

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 774**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/52** (2006.01)  
**C07D 239/54** (2006.01)  
**C07D 239/56** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/513** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2013** **E 17191307 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019** **EP 3295942**

54 Título: **Combinaciones que comprenden derivados de 5-fenoxi-3H-pirimidin-4-ona y sus usos para la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH**

30 Prioridad:  
**08.10.2012 WO PCT/CN2012/001358**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.07.2020**

73 Titular/es:  
**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)**  
**126 East Lincoln Avenue**  
**Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:  
**ARRINGTON, KENNETH L.;**  
**BURGEY, CHRISTOPHER;**  
**GILFILLAN, ROBERT;**  
**HAN, YONGXIN;**  
**PATEL, MEHUL;**  
**LI, CHUN SING;**  
**LI, YAOZONG;**  
**LUO, YUNFU y**  
**XU, JIAYI**

74 Agente/Representante:  
**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 770 774 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

Combinaciones que comprenden derivados de 5-fenoxi-3H-pirimidin-4-ona y sus usos para la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH

5

**Antecedentes de la invención**

El retrovirus denominado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en particular las cepas conocidas como VIH tipo 1 (VIH-1) y tipo 2 (VIH-2), se han vinculado desde el punto de vista etiológico a la enfermedad inmunosupresora conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los individuos seropositivos para el VIH son inicialmente asintomáticos, pero normalmente desarrollan el complejo relacionado con el SIDA (CRS), seguido del SIDA. Los individuos afectados presentan inmunosupresión grave, lo que los hace altamente susceptibles a infecciones oportunistas debilitantes y, en última instancia, fatales. La replicación del VIH por parte de la célula hospedadora requiere la integración del genoma vírico en el ADN de la célula hospedadora. Dado que el VIH es un retrovirus, el ciclo de replicación del VIH requiere la transcripción del genoma de ARN vírico en ADN a través de una enzima conocida como transcriptasa inversa (RT).

10

15

La transcriptasa inversa tiene tres funciones enzimáticas conocidas: La enzima actúa como una ADN polimerasa ARN dependiente, como una ribonucleasa y como una ADN polimerasa ADN dependiente. En su papel como una ADN polimerasa ARN dependiente, la RT transcribe una copia de ADN monocatenario del ARN vírico. Como una ribonucleasa, la RT destruye el ARN vírico original y libera el ADN que se acaba de producir a partir del ARN original. Y como una ADN polimerasa ADN dependiente, la RT produce una segunda cadena de ADN complementaria, utilizando la primera cadena de ADN como molde. Las dos cadenas forman un ADN bicatenario, el cual se integra en el genoma de la célula hospedadora mediante la enzima integrasa.

20

25

Se sabe que los compuestos que inhiben las funciones enzimáticas de la RT del VIH inhibirán la replicación del VIH en las células infectadas. Estos compuestos son útiles en la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH en los seres humanos. Entre los compuestos aprobados para su uso en el tratamiento de la infección por VIH y el SIDA, están los inhibidores de la RT 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT), 2',3'-didesoxiinosina (ddI), 2',3'-didesoxicidina (ddC), d4T, 3TC, nevirapina, delavirdina, efavirenz, abacavir, emtricitabina y tenofovir.

30

Aunque cada uno de los fármacos anteriores es eficaz en el tratamiento de la infección por VIH y el SIDA, sigue habiendo una necesidad de desarrollar fármacos antivíricos para el VIH que incluyan inhibidores de la RT adicionales. Un problema particular es el desarrollo de cepas mutantes del VIH que sean resistentes a los inhibidores conocidos. El uso de inhibidores de la RT para tratar el SIDA a menudo conduce a virus que son menos sensibles a los inhibidores. Normalmente, esta resistencia es el resultado de mutaciones que se producen en el segmento de la transcriptasa inversa del gen pol. El uso continuado de compuestos antivíricos para prevenir la infección por VIH inevitablemente dará como resultado la aparición de nuevas cepas resistentes del VIH. Por consiguiente, existe una necesidad particular de nuevos inhibidores de la RT que sean eficaces frente a las cepas mutantes del VIH.

35

40

Las referencias siguientes son de interés como antecedentes:

Clemo *et al.*, J. Chem. Soc. 1954, pág. 2693-2702 divulga determinados derivados del sistema 4-oxo-3-(2-piridil)piridocolina y en particular divulga 6-metil-6'-fenoxi-2,2'-metilendipiridina.

45

Sweeney *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chem. Letters 2008, vol. 18, pág. 4348-4351, divulga una serie de triazolonas que se ha descubierto que son inhibidores no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.

El documento WO 2001/034578 divulga determinados azoles sustituidos (incluyendo, por ejemplo, determinados imidazoles y benzimidazoles) que tienen actividad anti *Helicobacter pylori*. En particular, El documento WO '578 divulga 1-[(3-metil-4-fenoxi-2-piridinil)metil]-1H-benzimidazol (véase el Compuesto 91 en la página 40).

50

El documento WO 2004/085406 y el correspondiente documento US 7189718 divulgan determinadas bencil piridazinonas como inhibidores de la transcriptasa inversa.

55

El documento WO 2005/102989 y el correspondiente documento US 7166738 divulgan determinadas N-fenil 2-fenilacetamidas como inhibidores no nucleósido de la transcriptasa inversa.

El documento WO 2006/067587 divulga determinados derivados de biaril éter como moduladores de la enzima transcriptasa inversa.

60

Los documentos WO 2007/045572 y WO 2007/045573, divulgan determinadas 2-(2-fenoxifenil) N-fenil acetamidas como inhibidores no nucleósido de la transcriptasa inversa.

El documento WO 2008/076225 divulga determinados indazoles, benzotriazoles y compuestos bicíclicos relacionados como inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH.

65

El documento WO 2009/067166 divulga determinadas ariloxi-, cicloalquiloxi- y heterociclioxi-piridinas y compuestos relacionados. Los compuestos son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de la infección por VIH. Entre los compuestos divulgados están determinadas 3-(3,5-disustituidas fenoxi)-1-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-ilmethyl)-4-(sustituidas)piridin-2(1H)-onas.

El documento US 2004/0192704 divulga determinadas triazolonas, oxadiazolonas y tiadiazolonas de 5 miembros 3-(fenoxi)bencilo sustituidas. Los compuestos se divulgan como inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósido, útiles para el tratamiento o la profilaxis de las enfermedades mediadas por el VIH.

Los documentos US 2007/0021442 y WO 2007/015812 divulgan determinados compuestos aromáticos. Los compuestos son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH adecuados, por ejemplo, para el tratamiento de la infección por VIH.

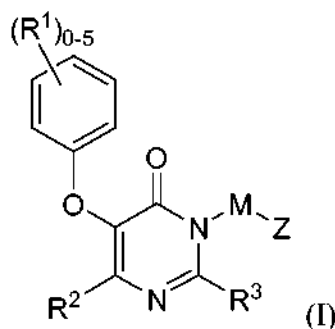
Los documentos WO 2009/067166 y WO2011/120133 divulgan inhibidores no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH.

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una combinación que comprende (i) un derivado de 4-pirimidinona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (ii) uno o más agentes anti-VIH seleccionados entre agentes antivirales para VIH, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos del VIH. La presente invención se refiere además a la combinación para uso en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, la profilaxis de la infección por VIH, el tratamiento de la infección por VIH y la profilaxis, el tratamiento y el retraso del inicio o la progresión del SIDA y/o el CRS.

### Descripción detallada de la invención

Una realización de la invención ("Realización 1") abarca una combinación que comprende (i) un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable y, (ii) uno o más agentes anti-VIH seleccionados entre agentes antivirales para VIH, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos, en la que:

M es CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o C(O)N(R<sup>A</sup>); Z se selecciona entre el grupo que consiste en: piridazina, piridazinona, pirimidina, pirimidinona, pirazina, pirazinona, triazina y triazinona, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, hasta el número máximo permitido por la valencia, seleccionados entre R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>;

cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup> o alquenilo C<sub>2-4</sub> sustituido con CN;

R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) H,
- (2) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (3) haloalquilo C<sub>1-6</sub>,
- (4) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
- (5) O-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup> o S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,

- (6) O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (7) halógeno,  
 (8) CN,  
 (9) NO<sub>2</sub>,  
 5 (10) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (11) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (12) C(O)R<sup>A</sup>,  
 (13) C(O)-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (14) C(O)OR<sup>A</sup>,  
 10 (15) OC(O)R<sup>A</sup>,  
 (16) OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (17) SR<sup>A</sup>,  
 (18) S(O)R<sup>A</sup>,  
 (19) S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,  
 15 (20) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (21) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>,  
 (22) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (23) N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>,  
 (24) N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 20 (25) N(R<sup>A</sup>)C(O)-C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (26) N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>,  
 (27) N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (28) C(O)N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (29) OC(O)N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 25 (30) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (31) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (32) N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (33) N(R<sup>A</sup>)C(O)-C(O)N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (34) CycA,  
 30 (35) -O-CycA,  
 (36) ArilA, o  
 (37) HetA;

35 R<sup>3</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, CN, fluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub> y O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se selecciona independientemente entre:

- (1) H,  
 (2) alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,  
 40 hasta el número máximo permitido por la valencia, seleccionados entre OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>,  
 N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, CycB, ArilB y HetB,  
 (3) haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes, hasta el número  
 45 máximo permitido por la valencia, seleccionados entre OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>,  
 N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>,  
 N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, CycB, ArilB  
 y HetB  
 (4) O-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que la porción de alquilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes,  
 50 hasta el número máximo permitido por la valencia, seleccionados entre OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>,  
 N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, CycB, ArilB  
 y HetB,  
 (5) O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes, hasta el número  
 55 máximo permitido por la valencia, seleccionados entre OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>,  
 N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>,  
 N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, CycB, ArilB  
 y HetB,  
 (6) halógeno,  
 (7) CN,  
 60 (8) NO<sub>2</sub>,  
 (9) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (10) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (11) C(O)R<sup>A</sup>,  
 (12) C(O)-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 65 (13) C(O)OR<sup>A</sup>,  
 (14) OC(O)R<sup>A</sup>,

- (15) OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (16) SR<sup>A</sup>,  
 (17) S(O)R<sup>A</sup>,  
 (18) S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,  
 5 (19) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (20) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>,  
 (21) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (22) N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>,  
 (23) N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 10 (24) N(R<sup>A</sup>)C(O)-C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (25) N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>,  
 (26) N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (27) C(O)N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (28) OC(O)N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 15 (29) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (30) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (31) N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (32) N(R<sup>A</sup>)C(O)-C(O)N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 20 (33) OH,  
 (34) CycB,  
 (35) ArilB,  
 (36) HetB,  
 (37) -J-CycB,  
 (38) -J-ArilB y  
 25 (39) -J-HetB,

o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> en átomos adyacentes, pueden unirse junto con los átomos a los que están unidos para formar un CycC, ArilC o HetC condensado;

- 30 CycA, CycB y CycC son independientemente un carbociclilo que es un sistema de anillo no aromático, saturado o insaturado, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un cicloalqueno C<sub>5-8</sub> o un bicíclico C<sub>7-12</sub>, en el que un anillo está condensado con o puenteado con el otro anillo; en el que el carbociclilo está opcionalmente sustituido con un total de 1 a 6 sustituyentes, en el que:

35 (i) de cero a 6 sustituyentes son cada uno independientemente:

- (1) halógeno,  
 (2) CN,  
 (3) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (4) OH,  
 40 (5) O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (6) haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (7) O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (8) alqueno C<sub>1-6</sub> o  
 (9) alqueno C<sub>1-6</sub> sustituido con CN, y  
 45

(ii) de cero a 2 sustituyentes son cada uno independientemente:

- (1) CycQ,  
 (2) ArilQ,  
 50 (3) HetQ,  
 (4) HetR,  
 (5) J-CycQ,  
 (6) J-ArilQ,  
 (7) J-HetQ,  
 55 (8) J-HetR,  
 (9) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR,  
 (10) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR, o  
 (11) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR;

60 ArilA, ArilB y ArilC son independientemente arilo que está opcionalmente sustituido con un total de 1 a 8 sustituyentes, en la que:

(i) de cero a 8 sustituyentes son cada uno independientemente:

- 65 (1) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (2) haloalquilo C<sub>1-6</sub>, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adicionales cada uno de los

cuales se selecciona independientemente entre OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,

5 (3) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,

(4) alqueno C<sub>2-6</sub>,

10 (5) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,

(6) alquino C<sub>2-6</sub>,

15 (7) alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,

(8) O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

(9) O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,

20 (10) OH,

(11) halógeno,

(12) CN,

(13) NO<sub>2</sub>,

(14) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,

25 (15) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,

(16) C(O)R<sup>A</sup>,

(17) C(O)-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,

(18) C(O)OR<sup>A</sup>,

(19) OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,

30 (20) SR<sup>A</sup>,

(21) S(O)R<sup>A</sup>,

(22) S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,

(23) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,

(24) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>,

35 (25) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,

(26) N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>,

(27) N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,

(28) N(R<sup>A</sup>)C(O)-C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, o

(29) N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, y

40 (ii) de cero a 2 sustituyentes son cada uno independientemente:

(1) CycQ,

(2) ArilQ,

45 (3) HetQ,

(4) HetR,

(5) J-CycQ,

(6) J-ArilQ,

(7) J-HetQ,

50 (8) J-HetR,

(9) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR,

(10) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR, o

(11) alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR;

55 HetA, HetB y HetC son independientemente un heterociclilo o heteroarilo que está opcionalmente sustituido con un total de 1 a 8 sustituyentes, en la que:

(i) de cero a 8 sustituyentes son cada uno independientemente:

60 (1) alquilo C<sub>1-6</sub>,

(2) haloalquilo C<sub>1-6</sub>, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adicionales cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,

65 (3) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,

$C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$  o  $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$ ,

(4) alqueniilo  $C_{2-6}$ ,

5 (5) alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$  o  $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$ ,

(6) alquinilo  $C_{2-6}$ ,

10 (7) alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$  o  $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$ ,

(8) O-alquilo  $C_{1-6}$ ,

15 (9) O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,

(10) OH,

(11) oxo,

(12) halógeno,

(13) CN,

20 (14)  $NO_2$ ,

(15)  $N(R^A)R^B$ ,

(16)  $C(O)N(R^A)R^B$ ,

(17)  $C(O)R^A$ ,

(18) C(O)-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,

25 (19)  $C(O)OR^A$ ,

(20)  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,

(21)  $SR^A$ ,

(22)  $S(O)R^A$ ,

(23)  $S(O)_2R^A$ ,

30 (24)  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,

(25)  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,

(26)  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,

(27)  $N(R^A)C(O)R^B$ ,

(28)  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ ,

35 (29)  $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B$ , o

(30)  $N(R^A)CO_2R^B$ , y

(ii) de cero a 2 sustituyentes son cada uno independientemente:

(1) CycQ,

40 (2) ArilQ,

(3) HetQ,

(4) HetR,

(5) J-CycQ,

45 (6) J-ArilQ,

(7) J-HetQ,

(8) J-HetR,

(9) alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR,

(10) alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR, o

50 (11) alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR;

cada CycQ es independientemente cicloalquilo  $C_{3-8}$  o cicloalqueniilo  $C_{5-8}$ , en el que el cicloalquilo o cicloalqueniilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  u O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

55 cada ArilQ es independientemente fenilo o naftilo, en el que el fenilo o naftilo está opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $SO_2R^A$ ,  $SO_2N(R^A)R^B$  o  $SO_2N(R^A)C(O)R^B$ ;

60 cada HetQ es independientemente un heteroarilo que está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SO_2R^A$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$  o  $N(R^A)CO_2R^B$ ;

65 cada HetR es independientemente un anillo heterocíclico no aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, que contiene al menos un átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, donde cada S se oxida opcionalmente a S(O) o S(O)<sub>2</sub>, y en el que el anillo heterocíclico saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , OH, oxo, O-alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$  o  $SO_2R^A$ ;

cada J es independientemente:

- 5  
10
- (i) O,
  - (ii) S,
  - (iii) S(O),
  - (iv) S(O)<sub>2</sub>,
  - (v) O-alkileno C<sub>1-6</sub>,
  - (vi) S-alkileno C<sub>1-6</sub>,
  - (vii) S(O)-alkileno C<sub>1-6</sub>,
  - (viii) S(O)<sub>2</sub>-alkileno C<sub>1-6</sub>,
  - (ix) N(R<sup>A</sup>), o
  - (x) N(R<sup>A</sup>)-alkileno C<sub>1-6</sub>;

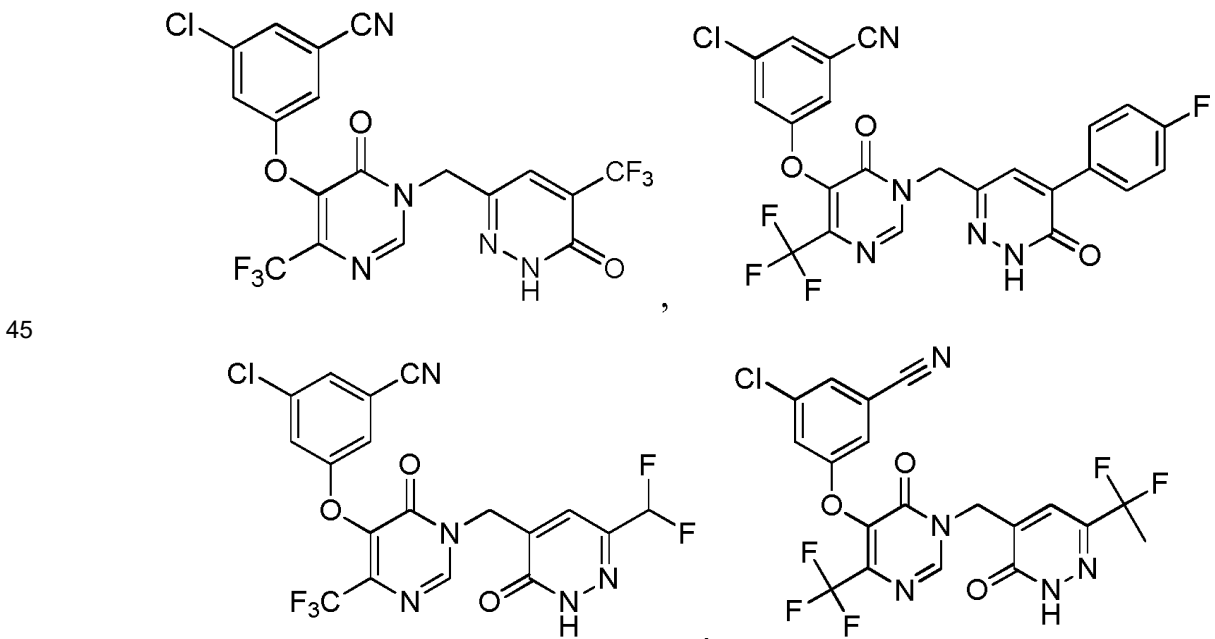
15 cada R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub> están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, hasta el número máximo permitido por la valencia, seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, CN, Alcoxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y fenilo;

20 o como alternativa cada par de R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup>, junto con el nitrógeno al que están ambos unidos, forma un anillo saturado o monoinsaturado de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo además del N al que están unidos R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup>, en el que el heteroátomo adicional se selecciona entre N, O y S; en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)R<sup>A</sup>, C(O)OR<sup>A</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>; y en el que el S en el anillo está opcionalmente en forma de S(O) o S(O)<sub>2</sub>; cada arilo es independientemente (i) fenilo, (ii) un sistema de anillo carbocíclico bicíclico condensado de 9 o 10 miembros en el que al menos un anillo es aromático, o (iii) un sistema de anillo carbocíclico tricíclico condensado de 11 a 14 miembros en el que al menos un anillo es aromático;

25 cada heterociclilo es independientemente (i) un anillo monocíclico saturado o insaturado de 4 a 8 miembros, (ii) un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros, o (iii) un sistema de anillo tricíclico de 10 a 18 miembros, en el que cada anillo en (ii) o (iii) es independiente de, está condensado a, o puentado con el otro anillo o anillos y cada anillo es saturado o insaturado; en el que el anillo monocíclico contiene de 1 a 4 heteroátomos y un equilibrio de átomos de carbono; el sistema de anillo bicíclico o el sistema de anillo tricíclico contiene de 1 a 8 heteroátomos y un equilibrio de átomos de carbono, en el que uno o más de los anillos contienen uno o más de los heteroátomos; en el que los heteroátomos se seleccionan entre N, O y S; y en el que uno cualquiera o más de los heteroátomos de nitrógeno y azufre está opcionalmente oxidado, y uno cualquiera o más de los heteroátomos de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado;

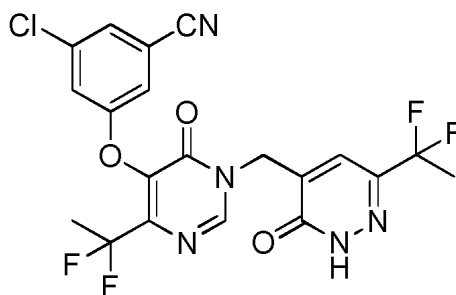
30 cada heteroarilo es independientemente (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un óxido, o (ii) un sistema de anillo condensado heterobícíclico de 9 o 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que uno o ambos de los anillos contienen uno o más de los heteroátomos, al menos un anillo es aromático, cada N está opcionalmente en forma de un óxido y cada S en un anillo que no es aromático, es opcionalmente S(O) o S(O)<sub>2</sub>.

35 En una realización adicional, el compuesto de fórmula I se selecciona entre:





y



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

Los compuestos de Fórmula I anteriores, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH. Los compuestos son útiles para inhibir la transcriptasa inversa del VIH y para inhibir la replicación del VIH *in vitro* e *in vivo*. De forma más particular, los compuestos de Fórmula I inhiben la función polimerasa de la transcriptasa inversa del HIV-1. El análisis de los compuestos representativos de la invención en el ensayo expuesto en el Ejemplo 197 a continuación, ilustra la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad ADN polimerasa ARN dependiente de la transcriptasa inversa del VIH. Los compuestos representativos de la presente invención (véanse, por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1 a 195) también presentan actividad frente a formas del VIH resistentes a fármacos (por ejemplo, cepas mutantes del VHI-1 en las que la transcriptasa inversa tiene una mutación en la lisina 103 → asparragina (K103N) y/o en la tirosina 181 → cisteína (Y181C)).

