dióxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)propanoil}amino)benzoico (racemato)



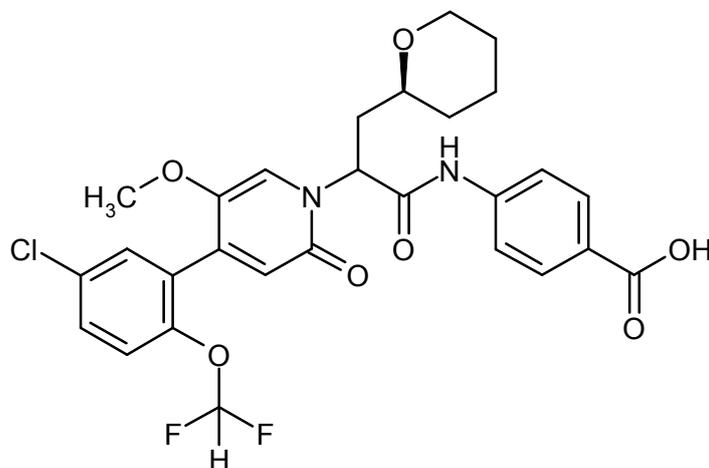
De acuerdo con el procedimiento general 6C se hicieron reaccionar 329 mg (537  $\mu$ mol) de etiléster del ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-cianofenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)propanoil}amino)benzoico (racemato) en 19,4 ml de etanol/agua (2,6/1) con 893 mg (2,74 mmol) de carbonato de cesio y se obtuvo el compuesto del título según la HPLC preparativa [columna: Chromatorex C18, 10  $\mu$ m, 125 mm x 30 mm, eluyente: acetonitrilo/0,05 % de ácido fórmico -gradiente; (0 hasta 3 min 10 % acetonitrilo hasta 35 min 90 % acetonitrilo y otros 3 min 90 % acetonitrilo)]. Rendimiento: 136 mg (43 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 0,89 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 584 (M+H)<sup>+</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,8 (s ancho, 1H), 10,8 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,77-7,71 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,85 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,14-2,96 (m, 4H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 3H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 1H).

### Ejemplo 199

Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)



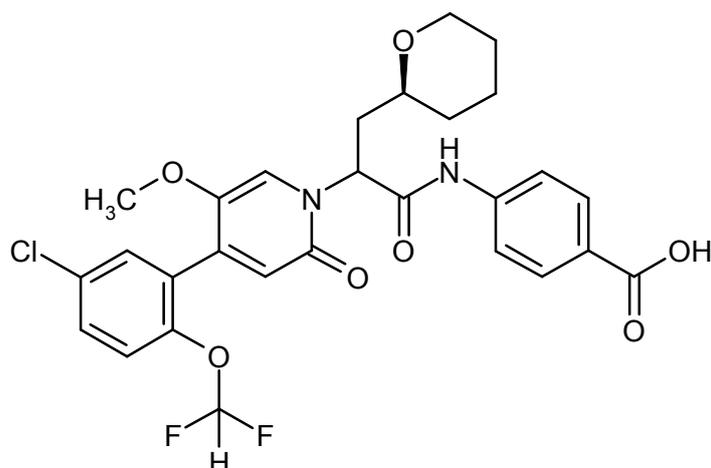
De acuerdo con el procedimiento general 4 se saponificaron 315 mg (0,49 mmol) de etiléster de 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) en 6,5 ml de etanol/agua (4/1) con 322 mg (0,99 mmol, 2,0 eq.) carbonato de cesio. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reprosil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 111 mg (39 % d. t.)

CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t$  = 1,05 min; EM (ESIpos):  $m/z$  = 577 (M+H)<sup>+</sup>,

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,76 (s, 1H), 10,74/10,65 (2x s, 1H), 7,94-7,86 (m, 2H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,59/7,57 (2x t, 1H), 7,50/7,48 (2x d, 1H), 7,42/7,38 (2x s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,13/7,12 (2x t, 1H), 6,38/6,37 (2x s, 1H), 5,80/5,72 (t/dd, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,63/3,62 (2x s, 3H), 3,29-3,03 (m, 2H), 2,39-2,09 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,48-1,18 (m, 4H).

### Ejemplo 200

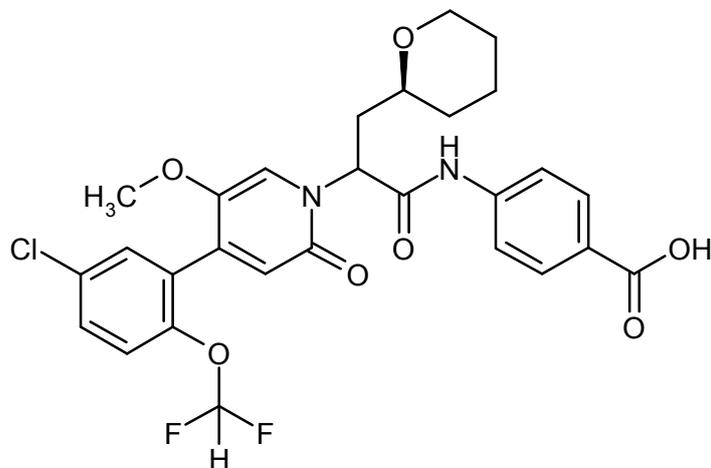
Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil}amino)benzoico (diastereómero enantioméricamente puro 1)



- 5 La separación enantiomérica del compuesto del Ejemplo 199 en el compuesto del título puede efectuarse mediante SFC en fases quirales (por ejemplo Daicel Chiralpak AD-H 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak IF 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  o Daicel Chiralpak OJ-H 5  $\mu\text{m}$ ) con mezclas de dióxido de carbono/etanol- o con dióxido de carbono/2-propanol como eluyentes.

#### **Ejemplo 201**

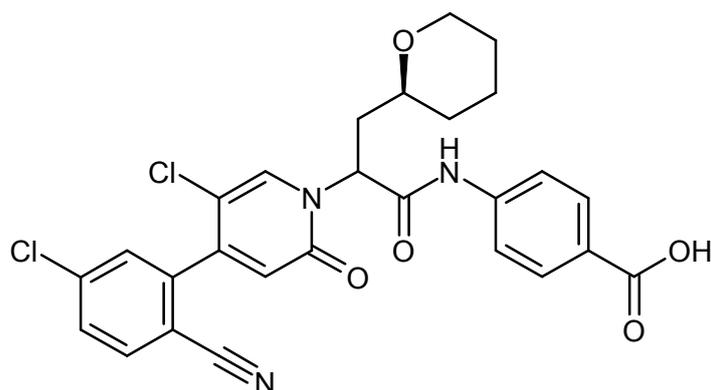
Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il}-3-[(2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoil)amino]benzoico (diastereómero enantioméricamente puro 2)



- 10 La separación enantiomérica del compuesto del Ejemplo 199 en el compuesto del título puede efectuarse mediante SFC en fases quirales (por ejemplo Daicel Chiralpak AD-H 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak IF 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  o Daicel Chiralpak OJ-H 5  $\mu\text{m}$ ) con mezclas de dióxido de carbono/etanol con dióxido de carbono/2-propanol como eluyentes.

#### **Ejemplo 202**

- 15 Ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*S*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2)

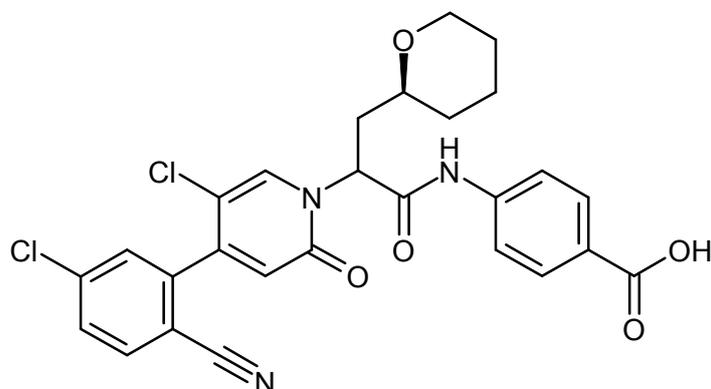


De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 364 mg (0,61 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil}amino)benzoico (mezcla de diastereómeros enantioméricamente puros 1 y 2) con TFA. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash preparativa (gel de sílice-50, eluyente: diclorometano/metanol-gradiente). Rendimiento: 264 mg (76 % d. t.)

5 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 1,05$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 540$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,75 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,84-7,71 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 5,81 (s ancho, 1H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,26-3,01 (m, 2H), 2,47-2,15 (m, 2H),  
 10 1,80-1,70 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,47-1,21 (m, 4H).