10

15

La combinación que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es como se ha definido originalmente, en la que el compuesto o su sal está en una forma sustancialmente pura. Como se usa en la presente memoria "sustancialmente puro" significa adecuadamente al menos aproximadamente 60 % en peso, normalmente al menos aproximadamente 70 % en peso, preferiblemente al menos aproximadamente 80 % en peso, más preferiblemente al menos aproximadamente 90 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente 90 % en peso a aproximadamente 99 % en peso), incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 95 % en peso (por ejemplo, de aproximadamente 95 % en peso a aproximadamente 99 % en peso, o de aproximadamente 98 % en peso a 99 % en peso), y lo más preferiblemente al menos aproximadamente 99 % en peso de un producto que contiene un compuesto de Fórmula I o su sal (por ejemplo, el producto aislado de una mezcla de reacción que proporciona el compuesto o sal) consiste en el compuesto o sal. El nivel de pureza de los compuestos y sales puede determinarse usando un método convencional de análisis, tal como cromatografía de capa fina, electroforesis en gel, cromatografía líquida de alto rendimiento y/o espectrometría de masas. Si se emplea más de un método de análisis y los métodos proporcionan diferencias experimentalmente significativas en el nivel de determinada pureza, entonces rige el método que proporciona el nivel más alto de pureza. Un compuesto o sal con una pureza del 100 % es uno que está exento de impurezas detectables según se determina por un método de análisis convencional. Con respecto a un compuesto de la invención que tiene uno o más centros asimétricos y que puede aparecer en forma de mezclas de estereoisómeros, un compuesto sustancialmente puro ser tanto una mezcla sustancialmente pura de los estereoisómeros como un enantiómero o diastereómero individual sustancialmente puro.

20

25

30

35

También se describen profármacos que comprenden combinaciones de los compuestos de Fórmula I. El término "profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto de la fórmula mencionada anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se convierte *in vivo* en el resto activo. Los profármacos de compuestos de Fórmula I pueden exhibir solubilidad, absorción y/o lipofiliidad mejoradas en comparación de los compuestos per se, resultando por tanto una biodisponibilidad y eficacia aumentadas. La conversión *in vivo* del profármaco puede ser el resultado de una reacción química catalizada por enzima, una reacción química metabólica y/o una reacción química espontánea (por ejemplo, solvólisis). Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo hidroxilo, el profármaco puede ser un derivado del grupo hidroxilo, tal como un éster (-OC(O)R), un éster de carbonato (-OC(O)OR), un éster de fosfato (-O-P(=O)(OH)<sub>2</sub>) o un éter (-OR). Otros ejemplos incluyen los siguientes: Cuando el compuesto de Fórmula I contiene un grupo de ácido carboxílico, el profármaco puede ser un éster o una amida y cuando el compuesto de Fórmula I contiene un grupo amino primario u otro nitrógeno adecuado que puede derivatizarse, el profármaco puede ser una amida, carbamato, urea, imina o una base de Mannich. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, Elsevier, 1985; J. J. Hale et al., J. Med. Chem. 2000, vol. 43, pp. 1234-1241; C. S. Larsen y J. Ostergaard, "Design and application of prodrugs" en: Textbook of Drug Design and Discovery, 3ª Edición, editado por C. S. Larsen, 2002, pp. 410-458; y Beaumont et al., Current Drug Metabolism 2003, vol. 4, pp. 461-458;

40

45

50

55

Otras realizaciones de la presente invención incluyen los siguientes:

- (a) Una composición farmacéutica que comprende una combinación, como se define anteriormente y un vehículo

farmacéuticamente aceptable.

(b) Una combinación como se define anteriormente para su uso en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH en un sujeto.

5 (c) Una combinación como se define anteriormente para su uso en la profilaxis o el tratamiento de la infección por VIH (por ejemplo, VIH-1) en un sujeto.

(d) Una combinación como se define anteriormente para su uso en la profilaxis, el tratamiento o el retraso del inicio o la progresión del SIDA en un sujeto.

10 Realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas y los usos expuestos en (a)-(h) anteriores, en el que el compuesto de la presente invención empleado en ellos es un compuesto de una de las realizaciones, aspectos, clases, subclases o características descritos anteriormente. En todas estas realizaciones, etc., el compuesto puede usarse opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

15 Realizaciones adicionales de la presente invención incluyen cada una de las composiciones farmacéuticas y los usos expuestos en los párrafos precedentes, en las que el compuesto de la presente invención o su sal empleado en ellas está substancialmente puro. Con respecto a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o su profármaco, o sal, y un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, uno o más excipientes, se entiende que la expresión "substancialmente puro" es en referencia a un compuesto de Fórmula I o su profármaco o sal, en sí.

20 Aún realizaciones adicionales de la presente invención incluyen las composiciones farmacéuticas y los usos expuestos en (a)-(d) anteriores, en los que el VIH de interés es VIH-1. Por lo tanto, por ejemplo, en la composición farmacéutica (a), el compuesto de Fórmula I se emplea en una cantidad eficaz frente a VIH-1 y el agente anti-VIH-1 es un antivírico para VIH-1 seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la proteasa del VIH-1, inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH-1, inhibidores de la integrasa del VIH-1, inhibidores de la fusión del VIH-1 e inhibidores de la entrada del VIH-1.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado monovalente, de cadena lineal o ramificada, que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" (o "alquilo C<sub>1-C6</sub>") se refiere a cualquiera de los isómeros de hexil alquilo y pentil alquilo, así como a n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e iso-propilo, etilo y metilo. Como ejemplo adicional, "alquilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo.

35 El término "alquenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo alifático monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene un doble enlace carbono-carbono y que tienen un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "alquenilo C<sub>2-6</sub>" (o "alquenilo C<sub>2-C6</sub>") se refiere a todos los isómeros de hexenilo y pentenilo, así como a 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, isobutenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y etenilo (o vinilo). Una clase de alquenos de interés respecto a la invención son alquenos de fórmula -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CH<sub>3</sub>.

40 El término "alquinilo" se refiere a un radical de hidrocarburo alifático monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene un triple enlace carbono-carbono y que tienen un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "alquinilo C<sub>2-6</sub>" (o "alquinilo C<sub>2-C6</sub>") se refiere a todos los isómeros de hexinilo y pentinilo, así como a 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y etinilo.

45 El término "alquilenilo" se refiere a cualquier radical de hidrocarburo alifático divalente de cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "-alquilenilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a cualquiera de los alquilenilos lineales o ramificados de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, y "-alquilenilo C<sub>1-4</sub>" se refiere a cualquiera de los alquilenilos lineales o ramificados de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. A clase de alquilenilos de interés con respecto a la invención es -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>- y las subclases de interés particular incluyen -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-. Otra subclase de interés es un alquilenilo seleccionado entre el grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- y -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

50 El término "cicloalquilo" se refiere a cualquier anillo monocíclico de un alcano que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" (o "cicloalquilo C<sub>3-C8</sub>") se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

55 El término "cicloalquenilo" se refiere a cualquier anillo monocíclico de un alqueno que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "cicloalquenilo C<sub>5-8</sub>" (o "cicloalquenilo C<sub>5-C8</sub>") se refiere a ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

60 El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (denominados alternativamente como fluoro, cloro, bromo y yodo).

65 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se han reemplazado por un halógeno (es decir, F, Cl, Br y/o I). Por lo tanto, por ejemplo, "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" (o "haloalquilo C<sub>1-C6</sub>") se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> como se ha definido anteriormente con uno o más sustituyentes de halógeno. El término "fluoroalquilo" tiene un significado

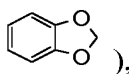
análogo, excepto porque el sustituyente de halógeno está restringido a flúor. Los fluoroalquilos adecuados incluyen la serie  $(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CF}_3$  (es decir, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-n-propilo, etc.). Un fluoroalquilo de interés particular es  $\text{CF}_3$ .

- 5 El término "C(O)" se refiere a carbonilo. Los términos "S(O)<sub>2</sub>" y "SO<sub>2</sub>" se refieren cada uno a sulfonilo. El término "S(O)" se refiere a sulfinilo.

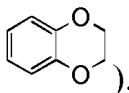
Un asterisco ("\*") en el extremo de un enlace abierto en un grupo químico representa el punto de unión del grupo al resto del compuesto.

- 10 El término "arilo" se refiere a (i) fenilo, (ii) sistemas de anillo carbocíclico bicíclico condensado de 9 o 10 miembros en los que al menos un anillo es aromático, y (iii) sistemas de anillo carbocíclico tricíclico condensado de 11 a 14 miembros en los que al menos un anillo es aromático. Los arilos adecuados incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo (tetralinilo), indenilo, antraceno y fluorenilo. Una clase de arilos de interés con respecto a la invención es fenilo y naftilo. Un arilo de interés particular es fenilo.

- 15 El término "heteroarilo" se refiere a (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que cada N está opcionalmente en forma de un óxido, (ii) un sistema de anillo condensado bicíclico de 9 o 10 miembros, en el que el sistema de anillo condensado de (ii) contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en el que cada anillo en el sistema de anillo condensado contiene cero, uno o más de un heteroátomo, al menos un anillo es aromático, cada N está opcionalmente en forma de un óxido y cada S en un anillo que no es aromático, es opcionalmente S(O) o S(O)<sub>2</sub>. Los anillos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros adecuados incluyen, por ejemplo, piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolil triazolilo (es decir, 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo), tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo (es decir, el 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- (furanilo) o 1,3,4-isómero), oxatriazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo. Los sistemas de anillo condensado heterobicíclicos de 9 y 10 miembros adecuados incluyen, por ejemplo, benzofuranilo, indolilo, indazolilo, naftiridinilo, isobenzofuranilo, benzopiperidinilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, cromenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, isoindolilo, benzodioxolilo (por ejemplo, benzo-1,3-dioxolilo:



- 35 benzopiperidinilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, cromanilo, isocromanilo, benzotienilo, benzofuranilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotriazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indazolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo y 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxinilo (es decir,



- 40 Los ejemplos de anillos heterocíclicos saturados de 4 a 7 miembros dentro del alcance de esta invención incluyen, por ejemplo, azetidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiazolidino, isotiazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, pirrolidino, imidazolidino, piperazino, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, pirazolidino, hexahidropirimidinilo, tiazinanilo, tiazepanilo, azepanilo, diazepanilo, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo y dioxanilo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos no aromáticos, insaturados, de 4 a 7 miembros dentro del alcance de esta invención incluyen anillos heterocíclicos monoinsaturados que corresponden a los anillos heterocíclicos saturados listados en la frase anterior, en los que un enlace sencillo está reemplazado por un doble enlace (por ejemplo, un enlace simple carbono-carbono está reemplazado por un doble enlace carbono-carbono).

- 50 Se entiende que los anillos específicos y los sistemas de anillo adecuados para su uso en la presente invención no se limitan a los listados en los párrafos anteriores. Estos anillos y sistemas de anillos son meramente representativos.

- 55 A menos que se indique expresamente lo contrario en un contexto particular, cualquiera de los diversos anillos cíclicos y sistemas de anillo descritos en el presente documento puede estar unido al resto del compuesto en cualquier átomo del anillo (es decir, cualquier átomo de carbono o cualquier heteroátomo) con la condición de que la unión esté químicamente permitida y dé como resultado un compuesto estable.

- 60 A no ser que se indique expresamente otra cosa, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos. Por ejemplo, un anillo heteroaromático descrito como que contienen de "1 a 4 heteroátomos" significa que el anillo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. También debe entenderse que cualquier intervalo citado en el presente documento incluyen dentro de su alcance todos los subintervalos dentro de dicho intervalo. Por lo tanto, por ejemplo, un anillo heterocíclico descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" se pretende que incluya como

- aspectos del mismo, anillos heterocíclicos que contiene de 2 a 4 heteroátomos, 3 o 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, 2 o 3 heteroátomos, 1 o 2 heteroátomos, 1 heteroátomo, 2 heteroátomos, 3 heteroátomos y 4 heteroátomos. Como otro ejemplo, un arilo o heteroarilo descrito como opcionalmente sustituido con "de 1 a 6 sustituyentes" pretende incluir como aspectos del mismo, un arilo o heteroarilo sustituido con 1 a 6 sustituyentes, de 2 a 6 sustituyentes, de 3 a 6 sustituyentes, de 4 a 6 sustituyentes, de 5 a 6 sustituyentes, 6 sustituyentes, de 1 a 5 sustituyentes, de 2 a 5 sustituyentes, de 3 a 5 sustituyentes, de 4 a 5 sustituyentes, 5 sustituyentes, de 1 a 4 sustituyentes, de 2 a 4 sustituyentes, de 3 a 4 sustituyentes, 4 sustituyentes, de 1 a 3 sustituyentes, de 2 a 3 sustituyentes, 3 sustituyentes, de 1 a 2 sustituyentes, 2 sustituyentes y 1 sustituyente.
- 10 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R<sup>A</sup> o R<sup>B</sup>) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I o en cualquier otra fórmula que representa y describe compuestos de la presente invención, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los otros casos. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente se permiten si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.
- 15 A menos que se indique expresamente lo contrario, la sustitución con un sustituyente nombrado se permite en cualquier átomo en un anillo (por ejemplo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo), con la condición de que dicha sustitución esté permitida químicamente y dé como resultado un compuesto estable.
- Como se reconocería por un experto en la técnica, determinados compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. Todas las formas tautoméricas de estos compuestos, tanto aisladas individualmente como en mezclas, están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, en casos donde un sustituyente oxo (=O) esté permitido en un anillo heteroaromático y sea posible tautomerismo ceto-enol, se entiende que el sustituyente puede estar presente, de hecho, total o parcialmente, en la forma hidroxilo.
- 20 Un compuesto "estable" es un compuesto que puede prepararse y aislarse y cuya estructura y propiedades permanecen o puede hacerse que permanezcan esencialmente sin cambios durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los propósitos descritos en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto). Los compuestos de la presente invención se limitan a compuestos estables abarcados por la Fórmula I.
- 30 Como resultado de la selección de sustituyentes y patrones de sustituyentes, determinados compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y pueden aparecer en forma de mezclas de estereoisómeros o como diastereómeros o enantiómeros individuales. Todas las formas isoméricas de estos compuestos, tanto individualmente como en mezclas, están dentro del alcance de la presente invención.
- 35 Los átomos en un compuesto de Fórmula I pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Se entiende que la presente invención incluye todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la Fórmula I genérica. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (<sup>1</sup>H) y deuterio (<sup>2</sup>H). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede dar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tal como una mayor semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para caracterizar muestras biológicas. Los compuestos de Fórmula I genérica enriquecidos isotópicamente se pueden preparar sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas de los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y compuestos intermedios adecuados isotópicamente enriquecidos.
- 40 Los compuestos pueden administrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que posee la eficacia del compuesto parental y que no es biológicamente o de otro modo no deseada (por ejemplo, no es tóxica o de otro modo nociva para el receptor de la misma). Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto de la presente invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético o ácido benzoico. Cuando los compuestos empleados en la presente invención portan un resto ácido (por ejemplo, -COOH o un grupo fenólico), las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio o magnesio), y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como sales de amonio cuaternario. Además, en el caso de que esté presente un grupo ácido (-COOH) o alcohol, se pueden usar ésteres farmacéuticamente aceptables para modificar las características de solubilidad o hidrólisis del compuesto.
- 50 El término "administración" y variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de Fórmula I, significa proporcionar el compuesto o un profármaco del compuesto al individuo que necesita el tratamiento o la profilaxis. Cuando un compuesto o un profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más agentes activos distintos (por ejemplo, agentes antiviricos útiles para el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH o SIDA), se entiende que "administración" y sus variantes incluyen cada uno la
- 60
- 65

provisión del compuesto o profármaco y otros agentes al mismo tiempo o en momentos distintos. Cuando los agentes de una combinación se administran al mismo tiempo, pueden administrarse juntos en una composición única o pueden administrarse por separado.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprenda los ingredientes especificados, así como cualquier producto que sea el resultado de la combinación de los ingredientes especificados.

10 Los ingredientes adecuados para la inclusión en una composición farmacéutica son ingredientes farmacéuticamente aceptables, lo que significa que los ingredientes deben ser compatibles entre sí y no nocivos para el receptor de la misma.

15 El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, muy preferentemente a un ser humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimentación.

20 La expresión "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico. En una realización, la cantidad eficaz es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para el alivio de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. En otra realización, la cantidad eficaz es una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección que se está previniendo. La expresión también incluye en el presente documento la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir la transcriptasa inversa del VIH (las cepas de tipo silvestre y/o mutante del mismo) y, de este modo, producir la respuesta que se busca (es decir, una "cantidad eficaz de inhibición"). Cuando el compuesto activo (es decir, el principio activo) se administra como la sal, las referencias a la cantidad de principio activo son a la forma libre (es decir, la forma no salina) del compuesto.

30 En el método de la presente invención (es decir, la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH, el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, o el tratamiento, la profilaxis de, o el retraso del inicio del SIDA), los compuestos de Fórmula I, opcionalmente en la forma de una sal o un profármaco, se pueden administrar por cualquier medio que produzca el contacto del agente activo con el sitio de acción del agente. Se pueden administrar por cualquier medio convencional disponible para su uso junto con productos farmacéuticos, como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Pueden administrarse solos, pero, normalmente, se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración escogida y en la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, parenteral (incluyendo inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, inyección intraesternal o técnicas de infusión), mediante pulverizador para inhalación, o por vía rectal, en forma de una dosificación unitaria de una composición farmacéutica que contiene una cantidad eficaz del compuesto y vehículos soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. Las preparaciones líquidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, suspensiones, jarabes, elixires y similares) se pueden preparar de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y pueden emplear cualquiera de los medios habituales, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares. Las preparaciones sólidas adecuadas para la administración oral (por ejemplo, polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos) pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y pueden emplear excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las composiciones parenterales pueden prepararse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia y emplean normalmente agua estéril como vehículo y, opcionalmente, otros ingredientes, tales como auxiliares de la solubilidad. Las soluciones inyectables se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, en el que el vehículo comprende una solución salina, una solución de glucosa o una solución que contiene una mezcla de solución salina y glucosa. Una descripción adicional de los métodos adecuados para su uso en la preparación de composiciones farmacéuticas para su uso en la presente invención y de ingredientes adecuados para su uso en dichas composiciones, se proporciona en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, editado por A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990 y en Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

55 Las formulaciones de los compuestos descritos por la Fórmula I, que dan como resultado la supersaturación de fármaco y/o la disolución rápida, pueden utilizarse para facilitar la absorción oral del fármaco. Las estrategias de formulación para provocar la supersaturación de fármaco y/o la disolución rápida incluyen, pero sin limitación, sistemas de nanopartículas, sistemas amorfos, soluciones sólidas, dispersiones sólidas y sistemas lipídicos. Tales estrategias de formulación y las técnicas para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, las dispersiones sólidas pueden prepararse utilizando excipientes y procedimientos como se describe en las revisiones (por ejemplo, A.T.M. Serajuddin, J Pharm Sci, 88:10, págs. 1058-1066 (1999)). Los sistemas nanoparticulados basados en rozamiento y síntesis directa, también se han descrito en revisiones tales como Wu *et al.* (F. Kesisoglou, S. Panmai, Y. Wu, Advanced Drug Delivery Reviews, 59:7 pág. 631-644 (2007)).

65 Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse por vía oral, en un intervalo de dosificación de 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal de mamífero (por ejemplo, ser humano) por día, en una dosis única o en dosis divididas. Un intervalo de dosificación es de 0,01 a 500 mg/kg de peso corporal al día por vía oral, en una única dosis o en dosis

divididas. Otro intervalo de dosificación es de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal al día por vía oral, en una única dosis o en dosis divididas. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos o cápsulas que contienen de 1,0 a 500 miligramos del principio activo, en particular 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 y 500 miligramos del principio activo, para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. El nivel de dosis y la frecuencia de la dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular, y el hospedador que se somete a terapia. Los compuestos de la pueden administrarse en una dosis única, una vez al día o de forma menos frecuente.

Como se indicó anteriormente, la presente invención también se refiere al uso de una combinación que comprende un compuesto de Fórmula I con uno o más agentes anti-VIH. Un "agente anti-VIH" es cualquier agente que sea directa o indirectamente eficaz en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH u otra enzima requerida para la replicación o infección del VIH, el tratamiento o la profilaxis de la infección por VIH, y/o el tratamiento, la profilaxis o el retraso en la aparición o progresión del SIDA. Normalmente, el uno o más agentes anti-VIH es un antiviral seleccionado entre inhibidores de proteasa de VIH, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH nucleósidos, inhibidores de transcriptasa inversa de VIH no nucleósidos, inhibidores de integrasa de VIH, inhibidores de fusión de VIH e inhibidores de entrada de VIH. Se entiende que un agente anti-VIH es eficaz para tratar, prevenir o retrasar la aparición o progresión de la infección por VIH o SIDA y / o enfermedades o afecciones que surgen de la misma o están asociadas con ella. Por ejemplo, las combinaciones de esta invención pueden administrarse eficazmente, ya sea en períodos de preexposición y / o postexposición. Las combinaciones comprenden cantidades de uno o más agentes anti-VIH seleccionados de agentes antivirales del VIH, inmunomoduladores, antiinfecciosos o vacunas útiles para tratar la infección por VIH o el SIDA. Los antivirales de VIH adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los enumerados en la Tabla A como sigue a continuación:

Tabla A Agentes antivirales para tratar la infección por VIH o SIDA

Nombre	Tipo
abacavir, ABC, Ziagen®	nRTI
abacavir + lamivudina, Epzicom®	nRTI
abacavir + lamivudina + zidovudina, Trizivir®	nRTI
amprenavir, Agenerase®	PI
atazanavir, Reyataz®	PI
AZT, zidovudina, azidotimidina, Retrovir®	nRTI
Capravirina	nnRTI
darunavir, Prezista®	PI
ddC, zalcitabina, didesoxicidina, Hivid®	nRTI
ddl, didanosina, didesoxiinosina, Videx®	nRTI
ddl (recubrimiento entérico), Videx EC®	nRTI
delavirdina, DLV, Rescriptor®	nnRTI
efavirenz, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
efavirenz + emtricitabina + tenofovir DF, Atripla®	nnRTI + nRTI
EFdA (4'-etnil-2-fluoro-2'-deoxiadenosina)	nRTI
emtricitabina, FTC, Emtriva®	nRTI
emtricitabina + tenofovir DF, Truvada®	nRTI
emvirina, Coactinon®	nnRTI
enfuvirtida, Fuzeon®	FI
etravirina, TMC-125	nnRTI
fosamprenavir de calcio, Lexiva®	PI
indinavir, Crixivan®	PI
lamivudina, 3TC, Epivir®	nRTI
lamivudina + zidovudina, Combivir®	nRTI
lopinavir	PI
lopinavir + ritonavir, Kaletra®	PI

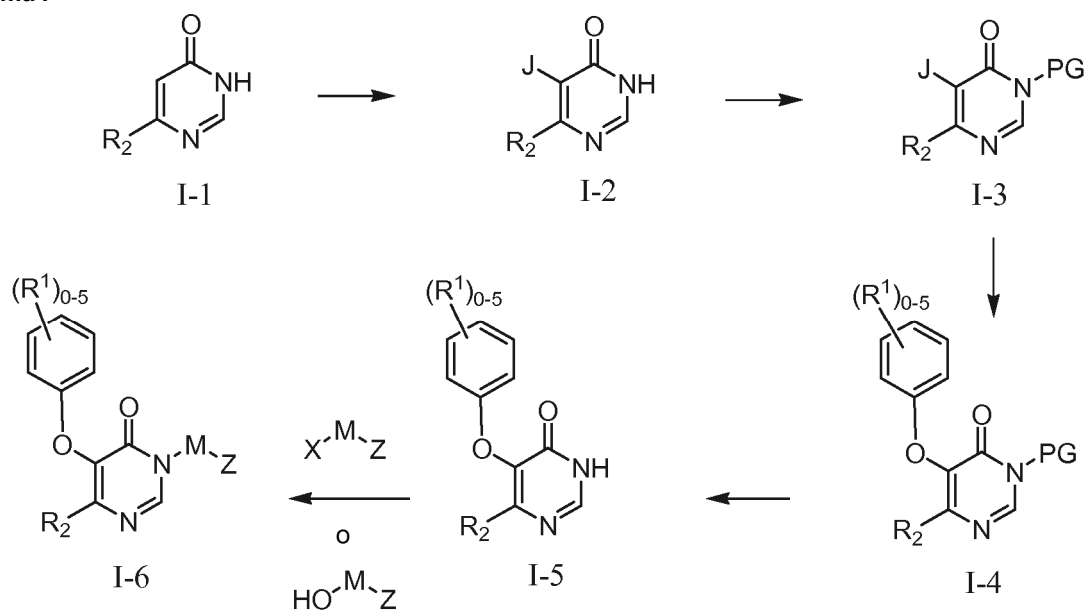
(continuación)

Nombre	Tipo
maraviroc, Selzentry®	EI
nelfinavir, Viracept®	PI
nevirapina, NVP, Viramune®	nnRTI
PPL-IOO (también conocido como PL-462) (Ambrilia)	PI
raltegravir, MK-0518, Isentress™	InI
ritonavir, Norvir®	PI
saquinavir, Invirase®, Fortovase®	PI
Estavudina, d4T, didehidrodeoxitimidina, Zerit®	nRTI
tenofovir DF (DF = fumarato de disoproxilo), TDF, Viread®	nRTI
Tenofovir, hexadeciloxipropilo (CMX-157)	nRTI
tipranavir, Aptivus®	PI

EI = inhibidor de entrada; FI = inhibidor de fusión; InI = inhibidor de integrasa; PI = inhibidor de proteasa; nRTI = nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa; nnRTI = inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido. Algunos de los fármacos enumerados en la tabla se usan en forma de sal; por ejemplo, sulfato de abacavir, mesilato de delavirdina, sulfato de indinavir, sulfato de atazanavir, mesilato de nelfinavir, mesilato de saquinavir.

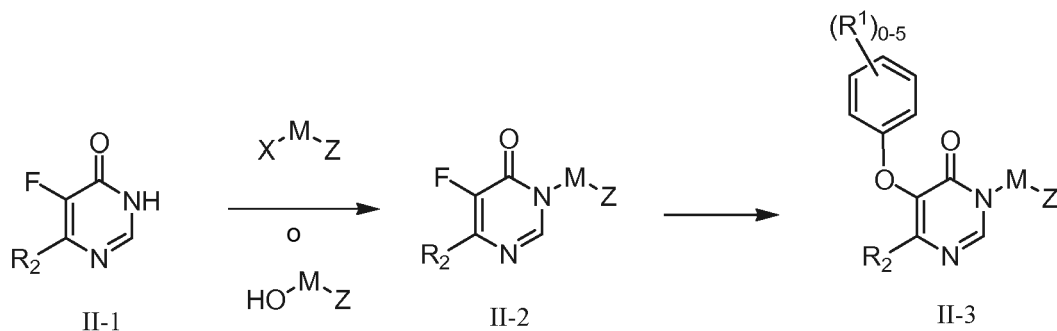
- 5 Los compuestos de esta invención con agentes anti-VIH pueden incluir en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento o profilaxis del SIDA. Los agentes antivirales del VIH y otros agentes se emplearán normalmente en estas combinaciones en sus intervalos y regímenes de dosificación convencionales como se informa en la técnica, que incluyen, por ejemplo, las dosis descritas en las ediciones de la Physicians' Desk Reference, como la 63ª edición (2009) y ediciones anteriores. Los intervalos de dosificación para un compuesto de la invención en estas combinaciones pueden ser los mismos que los establecidos anteriormente.
- 10 Los compuestos de las combinaciones de la invención también son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de exploración para compuestos antivíricos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles para aislar mutantes de enzimas, que son excelentes herramientas de exploración de compuestos antivíricos más potentes. Además, los compuestos de la presente invención son útiles para establecer y determinar el sitio de unión de otros antivíricos a la transcriptasa inversa del VIH, por ejemplo, por inhibición competitiva.
- 15 Los compuestos de las combinaciones de la invención pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica de química orgánica. Véase, por ejemplo, J. March, 'Advanced Organic Chemistry' 6ª edición, John Wiley and Sons. Durante las secuencias de síntesis puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas. Esto se consigue por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritas en T.W. Greene y P.G.M. Wutts 'Protective Groups in Organic Synthesis' 4ª edición, John Wiley and Sons. Los grupos protectores se retiran opcionalmente en una etapa posterior conveniente usando métodos bien conocidos en la técnica.
- 20 Los compuestos de las combinaciones de la presente invención pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales fácilmente disponibles. En estas reacciones, también es posible usar variantes que sean conocidas por los expertos en la técnica, pero no se mencionan con mayor detalle. Además, otros procedimientos para preparar compuestos de la presente invención pueden ser fácilmente evidentes para el experto en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todas las variables son como se han definido anteriormente.
- 25 El Esquema I representa un método para preparar compuestos de Fórmula I en el que una pirimidinona sustituida I-1 se halogena para dar I-2, en el que J es un halógeno, normalmente bromo o cloro. La pirimidinona puede protegerse, con por ejemplo un grupo 4-metoxibencilo, para dar I-3, en el que PG es el grupo protector. I-3 puede convertirse en I-4 mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila ( $S_NAr$ ) usando un fenol adecuado y una base apropiada, tal como carbonato potásico. La retirada del grupo protector proporciona I-5, que puede alquilarse para dar el I-6 deseado con una base adecuada y un agente de alquilación X-M-Z, en el que X es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, yodo, mesilo o tosilo, y M es normalmente  $CH_2$ . Como alternativa, esta transformación puede realizarse en condiciones de Mitsunobu con un alcohol adecuado HO-M-Z, donde M es normalmente  $CH_2$ .
- 30
- 35
- 40

## Esquema I



- El Esquema II ilustra otro método para preparar compuestos de Fórmula I. La pirimidinona fluorada II-1 puede prepararse usando una metodología conocida (véase Organic Process Research & Development, 2001,5, 28-36 y Tetrahedron Letters, Vol. 30, N.º 45, pp 6113-6116, 1989) y puede alquilarse para dar II-2 mediante una reacción de sustitución nucleófila con un agente de alquilación X-M-Z, en el que X es un grupo saliente, tal como cloro, bromo, yodo, mesilo o tosilo, y M es normalmente CH<sub>2</sub>. En analogía con el Esquema I, esta transformación también puede conseguirse mediante una reacción de Mitsunobu con un alcohol adecuado HO-M-Z, en el que M es normalmente CH<sub>2</sub>. II-2 puede convertirse en el II-3 deseado mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila (S<sub>N</sub>Ar) usando un fenol adecuado y una base apropiada, por ejemplo carbonato potásico.

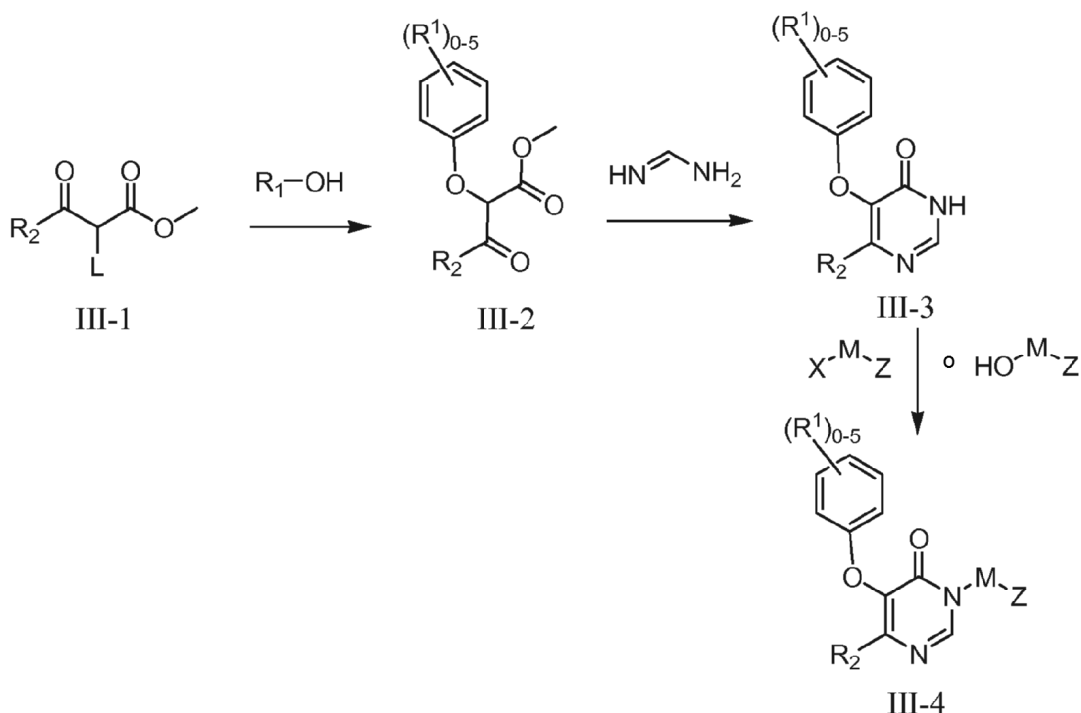
## Esquema II



- El Esquema III representa otro método para preparar compuestos de Fórmula I a partir del β-cetoéster III-1 disponible en el mercado, en el que L es un halógeno, normalmente bromo o cloro. III-1 puede convertirse mediante una reacción de sustitución nucleófila con un fenol adecuado en presencia de una base, tal como carbonato potásico, para dar III-2. La condensación de III-2 con formamidina a temperatura elevada proporciona la pirimidinona III-3, que puede convertirse en los compuestos de la presente invención usando metodología de alquilación convencional o de Mitsunobu, como se describe en el Esquema I.

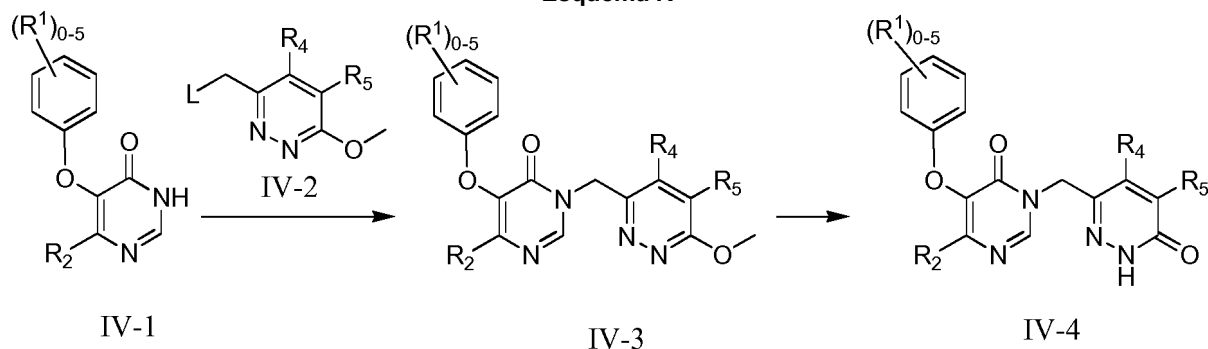


## Esquema III



- El Esquema IV representa otro método para preparar compuestos de Fórmula I en la que IV-1 puede alquilarse con un agente de alquilación IV-2 adecuado, en el que L es un grupo saliente adecuado, por ejemplo cloro, bromo, yodo, mesilo o tosilo, en presencia de una base, tal como carbonato potásico o *N,N*-diisopropiletilamina o, en el que L es hidroxilo, mediante una reacción de Mitsunobu para proporcionar un intermedio protegido con metilo IV-3. La retirada del grupo protector de metilo, usando por ejemplo TMSCl y KI, da el IV-4 deseado. La metodología representada en el Esquema IV no se limita a la preparación de compuestos de Fórmula I en la que Z es una piridazinona, sino que también pueden usarse variaciones directas para preparar ejemplos en los que Z es un heterociclo alternativo como se ha definido anteriormente.

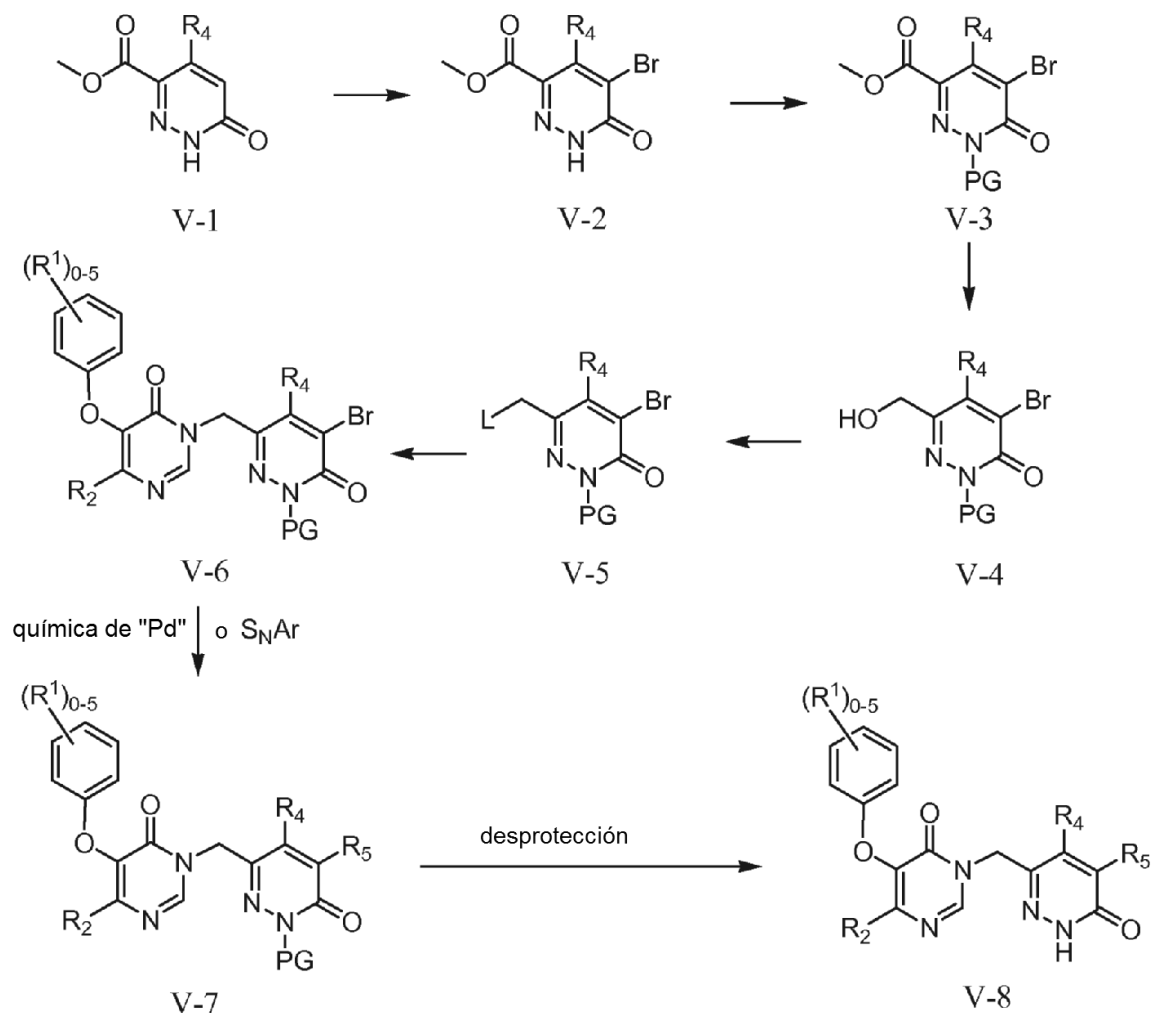
## Esquema IV



- En el Esquema V, se muestra otro método para preparar compuestos de Fórmula I, en la que Z es una piridazinona sustituida. El éster V-1 puede bromarse en condiciones convencionales para dar V-2, que puede protegerse, con por ejemplo un grupo 4-metoxibencilo, para dar V-3, en el que PG es el grupo protector. La reducción del éster usando un agente reductor, tal como borohidruro sódico o hidruro de litio y aluminio proporciona el alcohol V-4, que puede usarse directamente para dar V-6 mediante una reacción de Mitsunobu. Como alternativa, V-4 puede convertirse en V-5, en el que L es un grupo saliente adecuado, tal como cloro, bromo, mesilo o tosilo, y V-5 puede usarse para alquilar I-5 en condiciones básicas para proporcionar el intermedio clave V-6, que puede usarse para proporcionar diversos compuestos de interés. Por ejemplo, la bromopiridazinona V-6 puede convertirse en V-7, en el que  $R_5$  es arilo o heteroarilo mediante una transformación catalizada por paladio, tal como una reacción de Suzuki con un ácido o éster aril o heteroaril borónico adecuado, o un acoplamiento de Stille con un derivado de aril o heteroaril estannano adecuado. La bromopiridazinona V-6 también puede someterse a otras diversas reacciones catalizadas por paladio y transformaciones que incluyen cianación con  $ZnCN_2$ , carbonilación con CO y un alcohol, tal como metanol, aminación de Buchwald y reacción de Heck para dar V-7 en el que  $R_5$  es un sustituyente de ciano, amina, éster o

alqueno, respectivamente. La bromopiridazinona V-6 también puede convertirse en V-7 mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila ( $S_NAr$ ) con un nucleófilo adecuado, incluyendo, por ejemplo, tiol, alcohol, amina o heteroarilo, tal como pirazol o triazol, en presencia de una base adecuada. Finalmente, V-7 puede desprotegerse para dar el V-8 deseado.

5

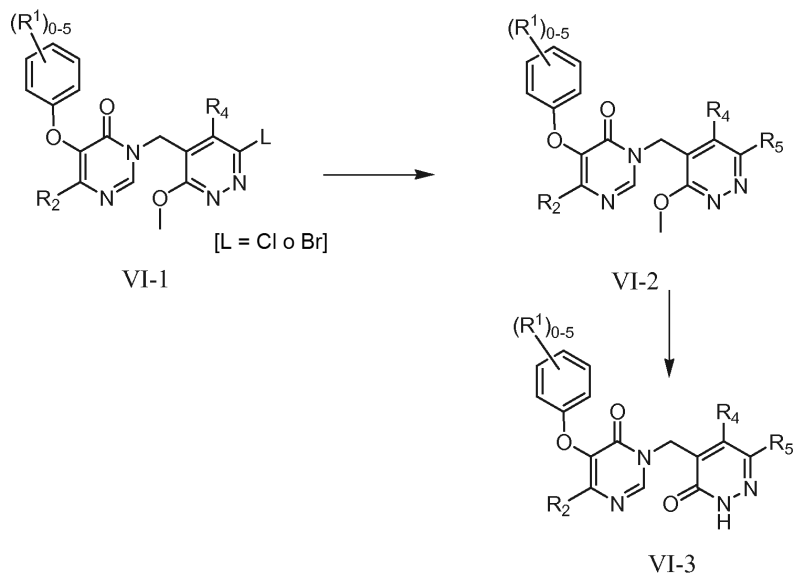
**Esquema V**

El Esquema VI ilustra un método para preparar compuestos de Fórmula I, en la que Z es un isómero de las piridazinonas descritas en el Esquema V. El intermedio de piridazinona halogenado VI-1 puede convertirse en VI-2 usando una metodología similar a la descrita en el Esquema V. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención en los que R<sub>5</sub> es arilo o heteroarilo pueden obtenerse mediante una reacción de Suzuki con un ácido o éster aril o heteroaril borónico adecuado o mediante un acoplamiento de Stille con un aril o heteroaril estannano adecuado, en presencia de un catalizador de paladio adecuado. La halopiridazinona VI-1 también puede someterse a otras diversas reacciones catalizadas por paladio y transformaciones que incluyen cianación con ZnCN<sub>2</sub>, carbonilación con CO y un alcohol, tal como metanol, aminación de Buchwald y reacción de Heck para dar VI-3 en el que R<sub>5</sub> es un sustituyente de ciano, amina, éster o alqueno, respectivamente. La desprotección, con, por ejemplo, TMSCI y KI, puede proporcionar el producto deseado VI-3.