### **Ejemplo 203**

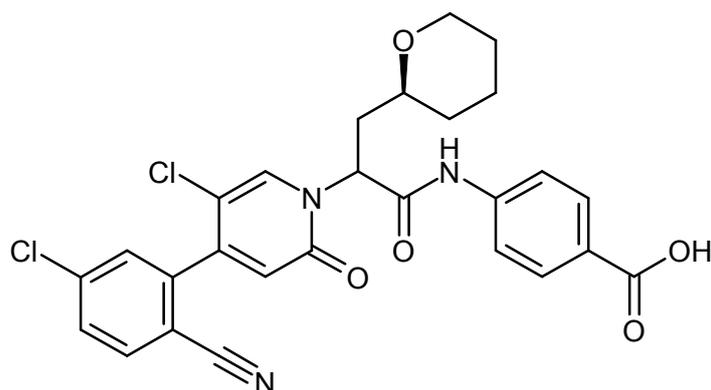
Ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil}amino)benzoico (diastereómero enantioméricamente puro 1)



15 La separación enantiomérica del compuesto del Ejemplo 202 en el compuesto del título puede efectuarse mediante SFC en fases quirales (por ejemplo Daicel Chiralpak AD-H 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak IF 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak IC 5  $\mu$ m o Daicel Chiralpak OJ-H 5  $\mu$ m) con mezclas de dióxido de carbono/etanol con dióxido de carbono/2-propanol como eluyentes.

### **Ejemplo 204**

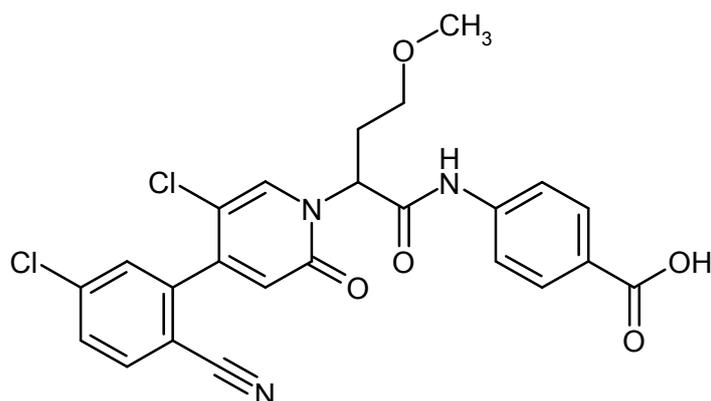
20 Ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[(2S)-tetrahidro-2H-piran-2-il]propanoil}amino)benzoico (diastereómero enantioméricamente puro 2)



5 La separación enantiomérica del compuesto del Ejemplo 202 en el compuesto del título puede efectuarse mediante SFC en fases quirales (por ejemplo Daicel Chiralpak AD-H 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak IF 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  o Daicel Chiralpak OJ-H 5  $\mu\text{m}$ ) con mezclas de dióxido de carbono/etanol con dióxido de carbono/2-propanol como eluyentes.

### **Ejemplo 205**

Ácido 4-((2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil)amino)-benzoico (racemato)

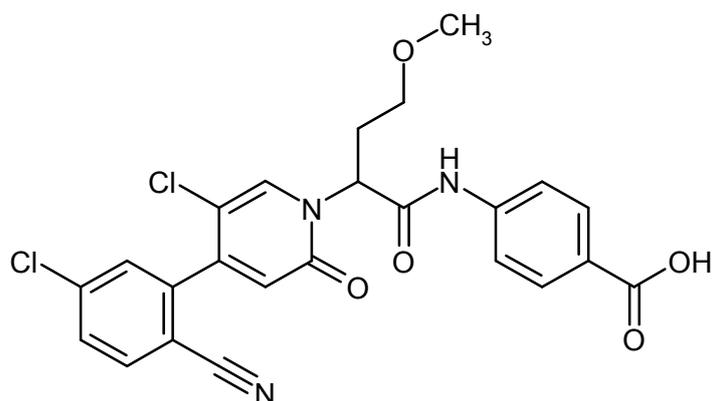


10 De acuerdo con el procedimiento general 2 se saponificaron 438 mg (0,76 mmol) de terc-butiléster del ácido 4-((2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil)amino)benzoico (racemato) con TFA. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Reposil C 18, gradiente de agua-acetonitrilo). Rendimiento: 123 mg (32 % d. t.)

15 CL/EM [procedimiento 1]:  $R_t = 0,96$  min; EM (ESIpos):  $m/z = 500$  (M+H)<sup>+</sup>,  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 12,77 (s ancho, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,75 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,77 (s ancho, 1H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,46-2,39 (m, 2H).

### **Ejemplo 206**

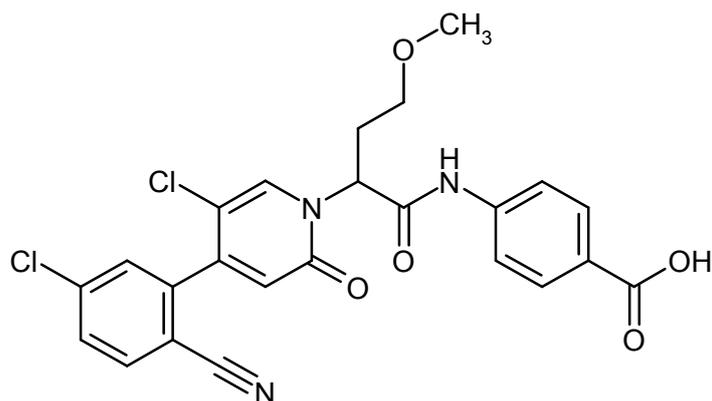
Ácido 4-((2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil)amino)-benzoico (enantiómero 1)



5 La separación enantiomérica del compuesto del Ejemplo 205 en el compuesto del título puede efectuarse mediante SFC en fases quirales (por ejemplo Daicel Chiralpak AD-H 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak IF 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  o Daicel Chiralpak OJ-H 5  $\mu\text{m}$ ) con mezclas de dióxido de carbono/etanol con dióxido de carbono/2-propanol como eluyentes.

#### **Ejemplo 207**

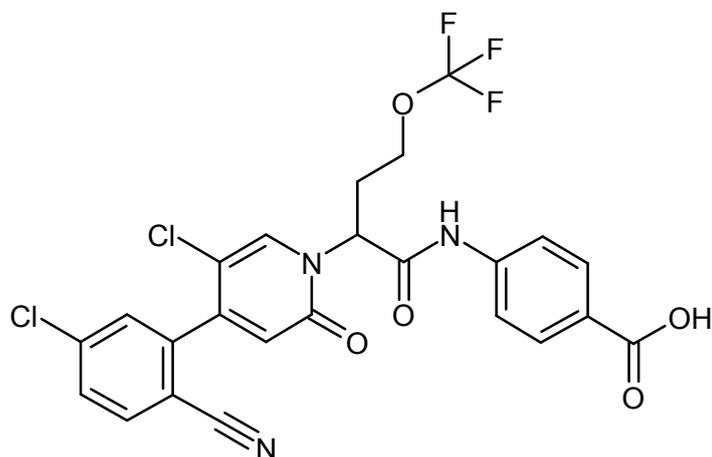
Ácido 4-((2-([5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-metoxibutanoil)amino)-benzoico (enantiómero 2)



10 La separación enantiomérica del compuesto del Ejemplo 205 en el compuesto del título puede efectuarse mediante SFC en fases quirales (por ejemplo Daicel Chiralpak AD-H 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak IF 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  o Daicel Chiralpak OJ-H 5  $\mu\text{m}$ ) con mezclas de dióxido de carbono/etanol con dióxido de carbono/2-propanol como eluyentes.

#### **Ejemplo 208**

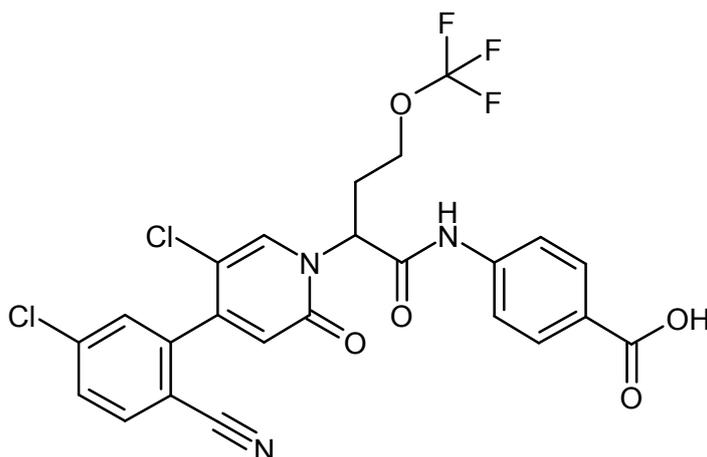
15 Ácido 4-((2-([5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoil)amino)benzoico (enantiómero 1)



La separación enantiomérica del compuesto del Ejemplo 171 en el compuesto del título puede efectuarse mediante SFC en fases quirales (por ejemplo Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm, Daicel Chiralpak IF 5 µm, Daicel Chiralpak IC 5 µm o Daicel Chiralpak OJ-H 5 µm) con mezclas de dióxido de carbono/etanol con dióxido de carbono/2-propanol como eluyentes.

5 **Ejemplo 209**

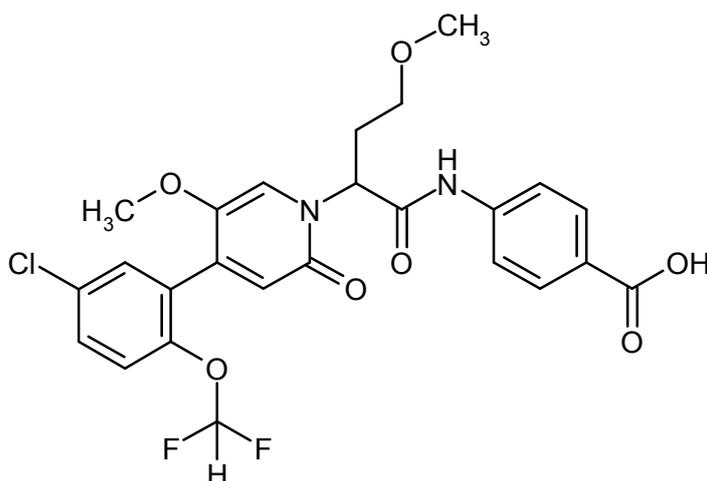
Ácido 4-({2-[5-cloro-4-(5-cloro-2-cianofenil)-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoil}-amino)benzoico (enantiómero 2)



10 La separación enantiomérica del compuesto del Ejemplo 171 en el compuesto del título puede efectuarse mediante SFC en fases quirales (por ejemplo Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm, Daicel Chiralpak IF 5 µm, Daicel Chiralpak IC 5 µm o Daicel Chiralpak OJ-H 5 µm) con mezclas de dióxido de carbono/etanol con dióxido de carbono/2-propanol como eluyentes.

**Ejemplo 210**

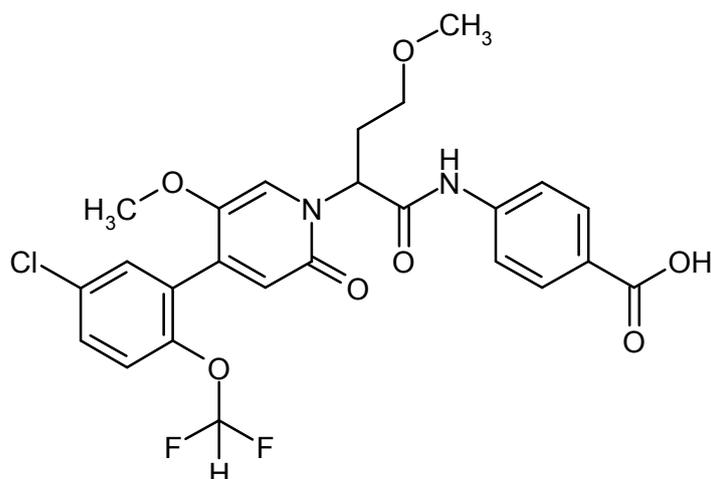
15 Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (enantiómero 1)



20 La separación enantiomérica del compuesto del Ejemplo 173 en el compuesto del título puede efectuarse mediante SFC en fases quirales (por ejemplo Daicel Chiralpak AD-H 5 µm, Daicel Chiralpak AZ-H 5 µm, Daicel Chiralpak IF 5 µm, Daicel Chiralpak IC 5 µm o Daicel Chiralpak OJ-H 5 µm) con mezclas de dióxido de carbono/etanol con dióxido de carbono/2-propanol como eluyentes.

**Ejemplo 211**

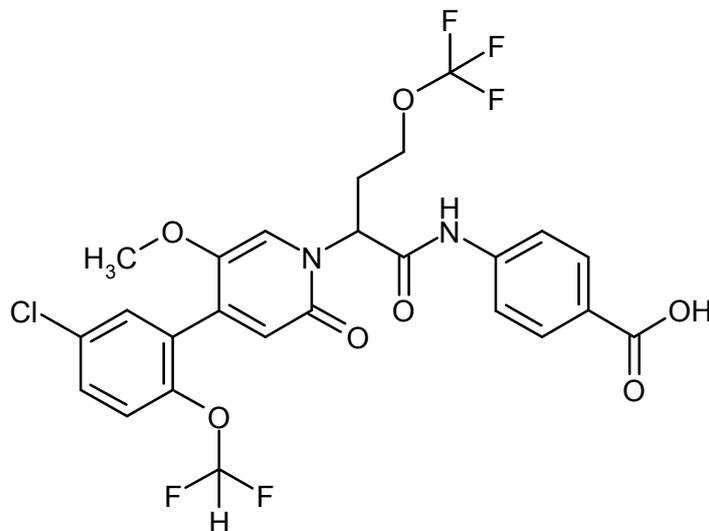
Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxipiridin-1(2*H*)-il]-4-metoxibutanoil)amino]benzoico (enantiómero 2)



- 5 La separación enantiomérica del compuesto del Ejemplo 173 en el compuesto del título puede efectuarse mediante SFC en fases quirales (por ejemplo Daicel Chiralpak AD-H 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak IF 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak IC 5  $\mu$ m o Daicel Chiralpak OJ-H 5  $\mu$ m) con mezclas de dióxido de carbono/etanol con dióxido de carbono/2-propanol como eluyentes.

### **Ejemplo 212**

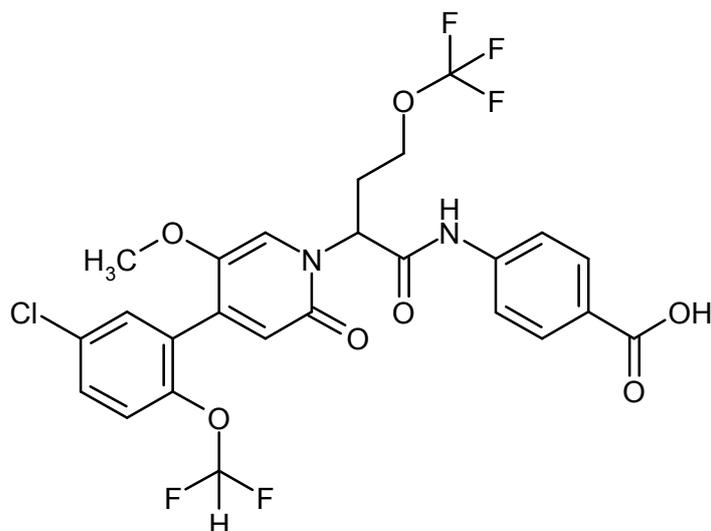
Ácido 4-[[2-[[4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoil]amino]benzoico (enantiómero 1)



- 10 La separación enantiomérica del compuesto del Ejemplo 176 en el compuesto del título puede efectuarse mediante SFC en fases quirales (por ejemplo Daicel Chiralpak AD-H 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak IF 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak IC 5  $\mu$ m o Daicel Chiralpak OJ-H 5  $\mu$ m) con mezclas de dióxido de carbono/etanol con dióxido de carbono/2-propanol como eluyentes.