10

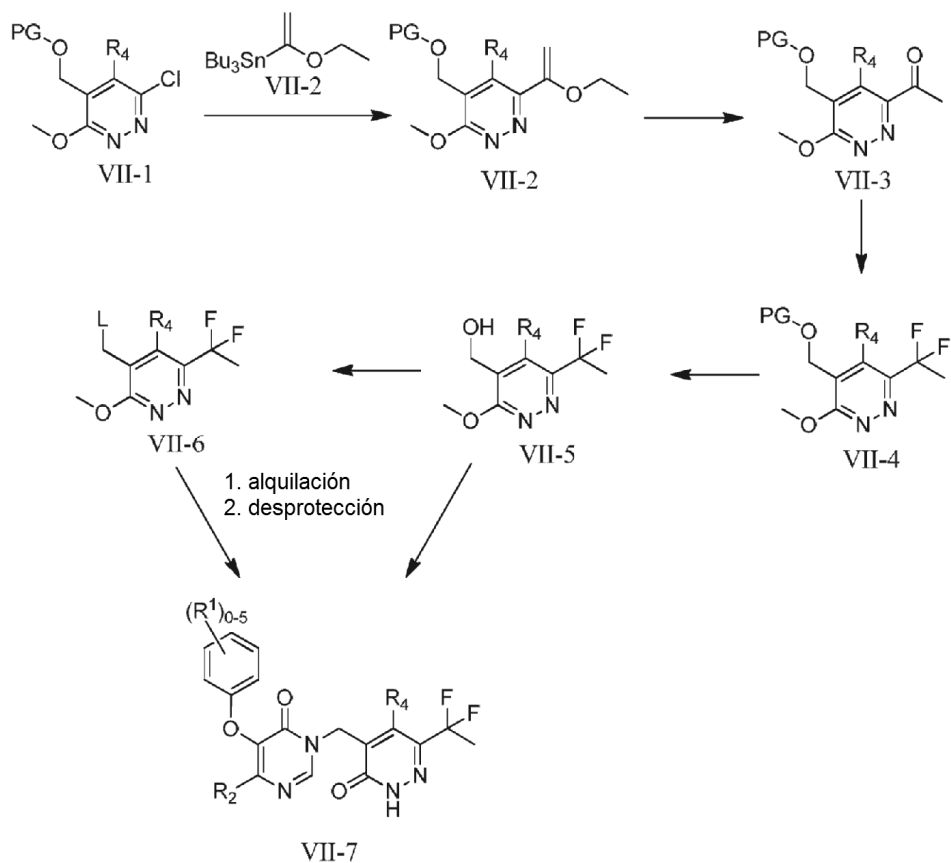
15

Esquema VI



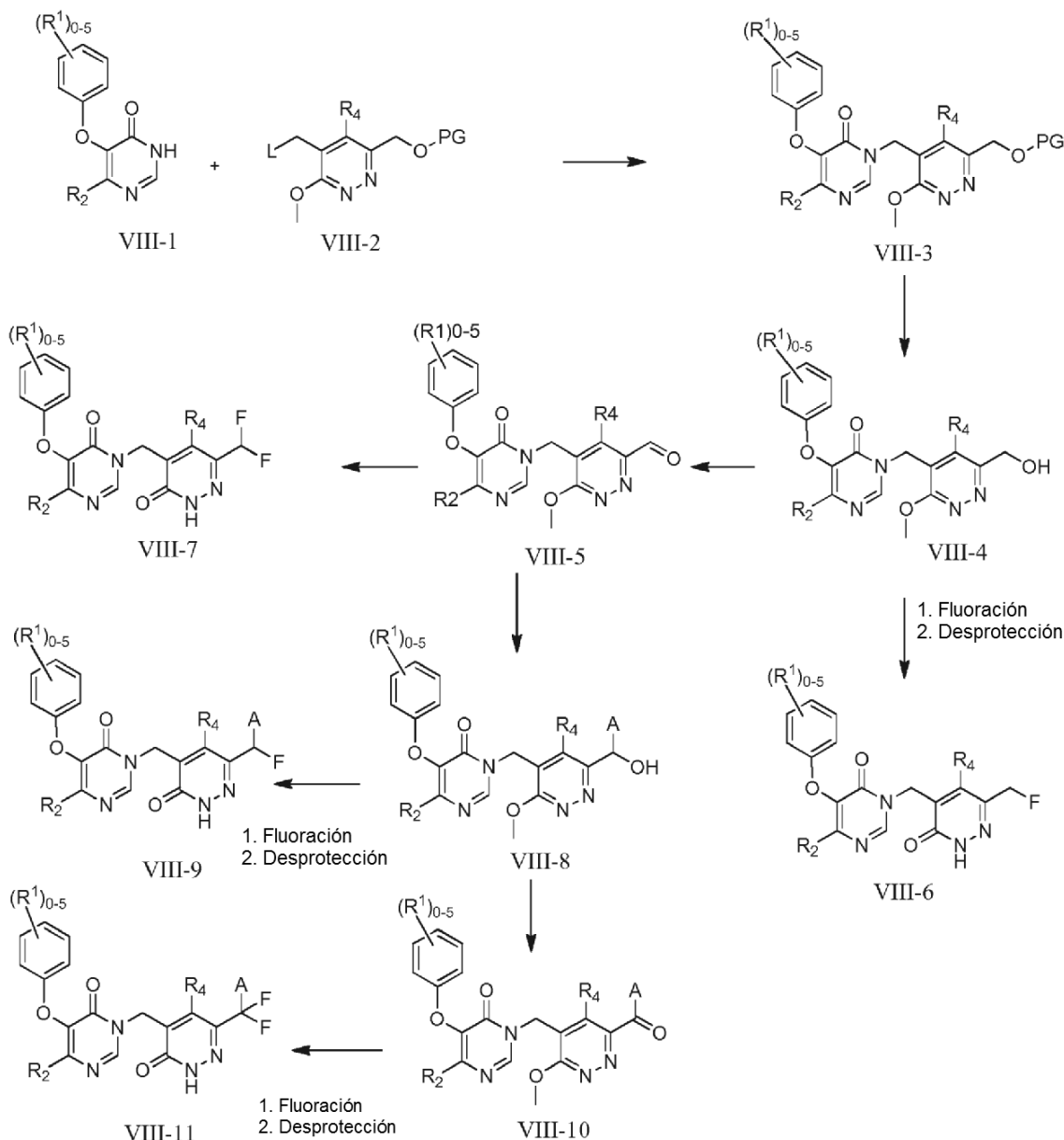
El Esquema VII ilustra un método para preparar compuestos de Fórmula I que portan un sustituyente de difluoroalquilo. La cetona adecuadamente protegida VII-3 puede prepararse a partir de VII-1 mediante un acoplamiento de Stille, seguido de hidrólisis de VII-2. VII-3 puede fluorarse con un agente de fluoración, tal como DAST para dar el derivado de difluoroetil VII-4. El grupo protector PG puede retirarse para dar el alcohol VII-5 que puede convertirse en el VII-7 deseado mediante una reacción de Mitsunobu con una pirimidinona adecuada (I-5), seguido de retirada del grupo protector de metilo. Como alternativa, VII-5 puede convertirse en VII-6, en el que L es un buen grupo saliente, tal como halo, mesilo o tosilo. VII-6 puede usarse para alquilar I-5 en presencia de una base adecuada para proporcionar, después de desprotección, VII-7.

Esquema VII



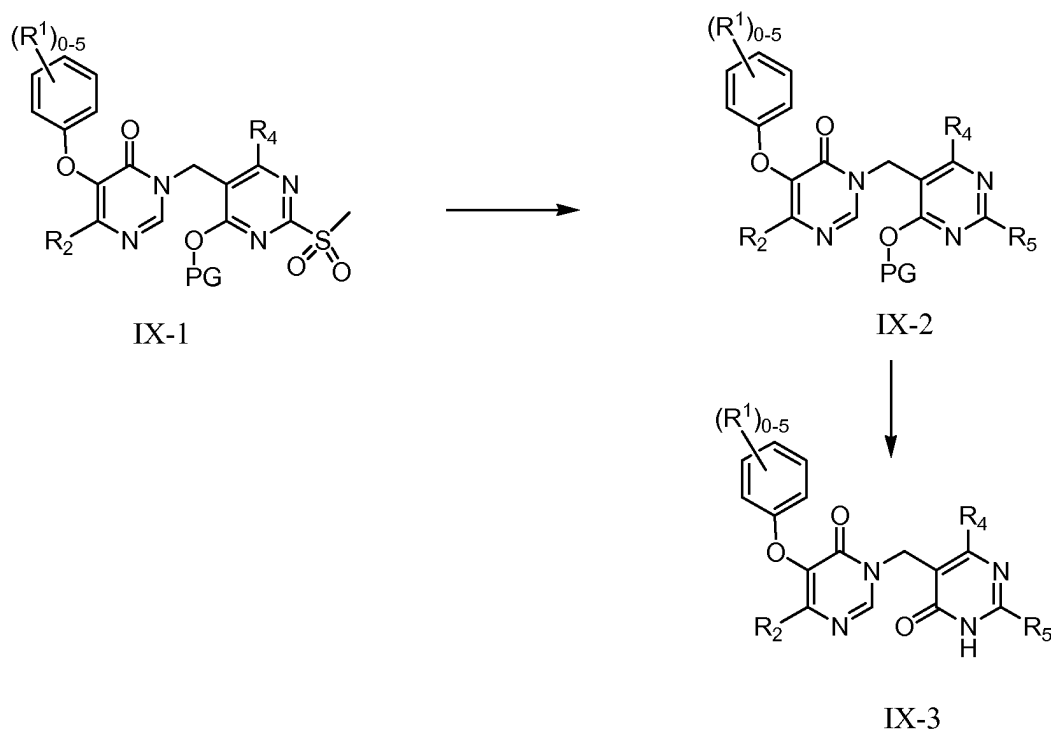
El Esquema VIII ilustra métodos que pueden usarse para preparar compuestos de Fórmula I, en la que Z porta un sustituyente, tal como hidroxialquilo, formilo, ceto, fluoroalquilo o difluoroalquilo. El acoplamiento de la pirimidinona VIII-1 con una piridazinona adecuadamente funcionalizada y protegida VIII-2, en la que L es un grupo saliente, tal como cloro, bromo o mesilo, proporciona VIII-3, que puede protegerse para dar el derivado de hidroximetilo VIII-4. El alcohol VIII-4 puede desprotegerse para dar el derivado de hidroxialquilo deseado o someterse a diversas transformaciones de grupo funcional, tales como fluoración con DAST para dar VIII-6 y oxidación con, por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin para dar VIII-5. El aldehído VIII-5 también puede fluorarse con, por ejemplo, DAST para dar VIII-7 o puede convertirse en el alcohol VIII-8, en el que A es un sustituyente de alquilo, mediante una reacción de Grignard con un reactivo de bromuro de alquilmagnesio. El alcohol secundario VIII-8 puede desprotegerse para proporcionar el fluoruro correspondiente VIII-9. Como alternativa, VIII-8 puede oxidarse para dar la cetona VIII-10, que puede fluorarse y después desprotegerse para dar VIII-11 como se ha descrito previamente. Pueden usarse variaciones de los métodos y transformaciones de grupo funcional ilustradas en el en el Esquema VIII para preparar otros compuestos de Fórmula I en la que Z es un anillo heteroarilo distinto de la piridazinona mostrada. Adicionalmente, puede ser ventajoso realizar algunas de las transformaciones de grupo funcional antes en la síntesis para preparar intermedios adecuadamente funcionalizados, tales como HO-M-Z o X-M-Z como se describe en los Esquemas I - III anteriores.

**Esquema VIII**



El Esquema IX representa otro método para preparar compuestos de Fórmula I que portan diversos sustituyentes  $R_5$ . La pirimidina sustituida con metilsulfona IX-1 puede convertirse en IX-2 mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila con un nucleófilo adecuado, tal como una amina, un fenol, un alcohol o un anillo heteroarilo, tal como pirazol o triazol, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico o trietilamina. La sulfona IX-1 también puede convertirse en IX-2, en el que  $R_5$  es alquilo, mediante una reacción de Grignard con un bromuro de alquilmagnesio. Finalmente, IX-2 puede desprotegerse para dar el IX-3 deseado.

### Esquema IX



### Métodos

Procedimientos químicos generales: Todos los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales comunes o se sintetizaron de acuerdo con procedimientos bibliográficos que parten de reactivos comerciales. Los reactivos comerciales se usaron sin purificación adicional. A menos que se indique otra cosa, el porcentaje es porcentaje en peso dado el componente y el peso total de la composición, la temperatura es en °C o es temperatura ambiente y la presión es, o está próxima a la atmosférica. Se obtuvieron espectros de RMN  $^1\text{H}$  en un Varian VRMN System 400 (400 MHz) y se indican como ppm campo abajo a partir de  $\text{Me}_4\text{Si}$  con número de protones, multiplicidades y constantes de acoplamiento en Hertzios indicadas entre paréntesis. Cuando se presentan los datos de CL/EM, se realizó el análisis usando un espectrómetro de masas Agilent 6110A MSD o un Applied Biosystems API-100. Se da el ion precursor. Se realizó HPLC preparativa en un sistema preparativo Waters HPLC equipado con una columna Waters Xselect.C18, normalmente usando elución en gradiente con agua/acetonitrilo que contenía un 0,075 % de ácido trifluoroacético. Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida usando sílice de fase normal preempaquetado de Biotage, Inc. o sílice a granel de Fisher Scientific. A menos que se indique otra cosa, se realizó cromatografía en columna usando una elución en gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo, desde éter de petróleo al 100 % hasta acetato de etilo al 100 %. La expresión "temperatura ambiente" en los ejemplos se refiere a la temperatura ambiente que está normalmente en el intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 26 °C.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

AcOH = ácido acético  
 CAN = nitrato de amonio cérico  
 DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre  
 DCE = 1,2-dicloroetano  
 DEAD = azodicarboxilato de dietilo  
 DHP = 3,4-dihidro-2H-pirano  
 DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio

### Abreviaturas

CL-EM = cromatografía líquida-espectroscopía de masas  
 LDA = diisopropilamida de litio  
 m-CPBA = ácido 3-cloroperbenzoico  
 Me = metilo  
 MeOH = metanol  
 Me-THF = 2-metiltetrahidrofurano

(continuación)

DIPEA - diisopropiletilamina  
 DMF = *N,N*-dimetilformamida  
 peryodinano de Dess-Martin = 1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona

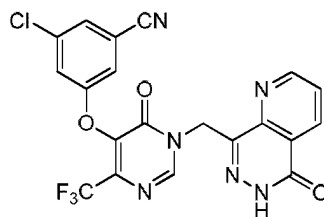
DMSO = dimetilsulfóxido  
 EDTA = ácido etilendiaminotetraacético  
 EtOAc = acetato de etilo  
 EtOH = etanol  
 FBS = suero bovino fetal  
 VIH = virus de la inmunodeficiencia humana  
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

h = hora  
 LCAP = área porcentual de cromatografía líquida

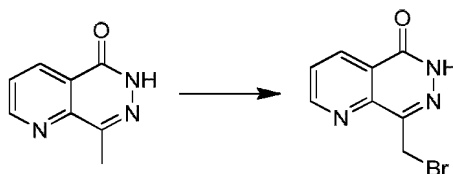
min = minuto  
 NBS = *N*-bromosuccinimida  
 NHS = suero humano normal  
 NMP = *N*-metil-2-pirrolidinona  
 RMN = resonancia magnética nuclear  
 PBS = solución salina tamponada con fosfato  
 PMB = 4-metiloxibencilo  
 PMBCl = cloruro de 4-metoxibencilo  
 PPTS = ácido 4-toluenosulfónico  
 t.a. = temperatura ambiente  
 S<sub>N</sub>Ar = sustitución aromática nucleófila  
 TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio  
 Tc = carboxilato de tiofeno  
*t*-BuOH = *tert*-butanol  
 THF = tetrahidrofurano  
 TFA = ácido trifluoroacético  
 TFAA = anhídrido trifluoroacético  
 TLC = cromatografía de capa fina  
 TMSCl = cloruro de trimetilsililo

**Ejemplo 1:**

- 5 **3-cloro-5-((6-oxo-1-((5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

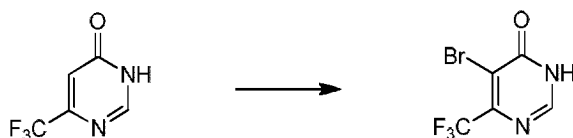


10

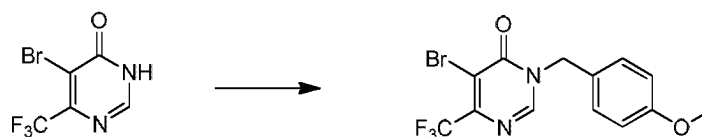
**Etapa 1: 8-(bromometil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona**

- 15 A una solución de 8-metilpirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (300 mg, 1,86 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (5 ml) se añadió NBS (363 mg, 2,05 mmol) y a su vez peróxido de benzoílo (225 mg, 0,93 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente) para proporcionar 8-(bromometil) pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (210 mg). **EM (IEN) *m/z* 240, 242 (M+H)<sup>+</sup>**

20

**Etapa 2: 5-bromo-6-(trifluorometil)-4(3H)-pirimidiona**

- 25 A una solución de 8-(bromometil) pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (0,3 g, 1,8 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió CH<sub>3</sub>COOK (0,54 g, 5,5 mmol). Después, a la mezcla se le añadió gota a gota una solución de Br<sub>2</sub> en ácido acético (1 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para proporcionar 5-bromo-6-(trifluorometil)-4(3H)-pirimidiona (0,3 g).

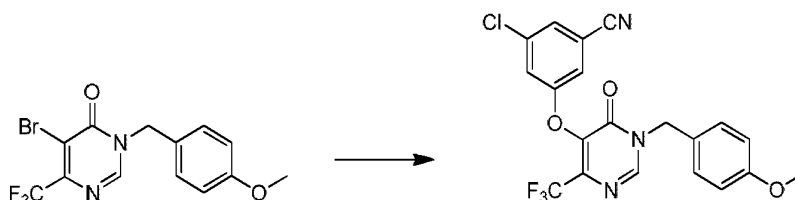
**Etapa 3: 5-bromo-3-(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona**

5

A una solución de 5-bromo-6-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (190 mg, 0,91 mmol) en DMF (2 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (250 mg, 1,82 mmol) y PMBCl (210 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 1:1) como eluyente) para proporcionar 1 5-bromo-3-(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (80 mg).

10

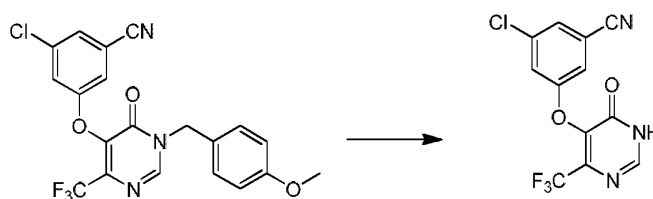
**RMN  $^1H$**  J000159069 H11896-016-3  $CDCl_3$ , 400 MHz  $\delta$  7,97 (s, 1H, ArH), 7,27 (d,  $J = 8,8$ , 2H, ArH), 6,87 (d,  $J = 8,8$ , 2H, ArH), 5,04 (s, 2H, CH), 3,78 (s, 3H, CH).

**Etapa 4: 3-cloro-5-(1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo**

20

A una solución de 5-bromo-3-(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (5 g, 13,8 mmol) en NMP (50 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (5,7 g, 41,3 mmol) y 3-cloro-5-hidroxi-benzonitrilo (3,2 g, 20,7 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 20 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 1:1) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-(1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo (3,5 g). **RMN  $^1H$**  J000169946 H11896-128-3 DMSO, 400 MHz  $\delta$  8,86 (s, 1H, ArH), 7,76 (s, 1H, ArH), 7,70 (s, 1H, ArH), 7,68 (s, 1H, ArH), 7,34 (d,  $J = 8,6$ , 2H, ArH), 6,90 (d,  $J = 8,6$ , 2H, ArH), 5,10 (s, 2H, CH), 3,72 (s, 3H, CH).

25

**Etapa 5: 3-cloro-5-(6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo**

30

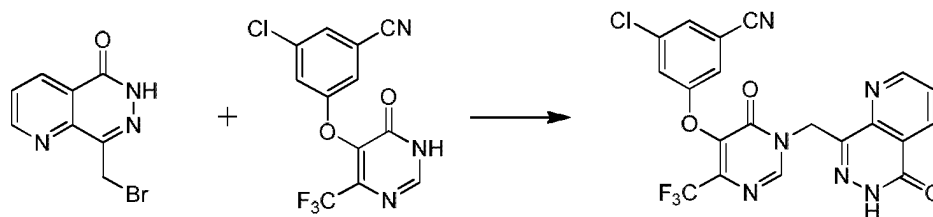
A una solución de 3-cloro-5-(1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo (2 g, 4,6 mmol) en  $CH_3CN$  (20 ml) y  $H_2O$  (8 ml) se añadió en porciones  $Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$  (10 g, 18,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (60 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (5:1 a 1:1) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-(6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo (0,8 g)

35

**RMN  $^1H$**  J000170654 H11896-138-3 DMSO, 400 MHz  $\delta$  13,59 (s, 1H, NH), 8,36 (s, 1H, ArH), 7,76 (s, 1H, ArH), 7,73 (s, 1H, ArH), 7,70 (s, 1H, ArH).

40

**Etapa 6: 3-cloro-5-((6-oxo-1-((5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



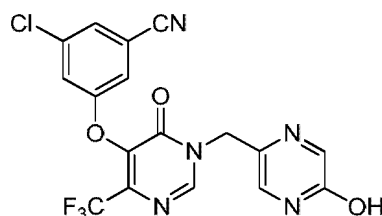
Una mezcla de 8-(bromometil) pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (210 mg, 0,895 mmol), 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitrilo (300 mg, 0,95 mmol) y carbonato potásico (360 mg, 2,625 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a t.a. durante 1 h. La mezcla se filtró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 3-cloro-5-((6-oxo-1-((5-oxo-5,6-dihidropirido[2,3-d]piridazin-8-yl)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (220 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,16 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4,4 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,59 (dd, *J*<sub>1</sub> = 1,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4,8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 5,61 (s, 2H).

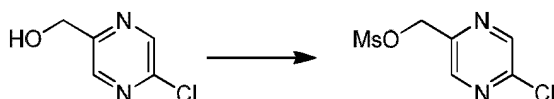
**EM (IEN)** *m/z* 476, 478 (**M+H**)<sup>+</sup>

### Ejemplo 2:

#### 3-cloro-5-((1-((5-hidroxipirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidro pirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



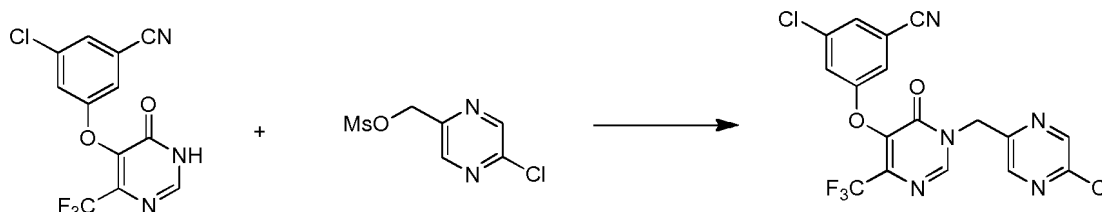
#### **Etapas 1:** metanosulfonato de (5-cloropirazin-2-il)metilo



A una solución de (5-cloropirazin-2-il)metanol (750 mg, 5,2 mmol) y DIPEA (1,34 g, 10,4 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,18 g, 10,4 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar metanosulfonato de (5-cloropirazin-2-il)metilo (800 mg).

**EM (IEN):** *m/z* 223, 225 (**M+H**)<sup>+</sup>

#### **Etapas 2:** 3-cloro-5-((1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

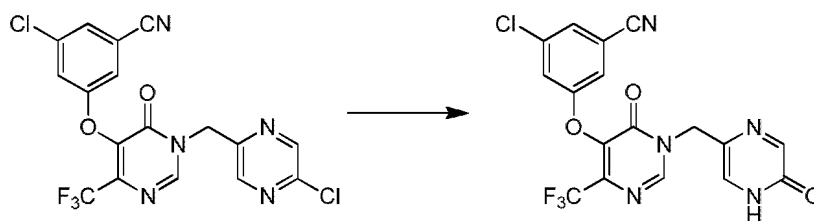


Una mezcla de metanosulfonato de (5-cloropirazin-2-il)metilo (800 mg, 3,6 mmol), 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (907 mg, 2,88 mmol) y carbonato potásico (993 mg, 7,2 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a t.a. durante 3 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-cloro-5-((1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (370 mg).

**EM (IEN):** *m/z* 442, 444 (**M+H**)<sup>+</sup>

#### **Etapas 3:** 3-cloro-5-((1-((5-hidroxipirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo





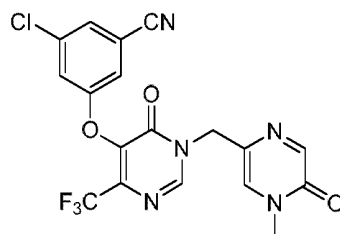
Una solución de 3-cloro-5-((1-((5-cloropirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (200 mg, 0,45 mmol) en TFA (2 ml) se calentó a 120 °C durante 40 min en condiciones de microondas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 3-cloro-5-((1-((5-hidroxipirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (60 mg).