### **Ejemplo 213**

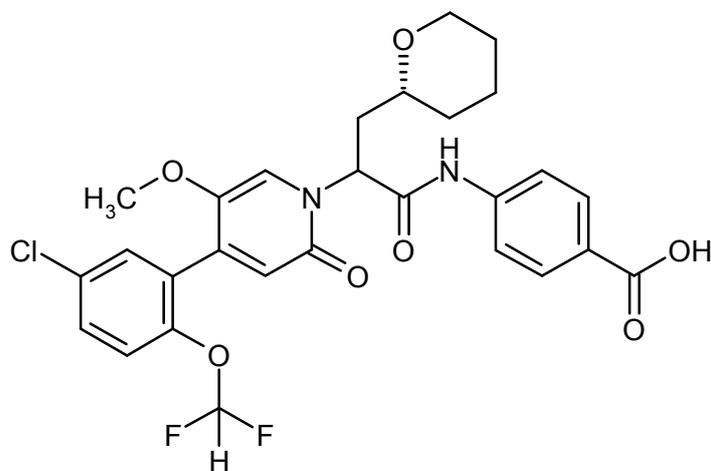
- 15 Ácido 4-[[2-[[4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-4-(trifluorometoxi)butanoil]amino]benzoico (enantiómero 2)



- 5 La separación enantiomérica del compuesto del Ejemplo 176 en el compuesto del título puede efectuarse mediante SFC en fases quirales (por ejemplo Daicel Chiralpak AD-H 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak IF 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak IC 5  $\mu$ m o Daicel Chiralpak OJ-H 5  $\mu$ m) con mezclas de dióxido de carbono/etanol con dióxido de carbono/2-propanol como eluyentes.

#### **Ejemplo 214**

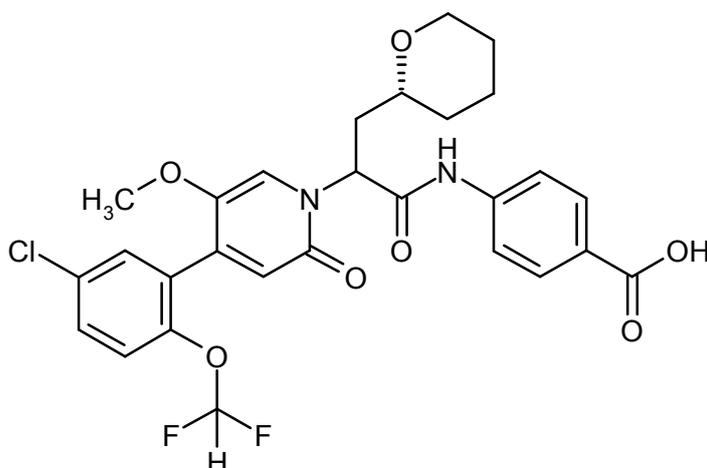
Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoil)amino]benzoico (diastereómero enantioméricamente puro 1)



- 10 La separación enantiomérica del compuesto del Ejemplo 177 en el compuesto del título puede efectuarse mediante SFC en fases quirales (por ejemplo Daicel Chiralpak AD-H 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak IF 5  $\mu$ m, Daicel Chiralpak IC 5  $\mu$ m o Daicel Chiralpak OJ-H 5  $\mu$ m) con mezclas de dióxido de carbono/etanol con dióxido de carbono/2-propanol como eluyentes.

#### **Ejemplo 215**

- 15 Ácido 4-[(2-{4-[5-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-metoxi-2-oxopiridin-1(2*H*)-il]-3-[(2*R*)-tetrahidro-2*H*-piran-2-il]propanoil)amino]benzoico (diastereómero enantioméricamente puro 2)



5 La separación enantiomérica del compuesto del Ejemplo 177 en el compuesto del título puede efectuarse mediante SFC en fases quirales (por ejemplo Daicel Chiralpak AD-H 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak AZ-H 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak IF 5  $\mu\text{m}$ , Daicel Chiralpak IC 5  $\mu\text{m}$  o Daicel Chiralpak OJ-H 5  $\mu\text{m}$ ) con mezclas de dióxido de carbono/etanol con dióxido de carbono/2-propanol como eluyentes.

### B) Evaluación de la efectividad biológica

La aptitud de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas puede demostrarse en los siguientes sistemas de ensayos:

#### a) Descripciones de ensayos (*in vitro*)

##### 10 a.1) Medición de la inhibición de FXIa

Para la determinación de la inhibición del factor XIa de las sustancias de acuerdo con la invención se usa un sistema de ensayo bioquímico en el que la transformación de un sustrato de factor Xia peptídico se usa para determinar la actividad enzimática del factor XIa humano. En ese caso, el factor XIa produce la escisión de la aminometilcumarina (AMC) terminal del sustrato de factor Xia peptídico, cuya fluorescencia se mide. Las determinaciones se llevan a cabo en placas de microtitulación.

15 Las sustancias de ensayos se disuelven en dimetilsulfóxido se diluyen serialmente en dimetilsulfóxido (3000  $\mu\text{M}$  a 0,0078  $\mu\text{M}$ ; concentraciones finales resultantes en el ensayo: 50  $\mu\text{M}$  a 0,00013  $\mu\text{M}$ ). En cada caso se dispuso 1  $\mu\text{l}$  de las soluciones de ensayo diluidas en los pocillos de placas de microtitulación blancas de la empresa Greiner (384 pocillos). A continuación se adicionan sucesivamente 20  $\mu\text{l}$  de sustancia tampón de ensayo (50 mM tris/HCl pH 7,4; solución 100 mM de cloruro de sodio; solución 5 mM de cloruro de calcio; 0,1 % albúmina sérica bovina) y 20  $\mu\text{l}$  de factor XIa de la empresa Kordia (en sustancia 0,45 nM de tampón de ensayo). Después de 15 min de incubación se inicia la reacción enzimática mediante la adición de 20  $\mu\text{l}$  del sustrato Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC (en sustancia 10  $\mu\text{M}$  de tampón de ensayo) de la empresa Bachem del sustrato del factor XIa disuelto en la sustancia de tampón de ensayo, se incuba durante 30 min a temperatura ambiente (22  $^{\circ}\text{C}$ ) y a continuación se realiza una medición de fluorescencia (iniciación: 360 nM, emisión: 460 nM). Las emisiones medidas de los preparados de ensayo con sustancia de ensayo se comparan con aquellos de los preparados de control sin sustancia de ensayo (solamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de ensayo en dimetilsulfóxido) y se calculan los valores  $\text{IC}_{50}$  a partir de las relaciones de concentración-efecto. Los datos del efecto de este ensayo se indican en la siguiente Tabla A:

**Tabla A**

Ejemplo-Nº	$\text{IC}_{50}$ [nM]	Ejemplo-Nº	$\text{IC}_{50}$ [nM]
1	53	2	260
3	430	4	240
5	150	6	440
7	82	8	110
9	170	10	730

# ES 2 731 819 T3

(continuación)

<b>Ejemplo-Nº</b>	<b>IC<sub>50</sub> [nM]</b>		<b>Ejemplo-Nº</b>	<b>IC<sub>50</sub> [nM]</b>
11	750		12	500
13	600		14	330
15	430		16	910
17	960		18	840
19	59		20	27000
21	26		22	1700
23	150		24	240
25	220		26	7,6
27	42		28	49
29	36		30	50
31	24000		32	65
33	33		34	74
35	27		36	17000
37	14		38	230
39	1100		40	35
41	54		42	14
43	40		44	140
45	13		46	3300
47	9,8		48	42
49	43		50	470
51	500		52	700
53	630		54	3500
55	5,9		56	3400
57	2,0		58	3,9
59	950		60	1,6
61	4,8		62	290
63	9,1		64	4000
65	4,7		66	4,7
67	1700		68	1,8
69	3,5		70	24
71	32		72	34
73	6,2		74	17
75	4,3		76	1,6

ES 2 731 819 T3

(continuación)

Ejemplo-Nº	IC <sub>50</sub> [nM]		Ejemplo-Nº	IC <sub>50</sub> [nM]
77	2000		78	1,3
79	3,2		80	4000
81	0,7		82	18
83	5,8		84	4,4
85	1900		86	2,4
87	2,8		88	1,3
89	75		90	8,5
91	470		92	3,2
93	4,0		94	5,5
95	520		96	2,4
97	4,2		98	890
99	920		100	1,5
101	1,3		102	660
103	0,5		104	7,3
105	1,4		106	2,3
107	5,3		108	6,4
109	31		110	9,2
111	34		112	32
113	4,3		114	600
115	3,0		116	2,3
117	1,9		118	53
119	28		120	46
121	17		122	52
123	63		124	170
125	3,6		126	7,1
127	10		128	11
129	24		130	50
131	81		132	2,0
133	130		134	0,3
135	2,7		136	1,6
137	1200		138	1,0
139	2,5		140	3,8
141	190		142	3,9

(continuación)

Ejemplo-Nº	IC50 [nM]		Ejemplo-Nº	IC50 [nM]
143	0,6		144	98
145	17		146	130
147	14		148	59
149	5,0		150	4,7
151	14		152	5,4
153	1100		154	2,4
155	2,0		156	600
157	0,8		158	22
159	18		160	120
161	2000		162	1100
163	6,0		164	2,2
165	11		166	6,8
167	28		168	3,9
169	160		170	49
171	5,2		172	21
173	2,6		174	19
175	15		176	4,5
177	3,4		178	3,0
179	2,3		180	13
181	11		182	31
183	14		184	10
185	5,5		186	5,3
187	2,8		188	4,5
189	66		190	80
191	49		192	3,0
193	2,6		194	6,8
195	150		196	110
197	17		198	12
199	1,3		202	2,9
205	4,0			