**RMN<sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 5,06 (s, 2H).

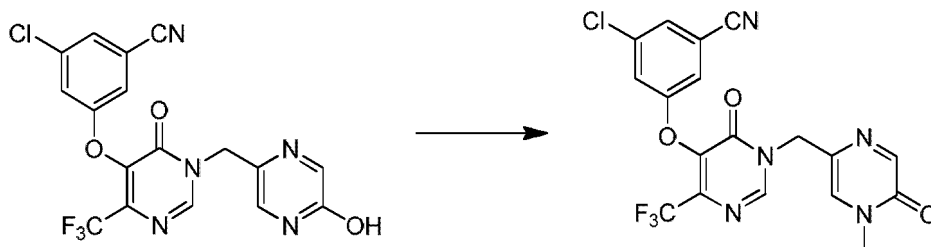
**EM (IEN)** *m/z* 424, 426 (**M+H**)<sup>+</sup>

### Ejemplo 3:

#### 3-cloro-5-((1-((4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



**Etapa 1:** 3-cloro-5-((1-((4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



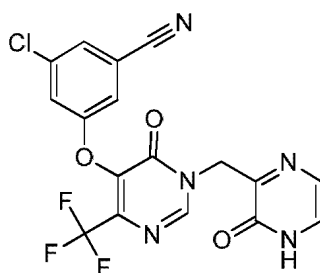
A una suspensión de 3-cloro-5-((1-((5-hidroxipirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (30 mg, 0,07 mmol) y CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (68 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano se añadió CH<sub>3</sub>I (30 mg, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 20 h, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado, 3-cloro-5-((1-((4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (10 mg).

**RMN<sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,63 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,4 Hz, *J*<sub>2</sub> = 4,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,50 (s, 3H).

**EM (IEN)** *m/z* 438, 440 (**M+H**)<sup>+</sup>

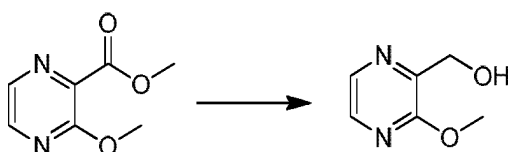
### Ejemplo 4:

#### 3-cloro-5-((6-oxo-1-((3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



**Etapa 1:** (3-metoxipirazin-2-il)metanol

5



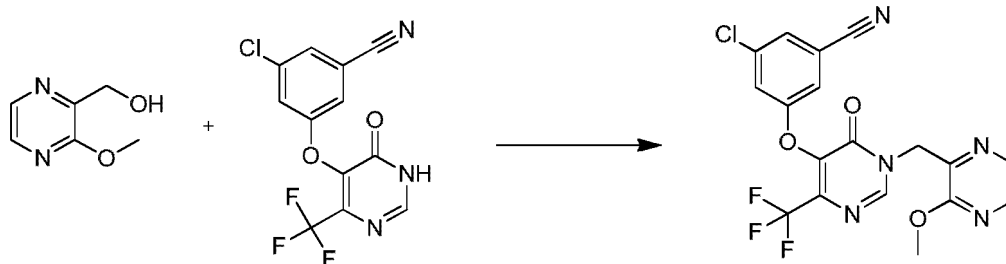
10

A una suspensión de 3-metoxipirazin-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 6,9 mmol) y  $\text{CaCl}_2$  (0,4 g, 3,5 mmol) en etanol (15 ml) se añadió en porciones  $\text{NaBH}_4$  (0,4 g, 10,4 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 2 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl ac. (2 N), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente) para dar (3-metoxipirazin-2-il)metanol (220 mg).

**EM (IEN)**  $m/z$  141 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

15

**Etapa 2:** 3-cloro-5-((1-((3-metoxipirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



20

A una solución de (3-metoxipirazin-2-il)metanol (220,0 mg, 1,6 mmol), 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (0,6 g, 1,9 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (0,6 g, 2,4 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota DEAD (0,56 g, 3,2 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (10:1 a 6:1) como eluyente) para dar 3-cloro-5-((1-((3-metoxipirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (160 mg).

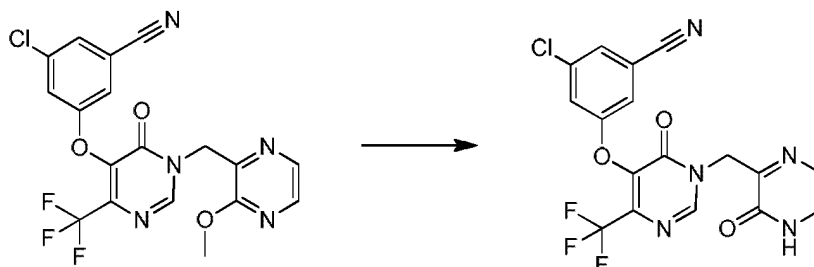
25

**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$  8,53 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 730 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,04 (s, 3H).

30

**EM (IEN)**  $m/z$  440, 442 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

**Etapa 3:** 3-cloro-5-((6-oxo-1-((3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



35

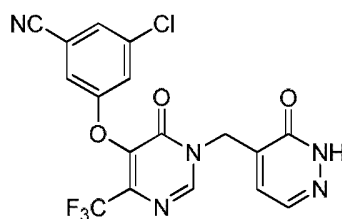
A una mezcla de 3-cloro-5-((1-((3-metoxipirazin-2-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (120,0 mg, 0,3 mmol) y KI (68,0 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió TMSCl (43,6 mg, 0,4 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado, 3-cloro-5-((6-oxo-1-((3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (80 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,50 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,29 (s, 2H).

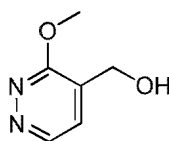
**EM (IEN)** *m/z* 424, 426 (**M+H**)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 5:

#### 3-cloro-5-((6-oxo-1-((3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

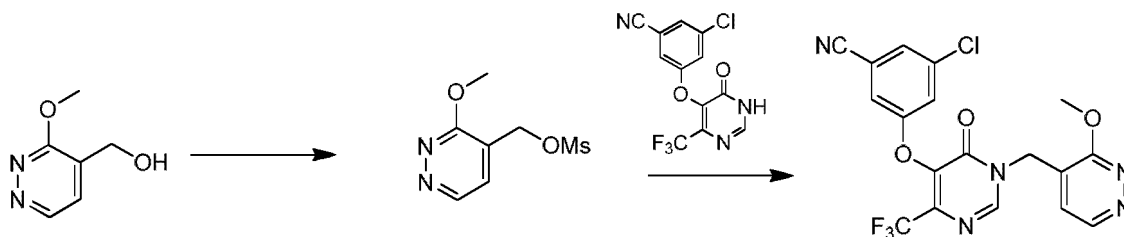


#### Etapa 1: (3-metoxipiridazin-4-il)metanol



Se preparó (3-metoxipiridazin-4-il)metanol mediante reducción de 3-metoxipiridazin-4-carboxilato de metilo, usando un método similar al descrito para el Ejemplo 4.

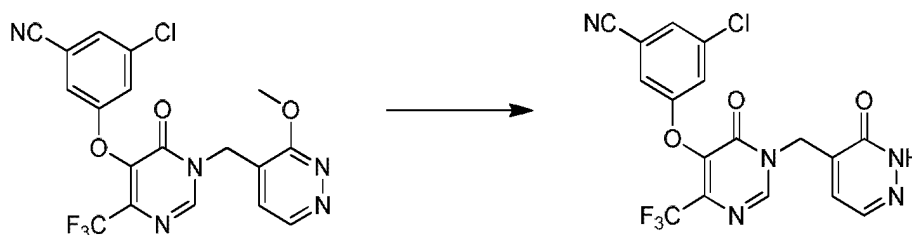
#### Etapa 2: 3-cloro-5-((1-((3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una solución de (3-metoxipiridazin-4-il)metanol (80 mg, 0,57 mmol) y DIPEA (110 mg, 0,86 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (130 mg, 1,14 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar metanosulfonato de (3-metoxipiridazin-4-il)metilo (120 mg en bruto). Esto se añadió a la mezcla de 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (150 mg, 0,48 mmol), LiBr (82 mg, 0,96 mmol) y carbonato potásico (138 mg, 0,96 mmol) en DMF (5 ml) y se agitó a 70 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-cloro-5-((1-((3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (60 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**EM (IEN)** *m/z* 438, 440 (**M+H**)<sup>+</sup>

#### Etapa 3: 3-cloro-5-((6-oxo-1-((3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



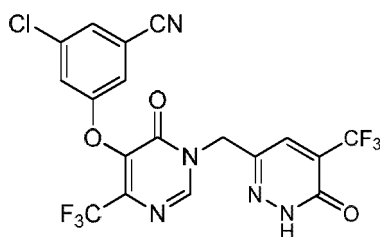
A una mezcla de 3-cloro-5-((1-((3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (60 mg, 0,137 mmol) y KI (45 mg, 0,274 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió gota a gota TMSCl (30 mg, 0,274 mmol) a t.a. Después de la adición, la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((6-oxo-1-((3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (30 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 5,06 (s, 2H).

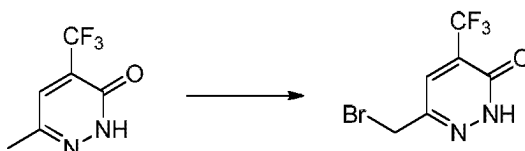
**EM (IEN):** m/z 424, 426 (M+H)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 6:

**3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

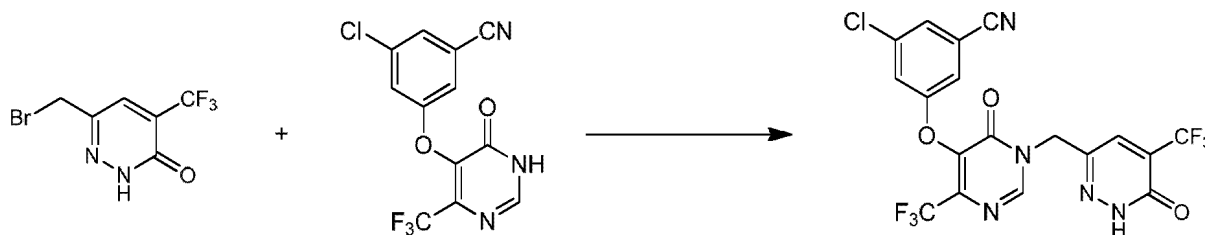


#### 20 **Etapla 1:** 6-(bromometil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona



A una mezcla de 6-metil-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona (2 g, 11,2 mmol) en 20 ml de CCl<sub>4</sub> se añadieron NBS (3 g, 17,2 mmol) y peróxido de benzoilo (100 mg) a t.a. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. La CLEM mostró que la reacción se había completado, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (5: 1) como eluyente) para proporcionar 6-(bromometil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona (1,4 g).

**Etapla 2:** 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



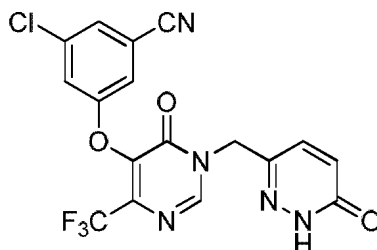
Una mezcla de 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitrilo (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (400 mg, 1,27 mmol), 6-(bromometil)-4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona (260 mg, 1,0 mmol) y carbonato potásico (170 mg, 1,23 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y

salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (300 mg).

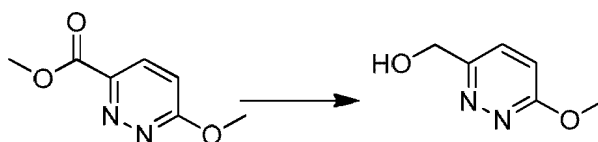
**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,72 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,19 (s, 2H). **EM (IEN)** *m/z* 492, 494 (**M+H**)<sup>+</sup>

### Ejemplo 7:

#### 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



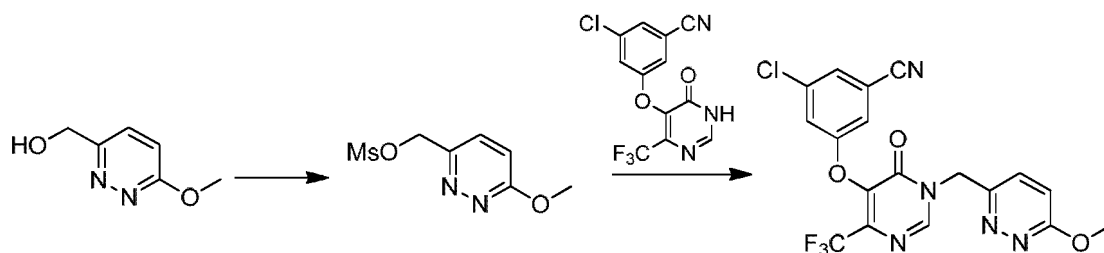
#### Etapa 1: (6-metoxipiridazin-3-il)metanol



A una solución de 6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo (10 g, 62,8 mmol) en THF (200 ml) y MeOH (40 ml) se añadió en porciones una mezcla de NaBH<sub>4</sub> (10,2 g, 283 mmol) y CaCl<sub>2</sub> (10,2 g, 92 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado, después se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (6-metoxipiridazin-3-il)metanol (3,6 g).

**EM (IEN)** *m/z* 141 (**M+H**)<sup>+</sup>

#### Etapa 2: 3-cloro-5-((1-((6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

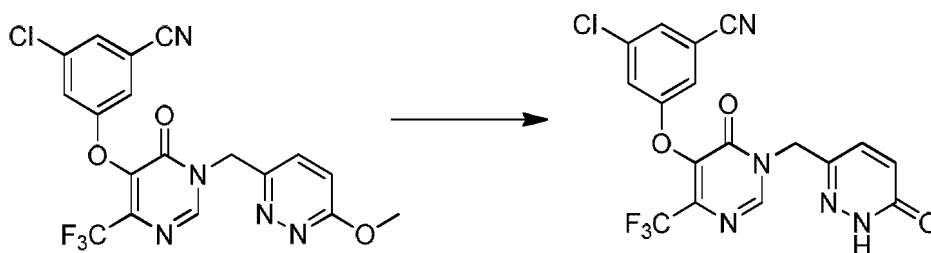


A una solución de (6-metoxipiridazin-3-il)metanol (3,6 g en bruto, 25,7 mmol) y acetato de etilo (16 ml, 115 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (77 mg, 0,67 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto (3,7 g en bruto, 66 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

A una solución de 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (4,5 g, 14,2 mmol) en DMF (50 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (4,2 ml, 30 mmol) y metanosulfonato de (6-metoxipiridazin-3-il)metilo (3,7 g en bruto, 17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna (éter de petróleo/acetato de etilo (3:1) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,2 g).

**EM (IEN)** *m/z* 438, 440 (**M+H**)<sup>+</sup>

#### Etapa 3: 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



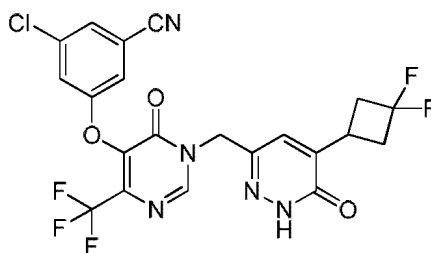
- 5 A una mezcla de 3-cloro-5-((1-((6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocnitrilo (1,2 g, 2,7 mmol) y KI (1,5 g, 9 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 ml) se añadió TMSCl (1,5 ml, 15 mmol) a t.a. La mezcla se agitó durante 30 min y después se calentó a 60 °C durante 6 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocnitrilo (0,78 g).
- 10 **RMN  $^1\text{H}$**  (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  12,99 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,14 (s, 2H).
- EM (IENI)** *m/z* 424, 426 (**M+H**)<sup>+</sup>

- 15 Usando el mismo procedimiento del Ejemplo 7 y  $\text{LiAlD}_4$  en THF en la Etapa 1 en lugar del  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$  en metanol, el siguiente compuesto también se sintetizó y caracterizó como se indica en la tabla posterior:

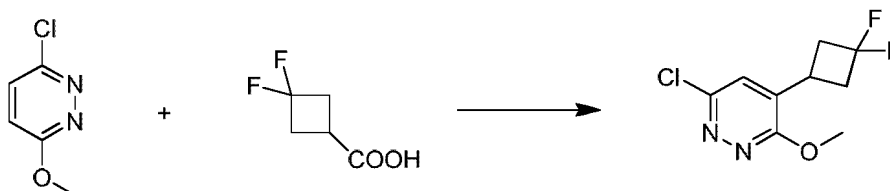
Ejemplo	Estructura	nombre IUPAC	EM ( <b>M+H</b> ) <sup>+</sup> /RMN
8		3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)( $^2\text{H}_2$ )metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocnitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 426, 428 <b>RMN <math>^1\text{H}</math></b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) $\delta$ 12,96 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H).

#### Ejemplo 9:

- 20 **3-cloro-5-((1-((5-(3,3-difluorociclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocnitrilo**



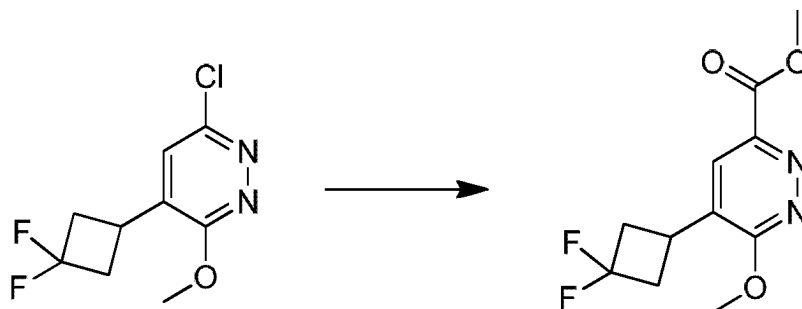
- 25 **Etapa 1: 6-cloro-4-(3,3-difluorociclobutil)-3-metoxipiridazina**



- 30 A una solución de 3-cloro-6-metoxipiridazina (50 mg, 0,35 mmol), ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (80 mg, 0,57 mmol),  $\text{AgNO}_3$  (30 mg, 0,17 mmol) y TFA (20 mg, 0,17 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (0,8 ml) se añadió gota a gota una solución de  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  (142 mg, 0,62 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (0,4 ml) a 70 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 h, se enfrió a t.a., después se inactivó con  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 6-cloro-4-(3,3-difluorociclobutil)-3-metoxipiridazina (25 mg).
- 35 **EM (IEN):** *m/z* 235, 237 (**M+H**)<sup>+</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 7,20 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,40-3,43 (m, 1H), 2,97-3,00 (m, 2H), 2,65-2,68 (m, 2H).

**Etapla 2:** 5-(3,3-difluorociclobutil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo



5

Una suspensión de 6-cloro-4-(3,3-difluorociclobutil)-3-metoxipiridazina (25 mg, 0,11 mmol), trietilamina (32 mg, 0,32 mmol) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mg, 0,0053 mmol) en 5 ml de metanol se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (0,34 MPa (50 psi)) a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 5-(3,3-difluorociclobutil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo (21 mg).

10

**EM (IEN):** *m/z* 259 (M+H)<sup>+</sup>

15 El compuesto del título, 3-cloro-5-((1-((5-(3,3-difluorociclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo, se preparó a partir del éster anterior de acuerdo con el procedimiento dado para el Ejemplo 7.

**RMN<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):** δ 12,99 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,89-2,91 (m, 1H), 2,87-2,89 (m, 2H), 2,73-2,74 (m, 2H).

20

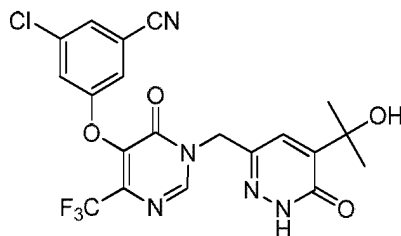
**EM (IEN):** *m/z* 514, 516 (M+H)<sup>+</sup>

El Ejemplo 10 en la tabla posterior se preparó de acuerdo con el procedimiento dado para el Ejemplo 9.

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM (M+H) <sup>+</sup> /RMN
10		3-cloro-5-((1-((5-(3,3-difluorociclobutil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 466, 468 <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz):</b> δ 12,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 1,10 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 6H).

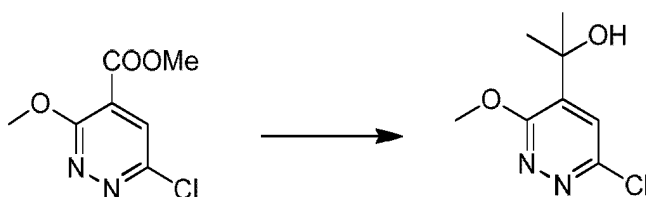
25 **Ejemplo 11**

**3-cloro-5-((1-((5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



30

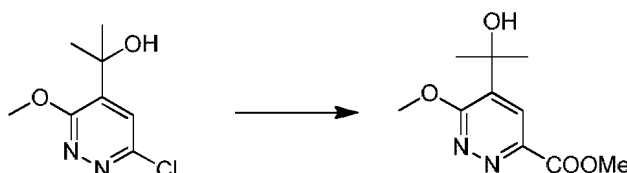
**Etapla 1:** 2-(6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)propan-2-ol



A una solución de 6-cloro-3-metoxipiridazin-4-carboxilato de metilo (2,0 g, 0,01 mol) en 20 ml de THF se añadió MeMgBr (7,4 ml, 0,022 mol) a -30 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Después de finalizar, la mezcla se vertió en agua y se acidificó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 5: 1) para proporcionar 2-(6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)propan-2-ol (550 mg).

**EM (IEN):** *m/z* 203, 205 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 2:** 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo



Una suspensión de 2-(6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)propan-2-ol (200 mg, 0,99 mmol), trietilamina (200 mg, 2 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg) en 5 ml de metanol se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (0,34 MPa (50 psi)) a 60 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo (2:1 a 1:1) como eluyente para dar 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo (100 mg).

**EM (IEN):** *m/z* 227 (M+H)<sup>+</sup>

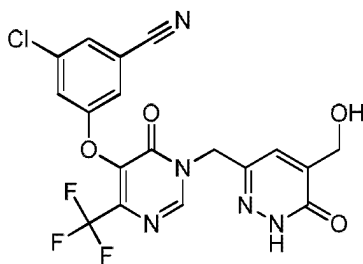
El compuesto del título se preparó posteriormente a partir de 5-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento dado para el Ejemplo 7.

**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,55 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 1,54 (s, 6H).

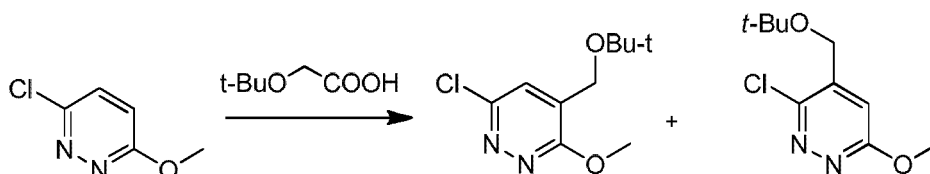
**EM (IEN):** *m/z* 482, 484 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 12:**

**3-cloro-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



**Etapa 1:** 4-(terc-butoximetil)-6-cloro-3-metoxipiridazina



A una mezcla de ácido terc-butoxiacético (5,7 g, 43 mmol) en TFA/ agua (20 %mol, 48 ml) se añadieron 3-cloro-6-metoxipiridazina (3,8 g, 26 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (0,42 g, 2,4 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C, después se añadió



gota a gota una solución de  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  (10,6 g, 46 mmol) en agua (8 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a 70-80 °C durante 30 min. Después de enfriar a t.a., la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo (6:1) como eluyente) para proporcionar una mezcla que contenía 4-(terc-butoximetil)-6-cloro-3-metoxipiridazina y 20-30 % de 4-(terc-butoximetil)-3-cloro-6-metoxipiridazina (1,5 g).