**a.2) Determinación de la selectividad**

5 Para la comprobación de la selectividad de las sustancias respecto de la inhibición de FXIa se estudian las sustancias de ensayo respecto de su inhibición de otras serina proteasas humanas como el factor Xa, tripsina y plasmina. Para determinar la actividad enzimática del factor Xa (1,3 nmol/l de Kordia), tripsina (83 mU/ml de Sigma)

5 y plasmina (0,1 µg/ml de Kordia) se disuelven estas enzimas (50 mmol/l de tampón tris [C,C,C-Tris(hidroximetil)-aminometano], 100 mmol/l de cloruro de sodio, 0,1 % BSA [albúmina sérica bovina], 5 mmol/l de cloruro de calcio, pH 7,4) y se incuban durante 15 min con sustancia de ensayo en diversas concentraciones en dimetilsulfóxido así como con dimetilsulfóxido sin sustancia de ensayo. A continuación se inicia la reacción enzimática mediante la adición de los correspondientes sustratos (5 µmol/l de Boc-Ile-Gly-Arg-AMC de Bachem para factor Xa y tripsina, 5 50 µmol/l de MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC de Bachem para plasmina). Después de un tiempo de incubación de 30 min a 22 °C se mide la fluorescencia (iniciación: 360 nm, emisión: 460 nm). Las emisiones medidas de los preparados de ensayo con sustancia de ensayo se comparan con aquellos de los preparados de control sin sustancia de ensayo (solamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de ensayo en dimetilsulfóxido) y se calculan los valores IC<sub>50</sub> a partir de las relaciones de concentración-efecto.

#### a.3) Ensayo de generación de trombina (trombograma)

El efecto de las sustancias de ensayos sobre el trombograma (Thrombin Generation Assay según Hemker) se determina in vitro en plasma humano (Octaplas® de la empresa Octapharma).

15 En el ensayo de generación de trombina según Hemker se determina la actividad de la trombina en el plasma en proceso de coagulación por medio de la medición de los productos de escisión fluorescentes del sustrato I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem). Las reacciones se realizan en presencia de concentraciones variadas en la sustancia de ensayo o el correspondiente disolvente. A fin de iniciar la reacción, se usan reactivos de la empresa Thrombinoscope (recombinant tissue factor 30 pM o 0,1 pM, fosfolipids 24 µM en HEPES). Además se usa un calibrador de trombina de la empresa Thrombinoscope, cuya actividad amidolítica se usa para calcular la actividad de la trombina en una muestra con cantidad desconocida de trombina. La realización del ensayo se efectúa según las instrucciones del fabricante (Thrombinoscope BV): 4 µl de la sustancia de ensayo o del disolvente, 76 µl de plasma y 20 µl de reactivo PPP o calibrador de trombina se incuban 5 min a 37 °C. Después de la adición de 20 µl de sustrato de trombina 2,5 mM en Hepes 20 mM, 60 mg/ml de BSA, cloruro de calcio 102 mM, se mide la generación de trombina durante 120 min cada 20 s. La medición se realiza con un fluorómetro (Fluoroskan Ascent) de la empresa Thermo Electron, que está equipado con un par de filtros 390/460 nm y un dosificador.

Mediante el uso del "thrombinoscope software" se calcula el trombograma y se lo representa gráficamente. Se calculan los siguientes parámetros: lag time, time to Peak, Peak, ETP (endogenous thrombin potential) y start tail.

#### a.4) Determinación del efecto anticoagulante

30 El efecto anticoagulante de las sustancias de ensayo se determina in vitro en plasma humano y de ratas. Para ello se extrae sangre usando una solución 0,11 molar de citrato de sodio como patrón en una relación de mezcla citrato de sodio / sangre 1/9. Inmediatamente tras la extracción se mezcla bien la sangre y se centrifuga 15 minutos a aprox. 4000 g. El excedente se retira mediante pipeteado.

35 El tiempo de protrombina (PT, sinónimos: tiempo de tromboplastina, Quick-Test) se determina en presencia de concentraciones variadas de sustancia de ensayo o del disolvente correspondiente mediante un kit de ensayo usual en el mercado (Neoplastin® de la empresa Boehringer Mannheim o Hemoliance® RecombiPlastin de la empresa Instrumentation Laboratory). Los compuestos de ensayo se incuban 3 minutos a 37 °C con el plasma. A continuación se produce la coagulación mediante la adición de tromboplastina y se determina el momento del inicio de la coagulación. Se determina la concentración de sustancia de ensayo que produce la duplicación del tiempo de protrombina.

40 El tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) se determina en presencia de concentraciones variadas de sustancia de ensayo o del disolvente correspondiente mediante un kit de ensayo usual en el mercado (PTT Reagent de la empresa Roche). Los compuestos de ensayo se incuban 3 minutos a 37 °C con el plasma y el reactivo PTT (cefalina, caolín). A continuación se inicia la coagulación mediante la adición de cloruro de calcio 25 mM y se determina el momento del inicio de la coagulación. Se determina la concentración en sustancia de ensayo que produce una prolongación del 50 % o bien una duplicación del APTT.

#### a.5) Determinación de la actividad de la calicreína plasmática

50 Para determinar la inhibición de la calicreína plasmática de las sustancias de acuerdo con la invención se usa un sistema de ensayo bioquímico en el que se usa la transformación de un sustrato peptídico de calicreína plasmática para determinar la actividad enzimática de calicreína plasmática humana. En ese caso la calicreína plasmática escinde del sustrato peptídico de calicreína plasmática la aminometilcumarina C-terminal (AMC) cuya fluorescencia se mide. Las determinaciones se realizan en placas de microtitulación.

55 Las sustancias de ensayos se disuelven en dimetilsulfóxido y se diluyen serialmente en dimetilsulfóxido (3000 µM a 0,0078 µM; concentraciones finales resultantes en el ensayo: 50 µM a 0,00013 µM). Se dispone en cada caso 1 µl de las soluciones de ensayo diluidas en los pocillos de placas de microtitulación blancas de la empresa Greiner (384 pocillos). A continuación se adicionan sucesivamente 20 µl de sustancia tampón de ensayo (tris 50 mM / HCl pH 7,4; solución de cloruro de sodio 100 mM; solución de cloruro de calcio 5 mM; 0,1 % albúmina sérica bovina) y 20 µl de calicreína plasmática de la empresa Kordia (en sustancia tampón de ensayo 0,6 nM). Después de 15 min de

5 incubación se inicia la reacción enzimática mediante la adición de 20 µl del sustrato H-Pro-Phe-Arg-AMC (en sustancia 10 µM de tampón de ensayo) de la empresa Bachem disuelto en la sustancia de tampón de ensayo, se incuba durante 30 min a temperatura ambiente (22 °C) y a continuación se realiza una medición de fluorescencia (iniciación: 360 nM, emisión: 460 nM). Las emisiones medidas de los preparados de ensayo con sustancia de ensayo se comparan con aquellos de los preparados de control sin sustancia de ensayo (solamente dimetilsulfóxido en lugar de sustancia de ensayo en dimetilsulfóxido) y se calculan los valores IC<sub>50</sub> a partir de las relaciones de concentración-efecto.