**EM (IEN)  $m/z$  231,233 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etapa 2:** 5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo y 4-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo



Una mezcla de 4-(terc-butoximetil)-6-cloro-3-metoxipiridazina que contenía un 20-30 % de 4-(terc-butoximetil)-3-cloro-6-metoxipiridazina (1,3 g, 5,6 mmol), acetato de etilo (1 ml, 7,2 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (130 mg) en MeOH (100 ml) se calentó a 70 °C con agitación en una atmósfera de CO (0,34 MPa (50 psi)) durante 10 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (3:1) como eluyente para proporcionar 5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo (0,36 g) y 4-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo (0,1 g).

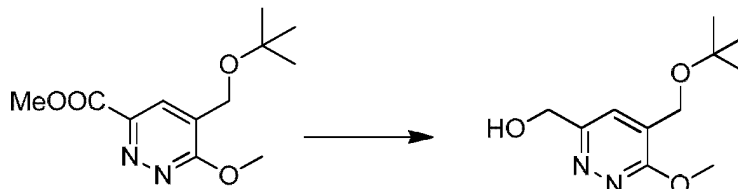
**EM (IEN)  $m/z$  255 (M+H)<sup>+</sup>**

4-(terc-Butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo

**RMN <sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,22 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 1,29 (s, 9H). 5-(terc-Butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo

**RMN <sup>1</sup>H** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7,40 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

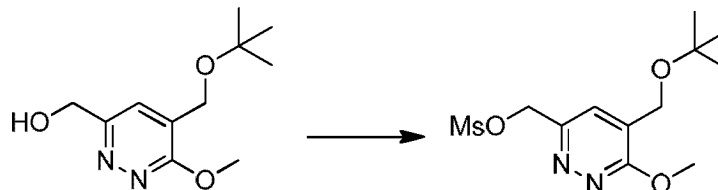
**Etapa 3:** (5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol



A una solución de 5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo (290 mg, 1,2 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (0,8 ml) se añadió en porciones una mezcla de  $\text{NaBH}_4$  (210 mg, 5,8 mmol) y  $\text{CaCl}_2$  (210 mg, 1,9 mmol) a 5 °C. Después, la mezcla se agitó durante 30 min a t.a. La mezcla se vertió en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol (190 mg) que se usó sin purificación adicional.

**EM (IEN)  $m/z$  227 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etapa 4:** metanosulfonato de (5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metilo

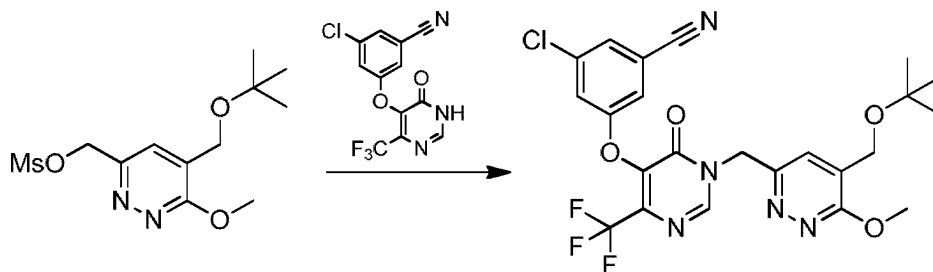


A una solución de (5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol (190 mg, 0,84 mmol) en diclorometano (12 ml) se añadió acetato de DIPetilo (0,25 ml, 1,5 mmol) y se desgasificó con  $\text{N}_2$ . Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,1 ml, 1,3 mmol) a -30 °C. Después de la adición, esto se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de (5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metilo (260 mg en bruto)

que se usó sin purificación adicional.

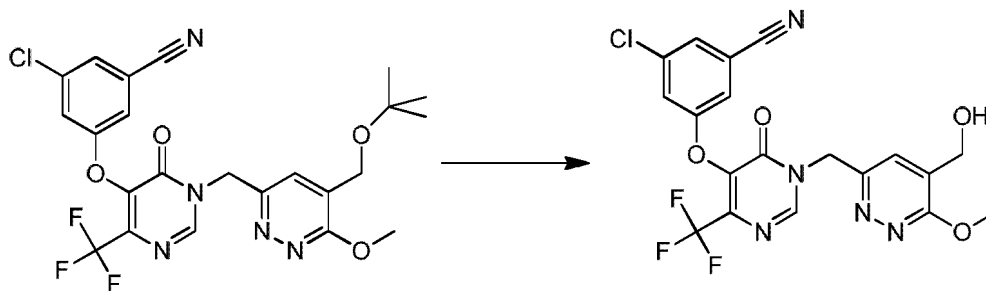
**EM (IEN)  $m/z$  305 (M+H)<sup>+</sup>.**

5 **Etapa 5:** 3-((1-((5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluoro metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo



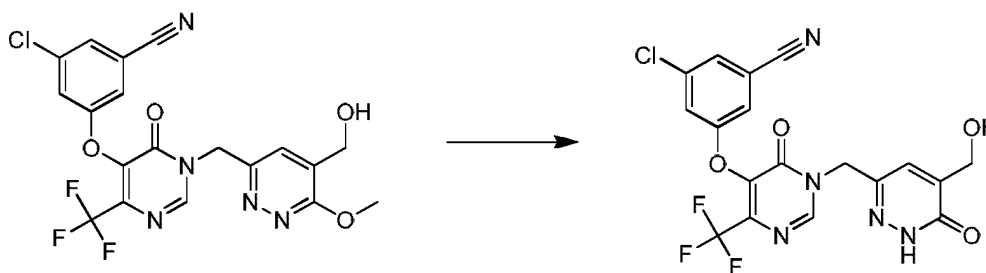
10 A una solución de 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (260 mg, 0,82 mmol) en DMF (6 ml) se añadió acetato de etilo (0,27 ml, 1,9 mmol) y metanosulfonato de (5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metilo (280 mg en bruto, 0,91 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 h a t.a., después se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1: 2) como eluyente) para proporcionar 3-((1-((5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (110 mg). **EM (IEN)  $m/z$  525, 527 (M+H)<sup>+</sup>.**

20 **Etapa 6:** 3-cloro-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitrilo



25 A una solución de 3-((1-((5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (110 mg, 0,2 mmol) en DCE (2 ml) se añadió TFA (1 ml, 12 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 13 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:3) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (80 mg). **EM (IEN)  $m/z$  468, 470 (M+H)<sup>+</sup>.**

30 **Etapa 7:** 3-cloro-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



35 A una mezcla de 3-cloro-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (80 mg, 0,16 mmol) y KI (65 mg, 0,39 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió TMSCl (20  $\mu$ l, 0,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 10 °C, después se calentó a 50 °C y se agitó durante 6 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. sat. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC

preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (40 mg).

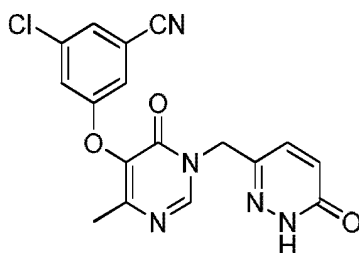
**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,45 (a, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,34 (s, 2H).

5 **EM (IEN)** *m/z* 454, 456 (**M+H**)<sup>+</sup>.

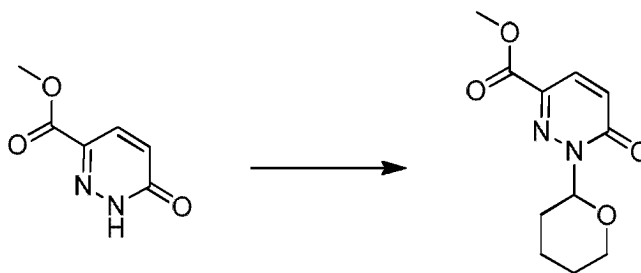
### Ejemplo 13:

#### 3-cloro-5-((4-metil-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

10



#### Etapa 1: 6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo



15

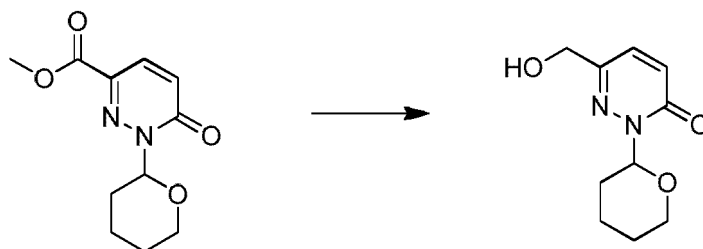
A una solución de 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (5 g, 32,4 mmol) en THF anhidro (130 ml) se añadió DHP (8,90 ml, 97 mmol) y PPTS catalítico (1,631 g, 6,49 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo (75 °C) durante 17 h. Se añadió más cantidad de DHP (3,0 ml, 32,4 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 19 h más. La solución oscura se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (2 x 150 ml) y agua (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice; hexanos/EtOAc de 1:0 a 0:1 como eluyente) para dar 6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (7,06 g).

20

25

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>-*d*<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7,82 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,96 (s, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,09 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,57 (m, 2H).

#### Etapa 2: 6-(hidroximetil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona



30

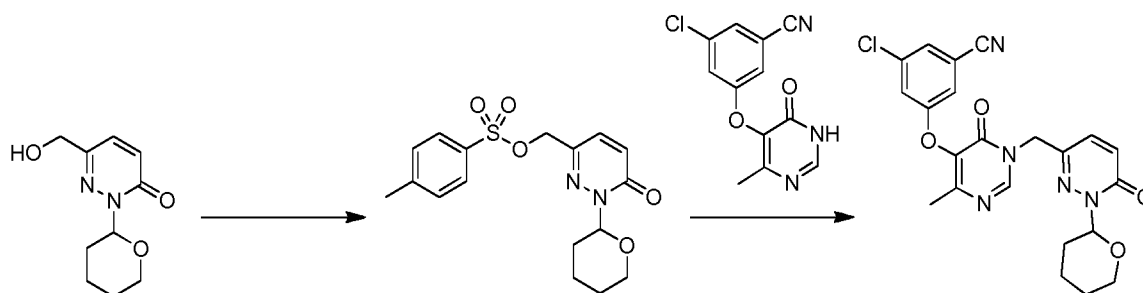
Una solución de 6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (7,06 g, 29,6 mmol) en 2-metil tetrahidrofurano anhidro (150 ml) se enfrió a 0 °C (agua/hielo húmedo) y se cargó lentamente con borohidruro de litio (44,5 ml, 89 mmol) (2 M en THF). La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La solución se inactivó con agua (10 ml), se dejó en agitación y después se repartió entre acetato de etilo (2 x 300 ml) y agua (350 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (diclorometano/metanol (de 1:0 a 9:1) como eluyente) para proporcionar 6-(hidroximetil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (3,34 g).

35

**EM (IEN)** *m/z* 211, 211 encontrado (**M+H**)<sup>+</sup>

40

**Etapa 3:** 3-cloro-5-((4-metil-6-oxo-1-((6-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

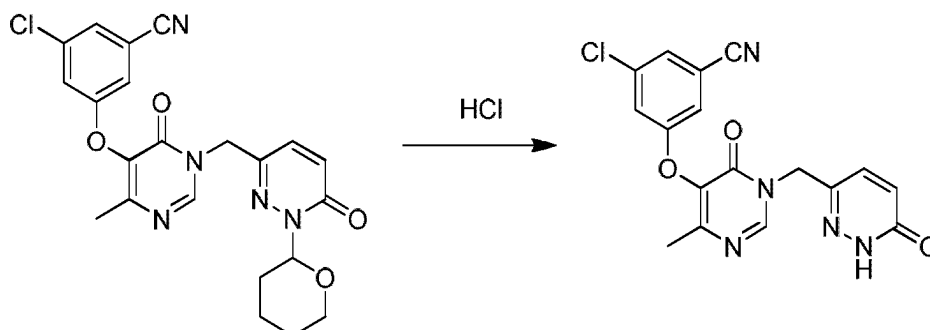


5 Una suspensión de 6-(hidroximetil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (360 mg, 1,712 mmol) y trietilamina (0,716 ml, 5,14 mmol) combinada en diclorometano anhidro (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota durante 5 min una solución de cloruro de para-toluenosulfonilo (359 mg, 1,884 mmol) en diclorometano (3 ml). La reacción se dejó calentar a t.a. y se dejó en agitación durante 3 días. La solución de color amarillo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 4-metilbenceno sulfonato de (6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metilo (624 mg), que se usó sin ninguna purificación adicional.

15 A una solución de 3-cloro-5-((4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (40 mg, 0,153 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se añadió 4-metilbencenosulfonato de (6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metilo (112 mg, 0,260 mmol), seguido de carbonato potásico (42,3 mg, 0,306 mmol). La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 20 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para producir 3-cloro-5-((4-metil-6-oxo-1-((6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (23 mg).

**EM (IEN)**  $m/z$  453, 454 encontrado **(M+H)<sup>+</sup>**

20 **Etapa 4:** 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



25 Una solución de 3-cloro-5-((4-metil-6-oxo-1-((6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (23 mg, 0,051 mmol) en HCl (1267  $\mu$ l, 5,07 mmol) (HCl 4 N en 1,4-dioxanodioxano (600  $\mu$ l)/agua (600  $\mu$ l)-usados 1,3 ml de esta solución disponible en el mercado) se dejó en agitación a 23 °C durante 48 h. El 1,4-dioxano se retiró mediante concentración y la mezcla se repartió entre acetato de etilo (35 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (35 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El sólido en bruto de color blanquecino se purificó por HPLC preparativa y las fracciones deseadas se liberaron y se repartieron entre acetato de etilo (35 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (35 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar 3-cloro-5-((4-metil-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (8 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

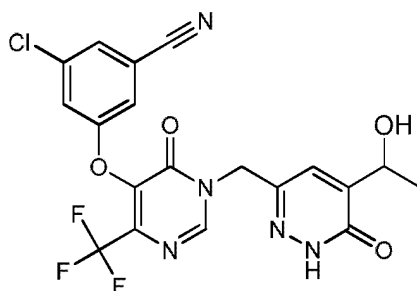
35 **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  12,99 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

**EM (IEN)**  $m/z$  369, 370 **(M+H)<sup>+</sup>**

**Ejemplo 14:**

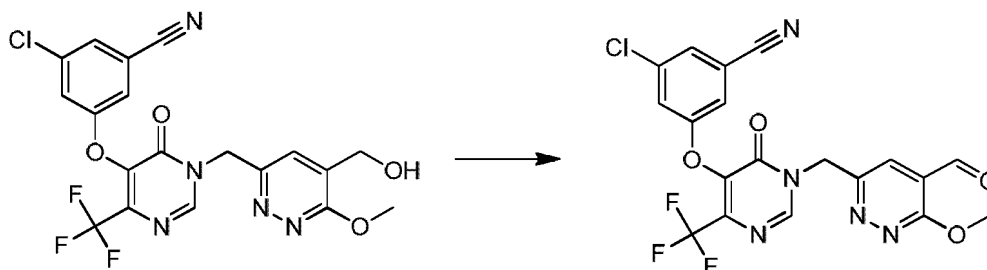
40

**3-cloro-5-((1-((5-(1-hidroxietil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



**Etapa 1:** 3-cloro-5-((1-((5-formil-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

5



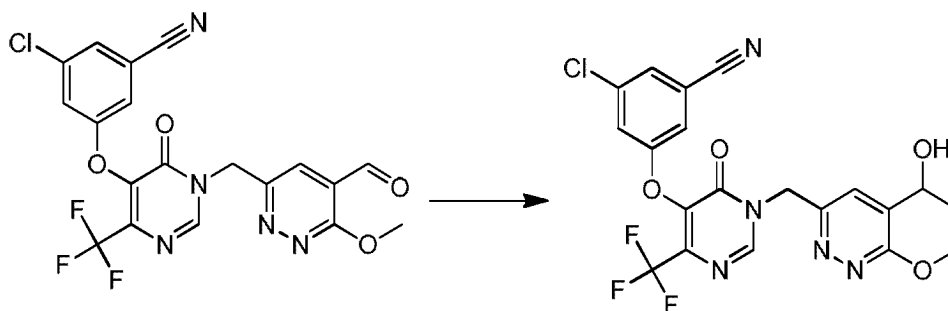
A una solución de 3-cloro-5-((1-((5-(1-hidroxi)etil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (620 mg, 1,3 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió peryodinato de Dess-Martin (740 mg, 1,7 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 3 h a t.a., la mezcla se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((5-formil-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (410 mg).

10

15

**EM (IEN)**  $m/z$  466, 468 (**M+H**)<sup>+</sup>.

**Etapa 2:** 3-cloro-5-((1-((5-(1-hidroxi)etil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



20

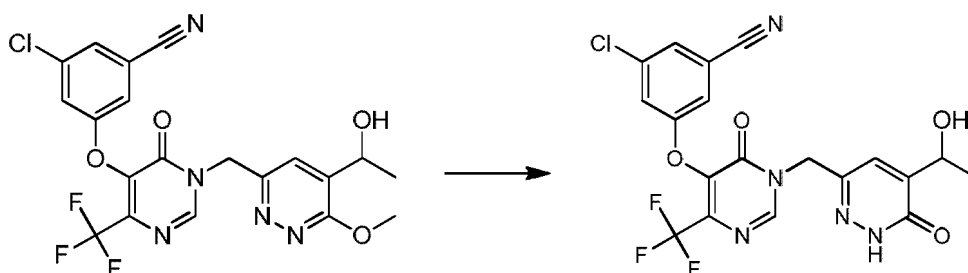
A una solución de 3-cloro-5-((1-((5-(1-hidroxi)etil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (200 mg, 0,43 mmol) en 8 ml de THF se añadió MeMgBr (0,21 ml, 0,63 mmol) a -30 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a de -30 °C a 0 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat., se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano/acetato de etilo (7:10) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((5-(1-hidroxi)etil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (124 mg).

25

30

**EM (IEN)**  $m/z$  482, 484 (**M+H**)<sup>+</sup>.

**Etapa 3:** 3-cloro-5-((1-((5-(1-hidroxi)etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



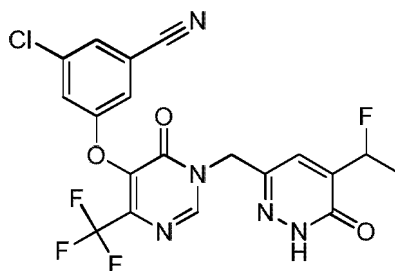
A una mezcla de 3-cloro-5-((1-((5-(1-hidroxi-etil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (120 mg, 0,23 mmol) y KI (500 mg, 3 mmol) en 10 ml de acetonitrilo se añadió  
 5 TMSCl (0,22 ml, 4 mmol) a 10 °C, y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a 50 °C. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((1-((5-(1-hidroxi-etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (62 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,90 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65-7,68 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,68 (c, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

**EM (IEN)** *m/z* 468, 470 (**M+H**)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15:

15 **3-cloro-5-((1-((5-(1-fluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

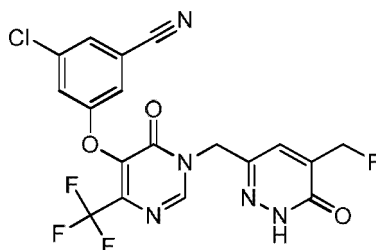


20 A una mezcla de 3-cloro-5-((1-((5-(1-hidroxi-etil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (80 mg, 0,17 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió DAST (3 ml, 20,7 mmol) a -50 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a de -50 °C a -20 °C durante 30 min. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida y se purificaron por HPLC preparativa para  
 25 proporcionar 3-cloro-5-((1-((5-(1-fluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (26 mg). **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,15 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,65 (dt, *J* = 47,2 Hz, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 1,52 (dd, *J* = 24,8 Hz, *J* = 6,4 Hz, 3H).

**EM (IEN)** *m/z* 470, 472 (**M+H**)<sup>+</sup>.

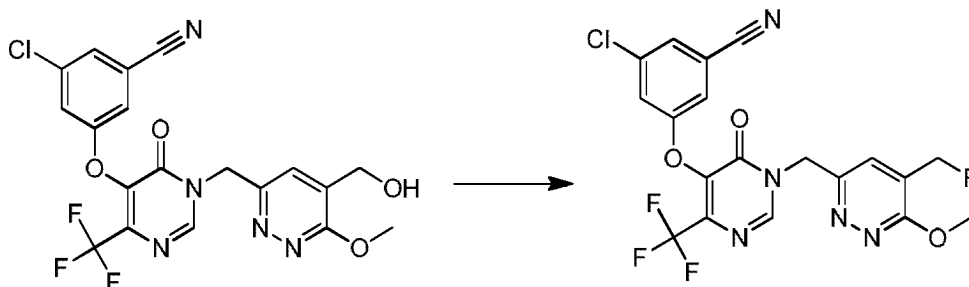
#### Ejemplo 16:

35 **3-cloro-5-((1-((5-(fluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



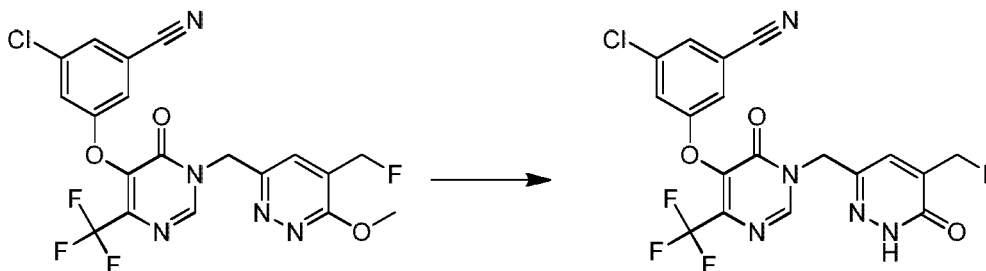
**Etapa 1:** 3-cloro-5-((1-((5-(fluorometil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

40



A una mezcla de 3-cloro-5-((1-((5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (400 mg, 0,85 mmol) en 7 ml de diclorometano se añadió DAST (1,2 ml, 8,3 mmol) a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se agitó durante 2 h a t.a. La mezcla se inactivó con agua enfriada con hielo y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((1-((5-(fluorometil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (110 mg).  
**EM (IEN)**  $m/z$  470, 472 (**M+H**)<sup>+</sup>.

**Etapa 2:** 3-cloro-5-((1-((5-(fluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



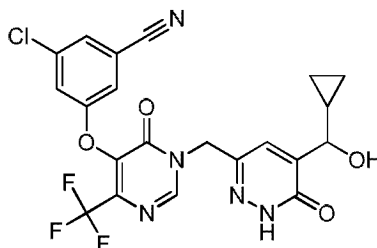
A una mezcla de 3-cloro-5-((1-((5-(fluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (110 mg, 0,23 mmol) y KI (740 mg, 4,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió TMSCl (0,3 ml, 4 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 5 h a t.a. Después de finalizar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ac. y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado (14 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  13,16 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66-7,67 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,30 (d,  $J$  = 46,4, 2H), 5,17 (s, 2H).