**Tabla B**

Ejemplo-Nº	IC <sub>50</sub> [nM]		Ejemplo-Nº	IC <sub>50</sub> [nM]
1	600		3	650
4	590		5	330
6	640		7	220
8	490		9	840
17	630		18	490
21	120		22	595
23	520		26	67
27	780		28	570
29	350		30	620
32	800		33	320
34	310		35	510
37	275		40	550
41	1600		42	110
43	230		44	140
45	200		47	150
55	31		57	17
58	46		60	15,5
61	29		63	67
65	25		66	31
68	14,5		69	11
70	16		71	17
72	29		73	16
74	10		75	28
76	12		78	4,1
79	15		81	7,6
82	45		83	15

# ES 2 731 819 T3

(continuación)

Ejemplo-Nº	IC <sub>50</sub> [nM]		Ejemplo-Nº	IC <sub>50</sub> [nM]
84	40		86	16,5
87	14		88	7,9
89	850		90	54
92	35		93	18
94	48		96	19
97	26		100	15
101	19		103	5,9
104	67		105	13
106	21		107	56
108	59		109	220
110	78		111	220
112	200		113	39
115	16		116	11
117	12		118	210
119	200		121	220
122	700		123	1100
125	23		126	64
127	160		128	180
129	390		130	1300
132	18		134	5,8
135	19		136	9,4
138	6,5		139	9,4
140	32		141	1600
142	18		143	4,6
144	1000		145	98
146	1500		147	70
148	430		149	27
150	18		151	110
152	75		154	45
155	10		157	5,2
158	29		159	16
160	240		161	1500
162	250		163	3,6

(continuación)

Ejemplo-Nº	IC <sub>50</sub> [nM]		Ejemplo-Nº	IC <sub>50</sub> [nM]
164	1,9		165	8,2
166	6,3		167	8,4
168	3,1		169	54
170	670		171	89
172	360		173	54
174	28		175	20
176	58		177	120
178	33		179	24
180	78		181	45
182	130		183	62
184	110		185	40
186	31		187	14
188	31		189	63
190	35		191	35
192	61		193	46
194	6,3		195	59
196	21		197	10
198	39		199	34
202	82		205	68

#### a.6) Determinación de la integridad endotelial

5 La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención se caracteriza mediante un ensayo de permeabilidad in-vitro realizado en "human umbilical venous cells" (HUVEC). Por medio del equipo EOS (EC IS: Electric Cell-substrate Impedance Sensing; Applied Biophysics Inc; Troy, NY) es posible medir en forma continua las diferencias de la resistencia eléctrica transendotelial (TEER) mediante una monocapa celular endotelial que se aplicó en capa sobre electrodos de oro. Se realiza el sembrado de las HUVEC en una placa de electrodos sensora de 96 pocillos (96W1 E, Ibidi GmbH, Martinsried). Se induce una hiperpermeabilidad de la monocapa celular confluyente formada mediante 10 estimulación con quinínogeno, precalicreína y factor XII (cada 100 nM). Los compuestos de acuerdo con la invención se añaden antes de la adición de las sustancias antes indicadas. Las concentraciones usuales de los compuestos son de  $1 \times 10^{-10}$  a  $1 \times 10^{-6}$  M.

#### a.7) Determinación de la permeabilidad in-vitro de las células endoteliales

15 En otro modelo de hiperpermeabilidad se determina la actividad de las sustancias respecto de la modulación de la permeabilidad macromolecular. Las HUVEC se siembran en una membrana de filtro Transwell cubierta con fibronectina (placas de 24 pocillos, inserto de 6,5 mm con membrana de policarbonato 0,4  $\mu$ M; Costar #3413). La membrana de filtro separa el espacio de cultivo de células superior del inferior con la capa de células endoteliales confluentes en el piso del espacio de cultivo celular superior. Al medio del espacio superior se le adiciona 250 g/ml de 40 kDa FITC-Dextran (Invitrogen, D1844). La hiperpermeabilidad de la monocapa se induce mediante 20 estimulación con quinínogeno, precalicreína y factor XII (cada 100 nM). Se extraen muestras de medio cada 30 min de la cámara inferior y se determina mediante un fluorímetro la fluorescencia relativa como parámetro para las modificaciones de la permeabilidad macromolecular en relación con el tiempo. Los compuestos de acuerdo con la invención se añaden antes de la adición de las sustancias antes indicadas. Las concentraciones usuales de los compuestos son de  $1 \times 10^{-10}$  a  $1 \times 10^{-6}$  M.

**b) Determinación del efecto antitrombótico (in vivo)****b.1) Modelo de trombosis arterial (trombosis inducida por cloruro de hierro(II)) en combinación con el tiempo de hemorragia de oído en los conejos**

5 La actividad antitrombótica de los inhibidores de FXIa se analiza en un modelo de trombosis arterial. Para ello se determina la formación del trombo mediante el daño químico de un área de la arteria carótida en el conejo. En forma simultánea se determina el tiempo de sangrado del oído.

10 Se anestesian conejos macho (CrI:KBL (NZW)BR, Charles River) que se encuentran bajo dieta normal con un peso corporal de 2,2 – 2,5 kg mediante la aplicación intramuscular de xilacina y Ketamina (Rompun, Bayer, 5 mg/kg y Ketavet, Pharmacia & Upjohn GmbH, 40 mg/kg de peso corporal). La anestesia se suplementa además mediante la inyección intravenosa de los mismos preparados (bolo: infusión permanente) en la vena ótica derecha.

15 Después de dejar libre la arteria carótida derecha se produce el daño en el vaso sanguíneo que se coloca alrededor de la arteria carótida un trozo de papel filtrante (10 mm x 10 mm) sobre una banda adhesiva Parafilm® (25 mm x 12 mm) sin por ello afectar el flujo sanguíneo. El papel filtrante contiene 100 µl de una solución al 13 % de cloruro de hierro(II) (Sigma) en agua. Después de 5 min se retira el papel filtrante y se lava el vaso dos veces con solución acuosa al 0,9 % de cloruro de sodio. A los 30 min después de la lesión se deja libre la arteria carótida en el área de la lesión, se extirpa material trombótico que eventualmente se haya producido y se realiza el pesaje.

Las sustancias de ensayo se administran por vía intravenosa a través de la Vena femoralis a los animales anestesiados o por vía oral a través de tubos gástricos a los animales sin anestesiarse en cada caso 5 min o 2 h respectivamente antes de infringir el daño.

20 El tiempo de sangrado ótico se determina a los 2 min después de producido el daño de la arteria carótida. Para ello se afeita la oreja del lado izquierdo y se realiza un corte definido de 3 mm de longitud (cuchilla Art. N° 10-150-10, Martin, Tuttlingen, Germany) paralelo al eje longitudinal de la oreja. Se tiene en cuenta allí de no dañar ningún vaso sanguíneo visible. Se absorbe la sangre que eventualmente emerja en intervalos de 15 segundos con trozos de papel filtrante exactamente pesados, sin tener contacto con la herida. El tiempo de sangrado se calcula como el período de tiempo desde la realización del corte hasta el momento en el cual no se observa más sangre en el papel filtrante. El volumen del sangrado se calcula tras el pesaje de los trozos de papel filtrante.

25

**c) Determinación del efecto sobre la extravasación / formación de edema y/o la neovascularización en el ojo (in vivo)****c.1) Prueba de la efectividad de sustancias en el modelo de neovascularización coroidea**

30 Este estudio cumple la función de estudiar la efectividad de una sustancia de ensayo sobre la reducción de la extravasación / formación de edema y/o de la neovascularización coroides en el modelo de rata de la neovascularización coroidea inducida por láser.

35 Para ello se eligen ratas pigmentadas de la cepa Brown-Norway que no presentan signos de enfermedades oftalmológicas y se distribuyen al azar a grupos de tratamiento. El día 0 se anestesian los animales mediante inyección intraperitoneal (15 mg/kg de xilacina y 80 mg/kg de ketamina). Después de la instilación de una gota de una solución de tropicamida al 0,5 % para la dilatación de las pupilas, se produce la neovascularización coroidea en seis puntos definidos alrededor del nervio óptico (50-75 µm de diámetro, intensidad de 150 mW, duración de 100 ms) mediante un fotocoagulador láser 532 nm Argon. La sustancia de ensayo y el correspondiente vehículo (p. ej., PBS, solución salina isotónica) se aplican en forma sistémica oral o bien intraperitoneal o localmente en el ojo mediante aplicaciones repetidas como gotas oftalmológicas o bien inyección intravítrea. Se determina el peso corporal de todos los animales antes de iniciar el estudio, y a continuación, diariamente durante el estudio.

40 El día 21 se realiza una angiografía mediante una cámara Fundus de fluorescencia (p. ej. Kowe, HRA). Bajo anestesia y tras una nueva dilatación de pupila se inyecta en forma subcutánea un colorante de fluoresceína de sodio al 10 %. 2-10 min más tarde se toman imágenes del fondo de ojo. La intensidad de la extravasación / del edema representado por la pérdida de la fluoresceína, es evaluada por dos a tres observadores en ciego y se clasifica según la gravedad de 0 (sin extravasación) hasta 3 (intenso teñido que excede la lesión propiamente dicha).

45 Después de sacrificar los animales el día 23 se extraen los ojos y se fijan en solución de paraformaldehído al 4 % durante una hora a temperatura ambiente. Después de un paso de lavado, se desprende cuidadosamente la retina y se tiñe el complejo de esclera-coroide con un anticuerpo B4 FITC isolectina y a continuación se aplica plano sobre un portaobjetos. Los preparados así obtenidos se evalúan mediante un microscopio de fluorescencia (Apotom, Zeiss) con una longitud de onda de iniciación de 488 nm. La superficie o bien el volumen de la neovascularización coroidea (en µm<sup>2</sup> o bien µm<sup>3</sup>) se calcula mediante análisis morfológico usando el software Axiovision 4.6.

50

**c.2) Prueba de la efectividad de sustancias en el modelo de retinopatía inducido por oxígeno**

Se ha demostrado que una retinopatía inducida por oxígeno constituye un modelo animal valioso para el estudio de

la angiogénesis retinal patológica. Este modelo se basa en la observación que una hiperoxia durante el desarrollo postnatal temprano en la retina produce la detención o el retraso del crecimiento de vasos sanguíneos retinales normales. En cuanto los animales después de una fase de hiperoxia de 7 días regresan al espacio aéreo oxígeno normal, ello equivale a una hipoxia relativa, dado que la retina carece de los vasos sanguíneos normales que se requieren para asegurar un suministro suficiente del tejido neural en condiciones normales de oxígeno. La situación isquémica así producida lleva a una neovascularización anormal que muestra algunas similitudes con la neovascularización patofisiológica en enfermedades de los ojos como la AMD húmeda. Además, la neovascularización producida es perfectamente reproducible, cuantificable y constituye un parámetro importante para el estudio de los mecanismos de la enfermedad y los posibles tratamientos para las más diferentes formas de las enfermedades de la retina.

El objetivo de este estudio es analizar la efectividad de dosis diarias del compuesto de ensayo administradas en forma sistemática, sobre el crecimiento de los vasos retinales en el modelo de retinopatía inducido por oxígeno. Las crías recién nacidas de ratones C57Bl / 6 y sus madres son expuestas el día 7 postnatal (PD7) a una hiperoxia (70 % de oxígeno) durante 5 días. A partir del PD12, los ratones son mantenidos en condiciones de oxígeno normal (aire ambiental, 21 % de oxígeno) hasta el PD17. Desde el día 12 hasta el día 17, se tratan los ratones diariamente con la sustancia de ensayo o con el correspondiente vehículo. El día 17 se anestesian todos los ratones con isoflurano y a continuación se sacrifican por fractura de cuello. Se extraen los ojos y se fijan en 4 % de formalina. Después del lavado en solución salina con tampón de fosfato, se prepara la retina, preparándose un preparado plano y se tiñe este con anticuerpo B4 isolectina. El conteo de los nuevos vasos generados se realiza mediante un dispositivo Zeiss ApoTome.

### **C) Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas**

Las sustancias de acuerdo con la invención pueden transformarse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

#### **Comprimido:**

##### Composición:

100 mg de del compuesto del ejemplo 1, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz, 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de convexidad 12 mm.

##### Preparación:

La mezcla del compuesto del ejemplo 1, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. El granulado se mezcla durante 5 min tras el secado con el estearato de magnesio. Esta mezcla se comprime con una prensa habitual de comprimidos (formato del comprimido, véase arriba).

#### **Suspensión oral:**

##### Composición:

1000 mg del compuesto del ejemplo 1, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel (goma de xantano) (empresa FMC, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

##### Preparación:

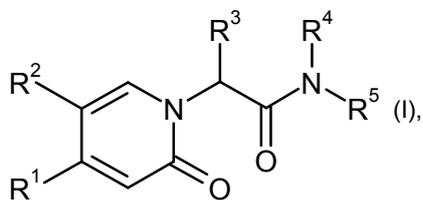
El Rhodigel se suspende en etanol, el compuesto del ejemplo 1 se adiciona a la suspensión. Bajo agitación se realiza la adición del agua. Hasta finalizar el hinchamiento del Rhodigel se agita aprox. 6 h.

#### **Solución o suspensión para la aplicación tópica en el ojo (gotas oftalmológicas):**

Una preparación farmacéutica estéril para la aplicación tópica en el ojo se puede preparar mediante la reconstitución de un polvo liofilizado del compuesto de acuerdo con la invención en solución salina estéril. Como conservante para una solución o suspensión tal son adecuados por ejemplo el cloruro de benzalconio, tiomersal o nitrato de fenilmercurio en un intervalo de concentración del 0,001 hasta el 1 por ciento en peso.

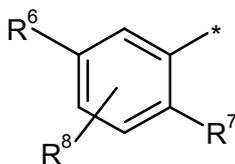
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula



en la que

5 R<sup>1</sup> representa un grupo de la fórmula



en la que \*  
es el punto de unión con el anillo oxipiridina,

10 R<sup>6</sup> representa bromo, cloro, flúor, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi,  
R<sup>7</sup> representa bromo, cloro, flúor, ciano, nitro, hidroxilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi,  
difluorometoxi, trifluorometoxi, etinilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-in-1-ilo o ciclopropilo,  
R<sup>8</sup> representa hidrógeno, cloro o flúor,

R<sup>2</sup> representa cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi,

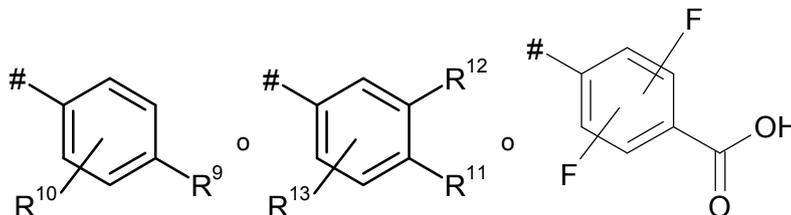
15 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentadeuteroetilo, 3,3,3-trifluor-2-hidroxi-prop-1-ilo, 3,3,3-trifluor-2-metoxi-prop-1-ilo, 3,3,3-trifluor-2-etoxi-prop-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, ciclopropiloxi o ciclobutiloxi,  
pudiendo el alquilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, ciano, hidroxilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, oxo-heterocíclico de 4 a 6 miembros, tio-heterocíclico de 4 a 6 miembros, 1,4-dioxanilo, fenilo y piridilo,

20 en donde el cicloalquilo puede estar sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi y trifluorometoxi,

25 y  
en donde el oxo-heterocíclico y el tio-heterocíclico pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, flúor, metilo, etilo, difluorometilo y trifluorometilo,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula



30 en las que #  
es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

35 R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo o heterocíclico de 5 miembros,  
pudiendo el heterocíclico estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, hidroxilo, tio, sulfanilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-hidroxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo y 2-metoxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,

en donde el metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

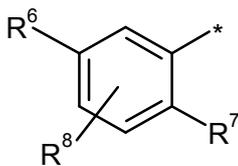
R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclo de 5 miembros, pudiendo el heterociclilo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, cloro, hidroxilo, hidroxycarbonilo, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 2-hidroxycarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo y 2-metoxi-carbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,

R<sup>13</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor, metilo o metoxi,

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

R<sup>1</sup> representa un grupo de fórmula



en la que \*

es el punto de unión con el anillo de oxipiridina,

R<sup>6</sup> representa cloro,

R<sup>7</sup> representa bromo, cloro, ciano, nitro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, etinilo o ciclopropilo,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi,

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, etoxi, 1,1,2,2,2-pentadeuteroetilo o prop-2-in-1-ilo,

pudiendo alquilo C<sub>1</sub> estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, 1,4-dioxanilo, fenilo y piridilo,

en donde ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y oxetanilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo, etilo, metoxi y trifluorometilo,

y

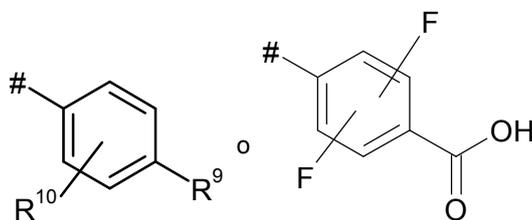
en donde tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piranilo y tetrahidro-2H-tiopiranilo puede estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, metilo y etilo,

y

pudiendo alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, trifluorometilo, metoxi y trifluorometoxi,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula



en las que #

es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

R<sup>9</sup> representa hidroxycarbonilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo o dihidrooxazolilo,

pudiendo oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo y dihidrooxazolilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, hidroxilo, tioxo, sulfanilo, metilo, trifluorometilo y 2-hidroxycarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,

en donde metilo puede estar sustituido con un sustituyente metoxi,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno, cloro, flúor o metilo,

o

R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo o 1H-indazol-5-ilo, pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo y 1H-indazol-5-ilo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, cloro, hidroxicarbonilo, metilo y trifluorometilo,

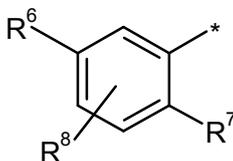
y

pudiendo el anillo de bencilo en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, indol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo y 1H-indazol-5-ilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor y metoxi,