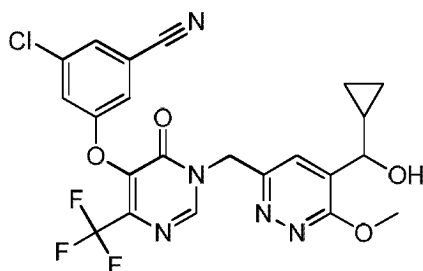
**EM (IEN)**  $m/z$  456, 458 (**M+H**)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17:

**3-cloro-5-((1-((5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



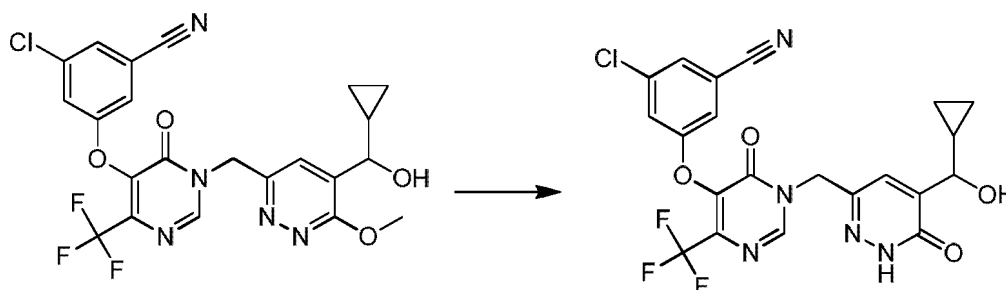
**Etapa 1:** 3-cloro-5-((1-((5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



Se preparó 3-cloro-5-((1-((5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo a partir de 3-cloro-5-((1-((5-formil-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento descrito para la Etapa 2 del Ejemplo 14.

**EM (IEN)  $m/z$  508, 510 (M+H)<sup>+</sup>.**

**Etapa 2:** 3-cloro-5-((1-((5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



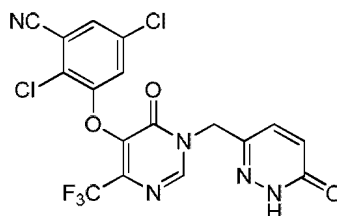
Una mezcla de 3-cloro-5-((1-((5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (150 mg, 0,29 mmol) y LiCl anhidro (1,2 g, 29 mmol) en DMF se calentó a 170 °C durante 6 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((1-((5-(ciclopropil(hidroxi)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (32 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,36 (*d*, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,07-1,09 (m, 1H), 0,46-0,49 (m, 1H), 0,30-0,35 (m, 3H).

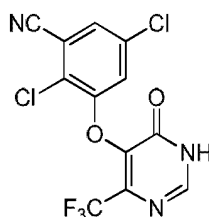
**EM (IEN)  $m/z$  494, 496 (M+H)<sup>+</sup>.**

**Ejemplo 18:**

**2,5-dicloro-3-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



**Etapa 1:** 2,5-dicloro-3-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitrilo



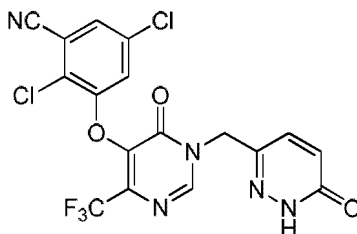
El intermedio anterior se preparó a partir de 2,5-dicloro-3-cianofenol y 5-bromo-6-(trifluorometil)-4(3H)-pirimidiona de



una manera análoga a 3-cloro-5-(6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo como se describe en las Etapas 5-8 del Ejemplo 1.

**EM (IEN)** *m/z* 350, 352 (**M+H**)<sup>+</sup>

- 5 **Etapla 2:** 2,5-dicloro-3-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluoro metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 2,5-dicloro-3-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo de acuerdo con los procedimientos dados para las Etapas 3 y 4 del Ejemplo 7.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,95 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,74-6,87 (m, 1H), 5,10 (s, 2H).

**EM (IEN):** *m/z* 458, 460 (**M+H**)<sup>+</sup>

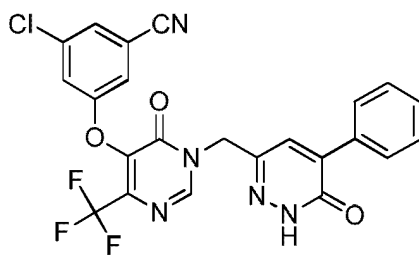
- 15 Usando el mismo procedimiento para el Ejemplo 18 y los fenoles correspondientes en la Etapa 1 en lugar del 2,5-dicloro-3-hidroxi-benzonitrilo, los siguientes compuestos también se sintetizaron y se caracterizaron como se indica en la tabla posterior.

Ejemplo	Estructura	nombre IUPAC	EM ( <b>M+H</b> ) <sup>+</sup> /RMN
19		3-fluoro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 408 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400MHz): δ 12,94 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 7,46-7,59 (m, 4H), 6,85 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H).
20		3-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-(trifluorometil)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 458 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ 8,56 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H).
21		6-((5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)-pirimidin-1(6H)-il)metil)piridazin-3(2H)-ona	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 467, 469. <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ 8,54 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H).

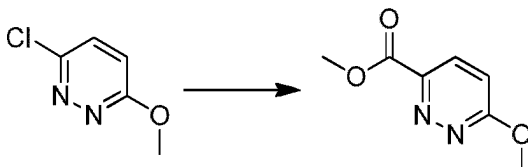
- 20 **Ejemplo 22:**

**3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluoro metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

- 25



**Etapa 1: 3-cloro-6-metoxipiridazina**



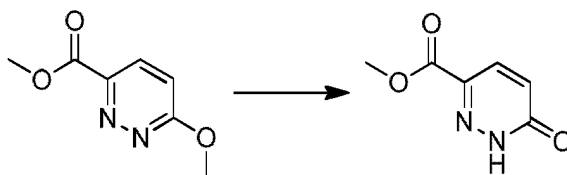
5

Una suspensión de 3-cloro-6-metoxipiridazina (3 g, 20,7 mmol), trietilamina (0,9 ml) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,9 g, 1 mmol) en 30 ml de metanol se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (0,34 MPa (50 psi)) a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo 2:1-1:1) para proporcionar el producto deseado, 6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo (2,8 g).

10

**EM (IEN): m/z 169 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etapa 2: 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo**



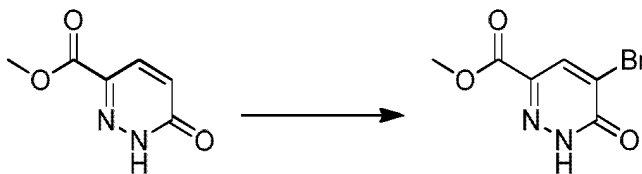
A una solución de 6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo (1 g, 5,9 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió lentamente KI (1,6 g, 9,5 mmol) y TMSCl (1 g, 9,5 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. Después de enfriar a t.a., la mezcla se inactivó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat. y después se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (0,74 g) que se usó sin purificación adicional.

20

**EM (IEN): m/z 155 (M+H)<sup>+</sup>**

25

**Etapa 3: 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo**



30

A una solución de 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (0,2 g, 1,3 mmol) en CH<sub>3</sub>COOH (3 ml) se añadió lentamente CH<sub>3</sub>COOK (0,4 g, 3,9 mmol) y Br<sub>2</sub> (0,4 g, 2,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se inactivó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. sat. y después se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (0,23 g).

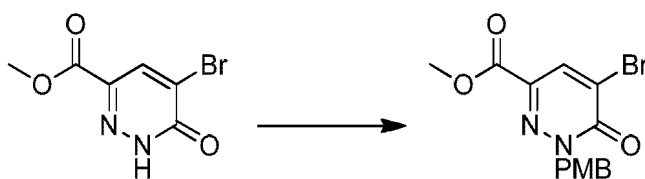
35

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,95 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

**EM (IEN): m/z 233, 235 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etapa 4: 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo**

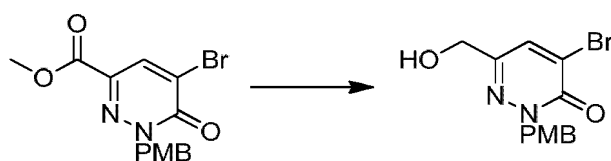
40



A una solución de 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,3 mmol) en DMF (10 ml) se añadió carbonato potásico (1,8 g, 12,9 mmol) y PMBC1 (1 g, 6,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 2:1) como eluyente) para proporcionar 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (1,2 g).

**EM (IEN):**  $m/z$  353, 355 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 5:** 4-bromo-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona

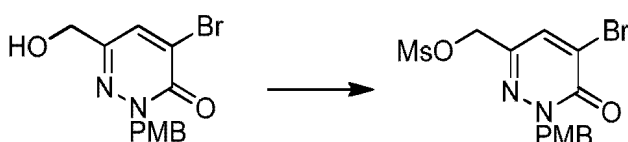


A una solución de 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (40 g, 0,11 mol) en THF (300 ml) a -30 °C se añadió NaBH<sub>4</sub> (12,85 g, 0,33 mol) y CaCl<sub>2</sub> (12,85 g, 0,11 mol), después se añadió gota a gota metanol (7 ml) a -30 °C. La mezcla se agitó a -30 °C durante 30 min, se calentó lentamente a 10 °C y después se vertió en una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol (50:1) como eluyente) para dar 4-bromo-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (12,1 g).

**RMN <sup>1</sup>H:** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,85 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

**EM (IEN):**  $m/z$  325, 327 (**M+H**)<sup>+</sup>

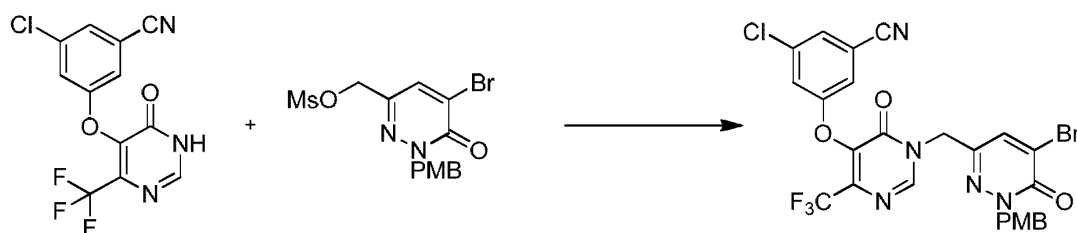
**Etapa 6:** metanosulfonato de (5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metilo



A una solución de 4-bromo-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (1,1 g, 3,4 mmol) y DIPEA (1,3 g, 10,4 mmol) en THF (20 ml) se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,5 g, 4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y después se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar metanosulfonato de (5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metilo (1,4 g) que se usó sin purificación adicional.

**EM (IEN):**  $m/z$  403, 405 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 7:** 3-((1-((5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo

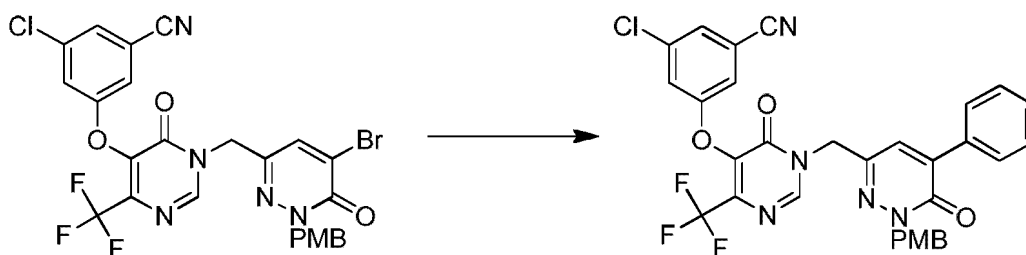


A una solución de 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitrilo (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (1,6 g, 5,2 mmol) en DMF (10 ml) se añadió trietilamina (1,5 ml, 10,4 mmol) y metanosulfonato de (5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metilo (1,4 g). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 5 h, se vertió en agua y después se extrajo con acetato de etilo (80 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo 5:1-2:1) para proporcionar 3-((1-((5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (0,56 g).

**EM (IEN):**  $m/z$  622, 624, 626 (**M+H**)<sup>+</sup>

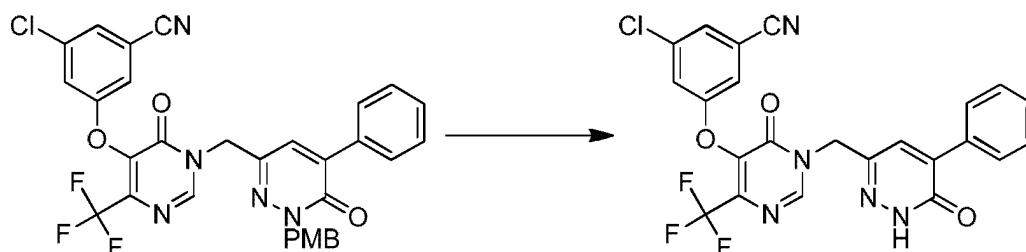
**Etapas 8:** 3-cloro-5-((1-((1-(4-metoxibencil)-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



Una mezcla de 3-((1-((5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (150 mg, 0,24 mmol), ácido fenilborónico (41 mg, 0,29 mmol),  $K_3PO_4$  (102 mg, 0,49 mmol),  $Pd(dppf)Cl_2$  (22 mg, 0,024 mmol) en 1,4-dioxanodioxano/ $H_2O$  (3:1) se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (3:1) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((1-(4-metoxibencil)-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (95 mg.).

**EM (IEN):**  $m/z$  620, 622 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapas 9:** 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



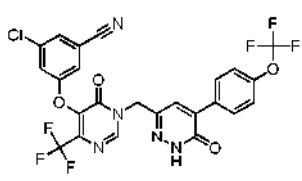
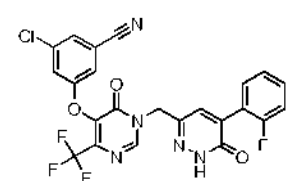
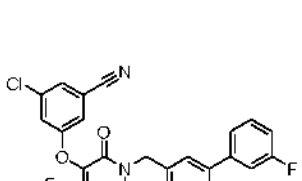
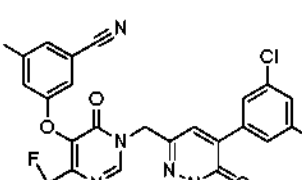
Una solución de 3-cloro-5-((1-((1-(4-metoxibencil)-6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (95 mg, 0,15 mmol) en TFA:TFAA (2:1, total 5 ml) se agitó en irradiación de microondas a 100 °C durante 5 min. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC preparativa para dar el compuesto del título, 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-fenil-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (27 mg). **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  13,10 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,63-7,77 (m, 6H), 7,40 (s, 3H), 5,14 (s, 2H).

**EM (IEN):**  $m/z$  500, 502 (**M+H**)<sup>+</sup>

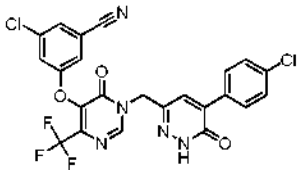
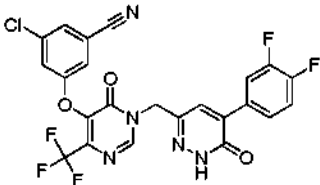
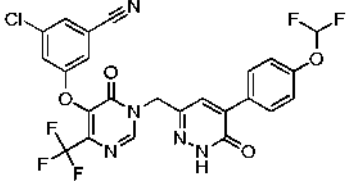
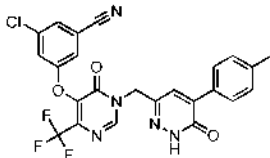
Usando los mismos procedimientos que los dados para las Etapas 1-7 en el Ejemplo 22 y yoduro de metilo en la Etapa 4 en lugar del PMBC1, el siguiente compuesto también se sintetizó y caracterizó como se indica en la tabla posterior:

Ejemplo	Estructura	nombre IUPAC	EM ( <b>M+H</b> ) <sup>+</sup> /RMN
23		3-((1-((5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> $m/z$ 516, 518 <b>RMN <sup>1</sup>H:</b> (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ 8,74 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,78-7,67 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

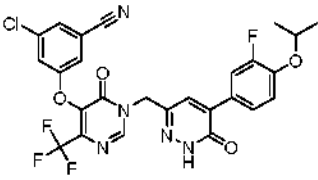
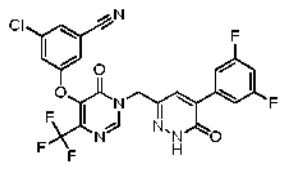
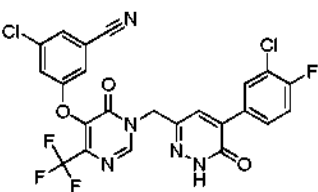
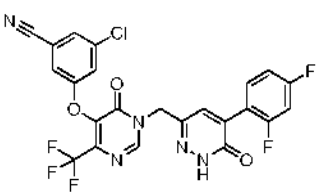
Usando los mismos procedimientos que los dados para las Etapas 1-7 en el Ejemplo 22 y el éster de boronato o ácido borónico correspondiente en la Etapa 8 en lugar de ácido fenilborónico, los siguientes compuestos también se sintetizaron y caracterizaron como se indica en la tabla posterior:

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
24		3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(4-(trifluoromethoxy)fenil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 584, 586 <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,20 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,90 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,62-7,71 (m, 4H), 7,41 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H).
25		3-cloro-5-((1-((5-(2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 518, 520 <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,17 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,60-7,74 (m, 4H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 2H), 5,15 (s, 2H).
26		3-cloro-5-((1-((5-(3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 518, 520 <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,20 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,64-7,77 (m, 6H), 7,49 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 7,28 (t, J= 7,2 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H).
27		3-cloro-5-((1-((5-(3-cloro-5-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 552, 554, 556 <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,29 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,62-7,86 (m, 6H), 7,52 (t, J= 8,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H).

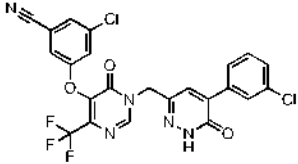
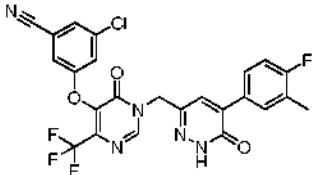
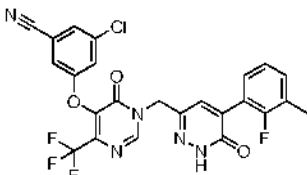
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
28		3-cloro-5-((1-((5-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z 534,536,538 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,18 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,63-7,74 (m, 4H), 7,49 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H).</b>
29		3-cloro-5-((1-((5-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z 536,538 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,23 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,93-7,99 (m, 1H), 7,63-7,77 (m, 5H), 7,51 (q, J=8,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H).</b>
30		3-cloro-5-((1-((5-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z 566,568 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,14 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,87 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,63-7,74 (m, 4H), 7,26 (t, J=147,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H).</b>
31		3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(p-tolil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z 514,516 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,06 (s, 1H) 8,76 (s, 1H), 7,64-7,74 (m, 6H), 7,22 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).</b>

(continuación)

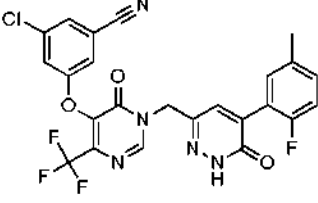
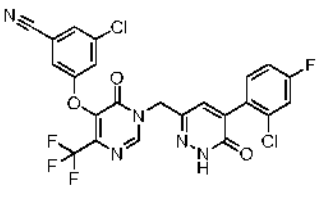
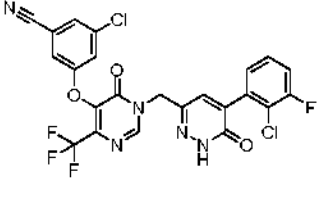
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
32		3-cloro-5-((1-((5-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z 576,578 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,11 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,63-7,83 (m, 6H), 7,26 (t, J= 17,6 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,66-4,72 (m, 1H), 1,26 (d, J = 5,9 Hz, 6H).</b>
33		3-cloro-5-((1-((5-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z 536,538 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,30 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,62-7,75 (m, 5H), 7,32-7,37 (m, 1H), 5,16 (s, 2H).</b>
34		3-cloro-5-((1-((5-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z 552,554,556 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,23 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,10-8,13 (m, 1H), 7,48-7,87 (m, 6H), 5,14 (s, 2H).</b>
35		3-cloro-5-((1-((5-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z 536, 538 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,27 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,40-7,43 (m, 2H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H).</b>

(continuación)

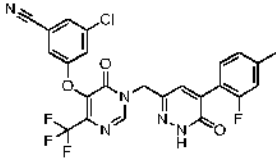
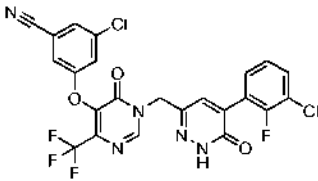
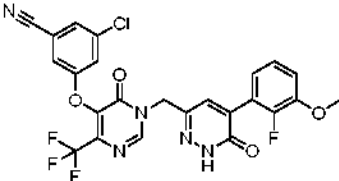
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
36		3-cloro-5-((1-((5-(3-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z 534, 536 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,28 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83-7,97 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,21 (s, 2H).</b>
37		3-cloro-5-((1-((5-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z 532, 534 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,13 (s, 1H), 8,77 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,69 (s, 1H), 7,64-7,69 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).</b>
38		3-cloro-5-((1-((5-(2-fluoro-3-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z 532, 534 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,19 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,00 (s, 3H).</b>



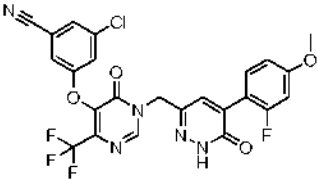
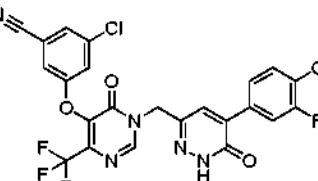
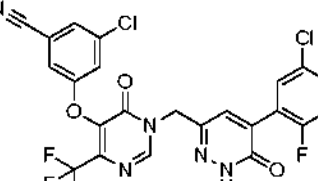
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
39		3-cloro-5-((1-((5-(2-fluoro-5-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 532, 534 <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,16 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,12-7,27 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).
40		3-cloro-5-((1-((5-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 552, 554 <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,21 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40-7,42 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 2H), 5,15 (s, 2H).
41		3-cloro-5-((1-((5-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocitrilo	<b>S (IEN)</b> <i>m/z</i> 552, 554 <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,26 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,18 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H).