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

### 3. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque

R<sup>1</sup> representa un grupo de la fórmula



en la que \*

es el punto de unión con el anillo de oxopiridina,

R<sup>6</sup> representa cloro,

R<sup>7</sup> representa ciano o difluorometoxi,

R<sup>8</sup> representa hidrógeno,

R<sup>2</sup> representa cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi,

R<sup>3</sup> representa metilo, etilo, n-propilo, 2-metil-prop-1-ilo o n-butilo,

pudiendo metilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por difluorometilo, trifluorometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piranilo, 1,4-dioxanilo, fenilo y piridilo,

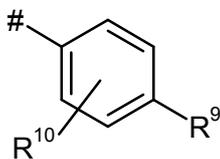
en donde ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo pueden estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por flúor, hidroxilo, metilo, metoxi y trifluorometilo,

y

pudiendo etilo, n-propilo y n-butilo estar sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por flúor, metoxi y trifluorometoxi,

R<sup>4</sup> representa hidrógeno,

R<sup>5</sup> representa un grupo de la fórmula



en la que #

es el punto de unión con el átomo de nitrógeno,

R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo, oxadiazolilo, pirazolilo, triazolilo o tetrazolilo,

pudiendo oxadiazolilo y pirazolilo estar sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo, hidroxilo y trifluorometilo,

y

pudiendo triazolilo estar sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo compuesto por trifluorometilo y 2-hidroxicarbonil-1,1,2,2-tetrafluoroetilo,

R<sup>10</sup> representa hidrógeno o flúor,

o

R<sup>5</sup> representa 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo, 1H-benzimidazol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo o 1H-indazol-

5-ilo,

pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo estar sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo compuesto por oxo y metilo,

y

5 pudiendo el anillo de bencilo en 2,3-dihidro-1H-indazol-6-ilo estar sustituido con un sustituyente flúor,

y

pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 1H-benzimidazol-6-ilo estar sustituido con un sustituyente hidroxicarbonilo,

y

10 pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo estar sustituido con un sustituyente oxo,

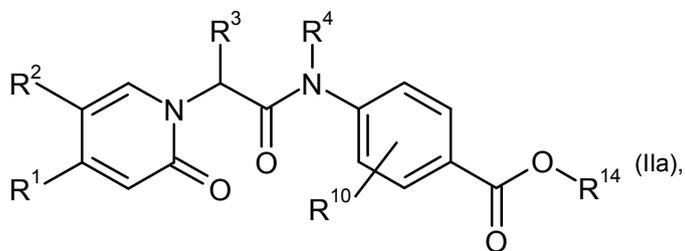
y

pudiendo el heterociclo de 5 miembros en 1H-indazol-5-ilo estar sustituido con un sustituyente cloro,

o una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

15 4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** ya sea

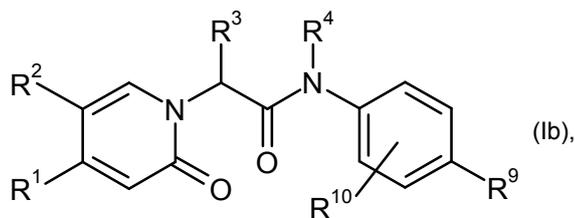
[A] un compuesto de la fórmula



en la que

20 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>10</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y R<sup>14</sup> representa terc-butilo,

se hacen reaccionar con un ácido para dar un compuesto de la fórmula

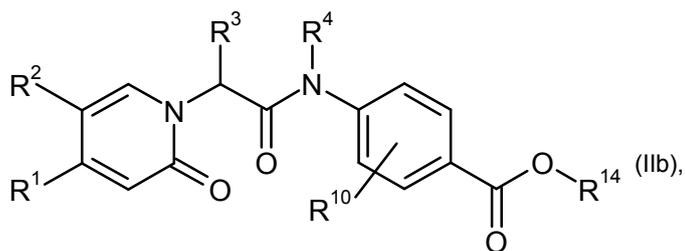


en la que

25 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>10</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo,

o

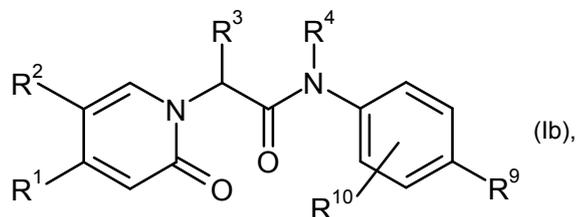
[B] un compuesto de la fórmula



30 en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>10</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y R<sup>14</sup> representa metilo o etilo,

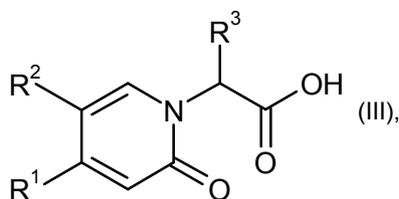
se hacen reaccionar con una base para dar un compuesto de la fórmula



5 en la que

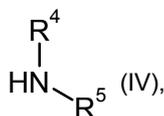
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>10</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y R<sup>9</sup> representa hidroxicarbonilo,

o  
[C] un compuesto de la fórmula



10

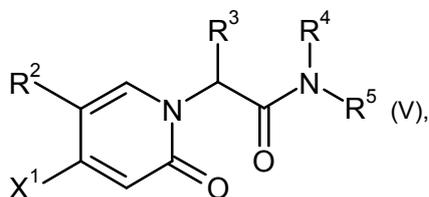
en la que  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1,  
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



15

en la que  
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1,  
en presencia de un reactivo de deshidrogenación para dar un compuesto de la fórmula (I),

o  
[D] un compuesto de la fórmula

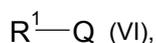


20

en la que

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 1 y X<sup>1</sup> representa cloro, bromo o yodo,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula



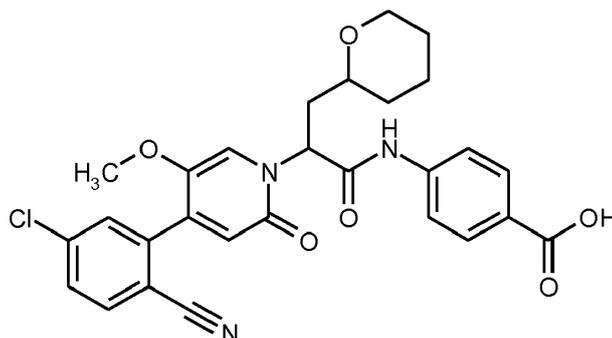
25

en la que

R<sup>1</sup> tiene el significado indicado en la reivindicación 1 y Q representa -B(OH)<sub>2</sub>, un éster de ácido borónico, preferentemente ácido borónico pinacol éster, o -BF<sub>3</sub>-K<sup>+</sup>,

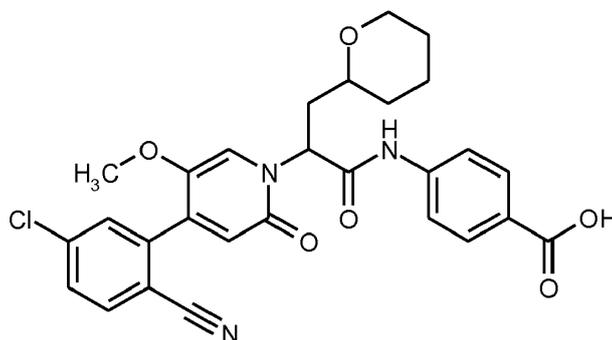
en condiciones de acoplamiento Suzuki para dar un compuesto de la fórmula (I).

5. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
6. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
7. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades trombóticas o tromboembólicas.
8. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades oftalmológicas.
9. Medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 en combinación con un adyuvante inerte, no tóxico y adecuado para uso farmacéutico.
10. Medicamentos de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades trombóticas o tromboembólicas.
11. Medicamentos de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades oftalmológicas.
12. Ácido  $(\{2-[4-(5\text{-cloro-2-cianofenil})-5\text{-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[tetrahydro-2H-piran-2-il]propanoil}\}amino)benzoico$  (mezcla de diastereómeros racémicos) según la reivindicación 1 con la siguiente fórmula



o de una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.

13. Ácido  $(\{2-[4-(5\text{-cloro-2-cianofenil})-5\text{-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il]-3-[tetrahydro-2H-piran-2-il]propanoil}\}amino)benzoico$  (enantiómero 1 del 2º diastereómero) según la reivindicación 1 con la siguiente fórmula



o de una de sus sales, de sus solvatos o de los solvatos de sus sales.