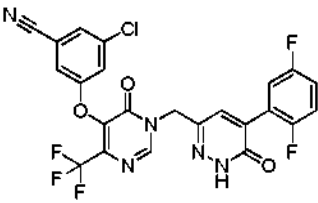
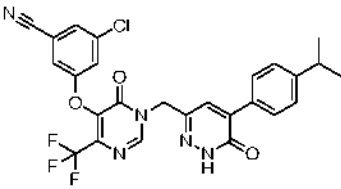
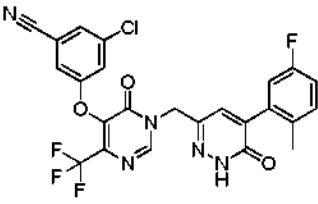
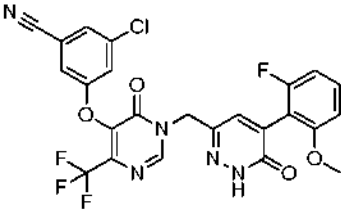
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
42		3-cloro-5-((1-((5-(2-fluoro-4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 532, 534 <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,19 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).
43		3-cloro-5-((1-((5-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 552, 554 <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,28 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,27-7,59 (m, 3H), 5,15 (s, 2H).
44		3-cloro-5-((1-((5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 548, 550 <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,17 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 6,96 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

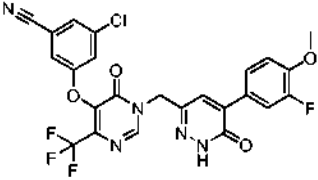
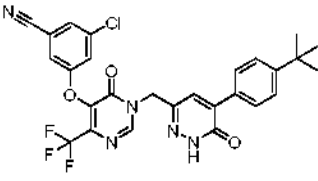
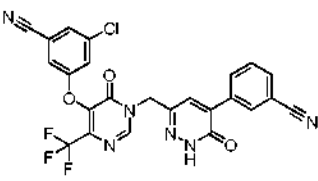
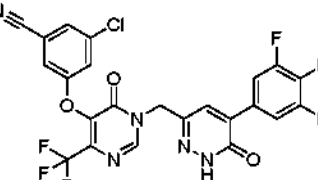
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
45		3-cloro-5-((1-((5-(2-fluoro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocitrilo	<b>EM (IEN) m/z 548, 550 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-J6, 400 MHz) δ 13,11 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65-7,66 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49-7,50 (m, 1H), 6,84-6,92 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).</b>
46		3-cloro-5-((1-((5-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocitrilo	<b>EM (IEN) m/z 552, 554 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-J6, 400 MHz) δ 13,28 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,96 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65-7,75 (m, 5H), 5,16 (s, 2H).</b>
47		3-cloro-5-((1-((5-(5-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocitrilo	<b>EM (IEN) m/z 552, 554 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-J6, 400 MHz) δ 13,28 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,75-7,53 (m, 6H), 7,35-7,37 (m, 1H), 5,16 (s, 2H).</b>

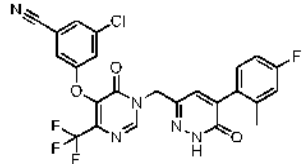
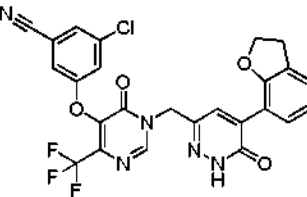
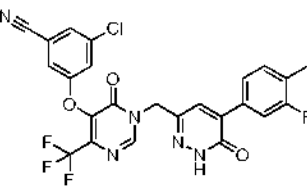
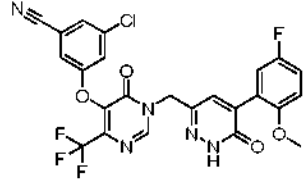
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
48		3-cloro-5-((1-((5-(2,5-difluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzotrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i> 536, 538 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-J6, 400 MHz) δ 13,32 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 3H), 7,45-7,37 (m, 3H) , 5,20 (s, 2H).</b>
49		3-cloro-5-((1-((5-(4-isopropilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzotrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i> 542, 544 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 13,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,78-7,68 (m, 6H), 7,33 (d, J =8,4 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,91 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H).</b>
50		3-cloro-5-((1-((5-(5-fluoro-2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzotrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i> 532, 534 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 13,10 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,78-7,68 (m, 5H), 7,33 (d, J=8,4 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,07 (s, 3H).</b>
51		3-cloro-5-((1-((5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzotrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i> 548, 550 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 13,12 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,43-7,49 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).</b>

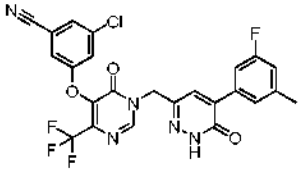
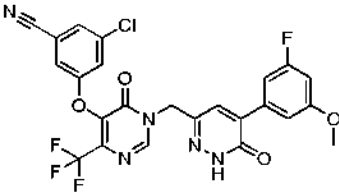
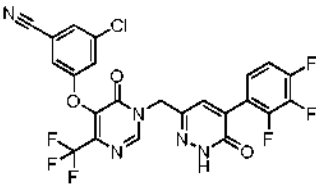
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
52		3-cloro-5-((1-((5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i> 548, 550 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i>=1,6 Hz, 1H), 7,64-7,82 (m, 5H), 7,24 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).</b>
53		3-((1-((5-(4-(tert-butil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i> 556, 558 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,08 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,75-7,65 (m, 6H), 7,45 (d, <i>J</i>=8,4 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 1,26 (s, 9H).</b>
54		3-cloro-5-((1-((5-(3-cyanofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i> 525, 527 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,29 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (d, <i>J</i>= 8,0 Hz, 1H), 7,91-7,64 (m, 6H), 5,16 (s, 2H).</b>
55		3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(3,4,5-trifluorofenil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i> 554, 556 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,33 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,15 (s, 2H).</b>

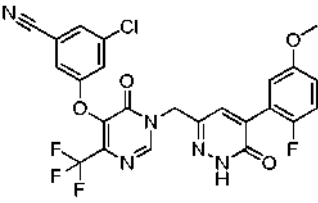
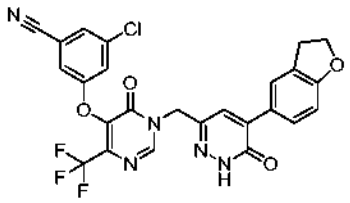
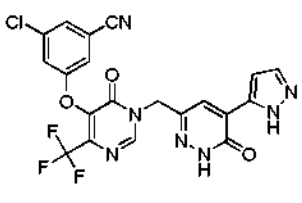
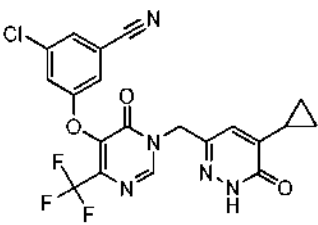
(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
56		3-cloro-5-((1-((5-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IEN) m/z 532, 534 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) δ</b> 13,16 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,06-7,23 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).
57		3-cloro-5-((1-((5-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IEN) m/z 542, 544 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) δ</b> 13,10 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 6,90 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,55 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,19 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H).
58		3-cloro-5-((1-((5-(3-fluoro-4-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IEN) m/z 532, 534 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) δ</b> 13,19 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,37-7,77 (m, 6H), 5,19 (s, 2H), 2,28 (s, 3H).
59		3-cloro-5-((1-((5-(5-fluoro-2-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IEN) m/z 548, 550 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) δ</b> 13,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,06-7,24 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

(continuación)

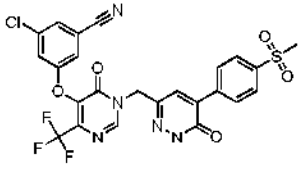
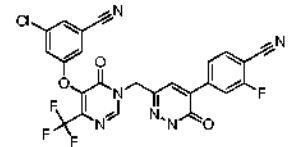
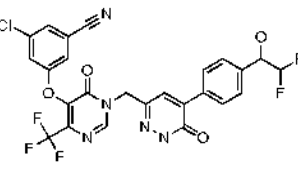
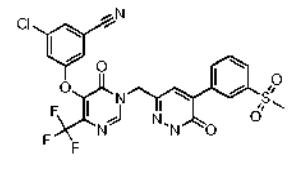
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
60		3-cloro-5-((1-((5-(3-fluoro-5-metilfenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocnitrilo	<b>EM (IEN) m/z 532, 534 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,24 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,38 (s, 3H).</b>
61		3-cloro-5-((1-((5-(3-fluoro-5-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocnitrilo	<b>EM (IEN) m/z 548, 550 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,22 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1 H), 6,95 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).</b>
62		3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(2,3,4-trifluorofenil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocnitrilo	<b>EM (IEN) m/z 554, 556 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,36 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H).</b>

(continuación)

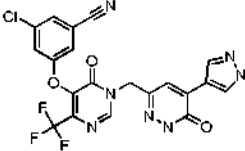
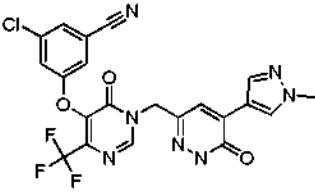
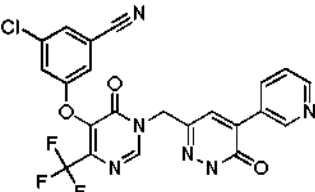
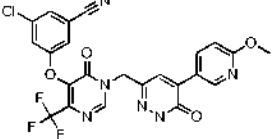
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
63		3-cloro-5-((1-((5-(2-fluoro-5-metoxifenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 548, 550 <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i>6, 400 MHz)</b> δ 13,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).
64		3-cloro-5-((1-((5-(2,3-dihydrobenzofuran-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 542, 544 <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i>6, 400 MHz)</b> δ 13,02 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,65-7,63 (m, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,55 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,19 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H).
65		3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pirazol-5-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN): m/z</b> 490, 492 <b>RMN <sup>1</sup>H (CD3OD-<i>d</i>6, 400 MHz):</b> δ 8,57 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,24 (s, 2H).
66		3-cloro-5-((1-((5-(ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN): m/z</b> 464, 466 <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i>6 400 MHz):</b> δ 12,81 (s, 1H, NH), 8,72 (s, 1H, ArH), 7,65-7,78 (m, 3H, ArH), 7,08 (s, 1H, ArH), 5,05 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2,03-2,07 (m, 1H, CH), 0,81-1,03 (m, 4H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ).



(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
67		3-cloro-5-((1-((5-(4-(trifluorometil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IEN):</b> <i>m/z</i> 578, 580 RMN <sup>1</sup> H NMR(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 400 MHz) δ 13,29 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,03 (d, 7=8,4 Hz, 2H), 7,97 (d, 7=8,4 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,22 (s, 3H).
68		4-(6-((5-(3-cloro-5-cyanophenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)-2-fluorobenzoniitrilo	<b>EM (IEN):</b> <i>m/z</i> 543, 545 RMN <sup>1</sup> H(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 400 MHz) δ 13,39 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,00-8,05 (m, 2H), 7,86-7,89 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,78 (s, 1H) 7,65 (s, 1H), 5,17 (s, 2H).
69		3-cloro-5-((1-((5-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IEN):</b> <i>m/z</i> 580, 582 RMN <sup>1</sup> H(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 400 MHz) δ 13,14 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,81 (d, 7=8,4 Hz, 2H), 7,65-7,76 (m, 4H), 7,48 (d, 7=8,4 Hz, 2H), 6,01 (td, 7=4,0 Hz, 56,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,76-4,82 (m, 1H).
70		3-cloro-5-((1-((5-(3-(metilsulfonil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IEN):</b> <i>m/z</i> 578, 580 RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 13,27 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,11 (d, 7=8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63-7,75 (m, 4H), 5,18 (s, 2H) 3,21 (s, 3H).

(continuación)

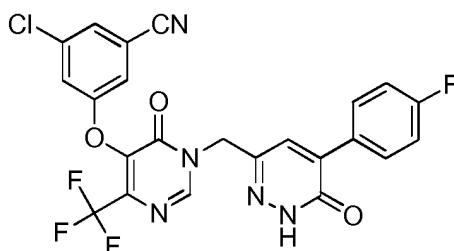
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
71		3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pirazol-4-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IEN):</b> <i>m/z</i> 490, 492 RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 12,99 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,24-8,38 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,12 (s, 2H)
72		3-cloro-5-((1-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IEN):</b> <i>m/z</i> 504,506 RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 13,01 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).
73		3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(piridin-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IEN):</b> <i>m/z</i> 501,503 RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 13,37 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,74 (d, 7=4,4 Hz 1H), 8,51 (d, 7=8,4 Hz 1H), 7,92 (s, 1H), 7,73-7,77 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 5,18 (s, 2H).
74		3-cloro-5-((1-((5-(6-metoxipiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IEN):</b> <i>m/z</i> 531, 533 RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 13,14 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,15 (dd, J=2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J=4,2 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,99 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

(continuación)

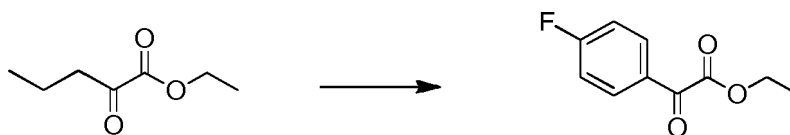
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM(M+H) <sup>+</sup> /RMN
75		3-cloro-5-((1-((5-(4-cyanofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	EM (IEN): <i>m/z</i> 525, 527 RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 13,29 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,91 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,16 (s, 2H).
76		3-cloro-5-((1-((5-(1-metil-1H-pirazo-1-5-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	EM (IEN): <i>m/z</i> 504, 506 RMN <sup>1</sup> H (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz) δ 13,30 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62-7,65 (s, 2H), 7,45 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

**Ejemplo 77:**

5 **3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



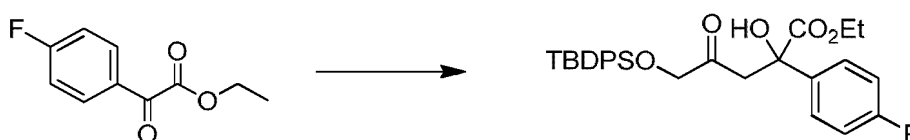
10 **Etapa 1: 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo**



15 En un matraz de fondo redondo de 10 l purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de oxalato de dietilo (360 g, 2,46 mol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (3000 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de una solución de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio en tetrahidrofurano (1,9 l, 1 N, 0,78 equiv.)

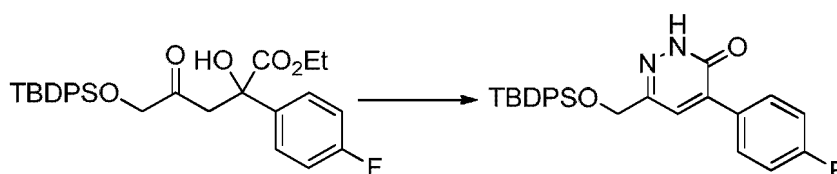
con agitación a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en 2,5 h. La solución resultante se agitó durante 30 min a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , después se calentó lentamente a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 500 ml de HCl 2 M. La solución resultante se extrajo con 2 x 500 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2 x 200 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por destilación a presión reducida (5 mm de Hg) y la fracción se recogió a  $106\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Esto dio como resultado 290 g de 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo en forma de un aceite de color amarillo.

**Etapa 2:** 5-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxopentanoato de etilo



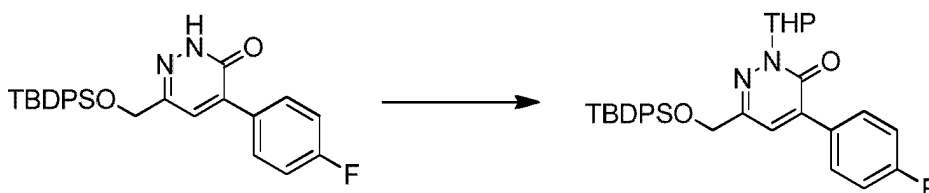
En tubo cerrado herméticamente de 250 ml purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso 2-(4-fluorofenil)-2-oxoacetato de etilo (55 g, 280 mmol, 1,00 equiv.), 1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]propan-2-ona (110 g, 352 mmol, 1,26 equiv.), ácido acético (33 g, 550 mmol, 1,96 equiv.), pirrolidina (7,8 g, 93 mmol, 0,33 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a  $85\text{ }^{\circ}\text{C}$  y después se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:60-1:10). Esto dio como resultado 45 g de 5-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxopentanoato de etilo en forma de un aceite de color pardo.

**Etapa 3:** 6-[[terc-butildifenilsilil)oxi]metil]-4-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropiridazin-3-ona

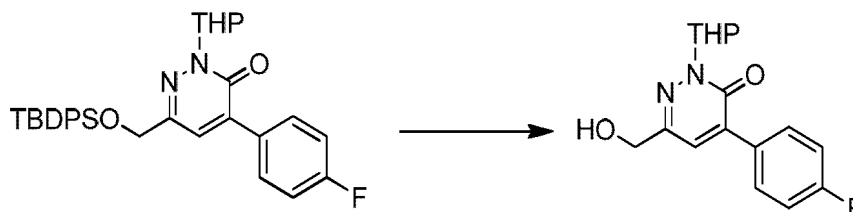


En un matraz de fondo redondo de 4 bocas y 1000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 5-[(terc-butildifenilsilil)oxi]-2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxopentanoato de etilo (292 g, 574 mmol) en ácido acético (520 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de hidrato de hidrazina (115 g, 2,30 mol) con agitación por debajo de  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  en 30 min. La solución resultante se agitó durante 3 h a t.a., después, se calentó a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en 2000 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 1000 de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2000 ml de  $\text{NaHCO}_3$  al 5 % y 1000 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por recristalización en n-hexano para proporcionar 6-[[terc-butildifenilsilil)oxi]metil]-4-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropiridazin-3-ona (150 g) en forma de un sólido de color blanco.

**Etapa 4:** 6-[[terc-butildifenilsilil)oxi]metil]-4-(4-fluorofenil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-ona



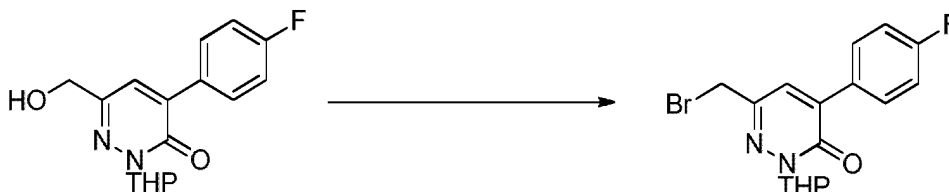
En un matraz de fondo redondo de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 6-[[terc-butildifenilsilil)oxi]metil]-4-(4-fluorofenil)-2,3-dihidropiridazin-3-ona (150 g, 327 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (1,2 l), 3,4-dihidro-2H-pirano (80 g, 951 mmol, 2,91 equiv.), PPTS (15 g, 59,8 mmol, 0,18 equiv.). La solución resultante se agitó durante 5 h a  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A esto se añadió más cantidad de DHP (55 g, 654 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió en 1000 ml de  $\text{NaHCO}_3$  al 5 %. La solución resultante se extrajo con 2 x 500 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 500 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 220 g (en bruto) de 6-[[terc-butildifenilsilil)oxi]metil]-4-(4-fluorofenil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-ona, en forma de un aceite de color pardo.

**Etapa 5:** 4-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-ona

- 5 En un matraz de fondo redondo de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se puso una solución de 6-[[[terc-butildifenilsilil]oxi]metil]-4-(4-fluorofenil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidropiridazin-3-ona (220 g, 324 mmol, 1,00 equiv, 80 %) en tetrahidrofurano (1,1 l). Esto se siguió de la adición de Bu<sub>4</sub>NF (87 g, 333 mmol, 1,03 equiv.) en varios lotes a 20 °C en 5 min. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se vertió en 1000 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 5 %. La solución resultante se extrajo con 2 x 500 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1000 ml de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1:1). Esto dio como resultado 75 g de 4-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-2-(oxan-2-il)-2,3-dihidro piridazin-3-ona en forma de un sólido de color blanco.

**EM (IEN) m/z 305 (M+H)<sup>+</sup>**

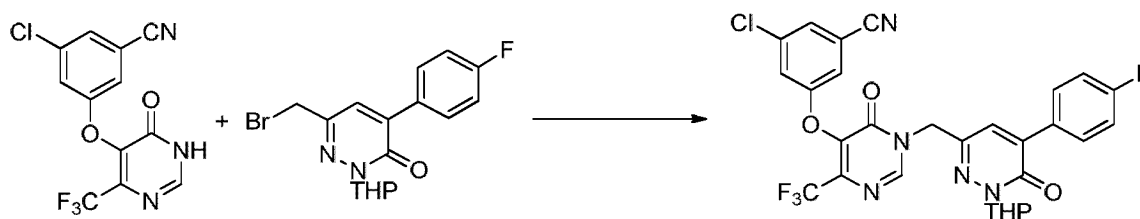
15

**Etapa 6:** 6-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona

- 20 A una solución en agitación de 4-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona (10 g, 32,9 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C se añadió CBr<sub>4</sub> (13,08 g, 39,4 mmol) seguido de adición lenta de una solución de trifetilfosfina (10,34 g, 39,4 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla resultante se dejó en agitación a 0 °C durante 1 h y después se concentró a presión reducida. Se añadió éter dietílico (500 ml) a la mezcla en bruto y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano (0 % -60 %) como eluyente) para proporcionar 6-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)piridazin-3(2H)-ona en forma de un sólido de color blanco (9,86 g).

**EM (IEN) m/z 367, 369 (M+H)<sup>+</sup>**

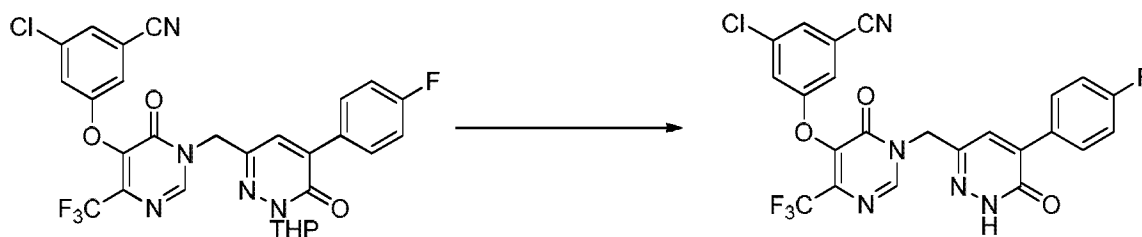
- 30 **Etapa 7:** 3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



- 35 A una mezcla de 6-(bromometil)-4-(4-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il) piridazin-3(2H)-ona (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (10,59 g, 28,8 mmol) y 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (9,10 g, 28,8 mmol) en DMF (35 ml) se añadió DIPEA (6,55 ml, 37,5 mmol) a 0 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 1 h más. La mezcla se concentró a presión reducida y se añadió agua (200 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x 50 ml) seguido de éter dietílico (3 x 50 ml) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (16,27 g).

**EM (IEN) m/z 601.602 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etapa 8:** 3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



5 Una solución de 3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitrilo (15,78 g, 26,2 mmol) en TFA (40,4 ml, 524 mmol) se agitó a t.a. durante 1 h. Se retiró TFA a presión reducida y se añadió éter dietílico (250 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (2 x 125 ml) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (11,67 g).

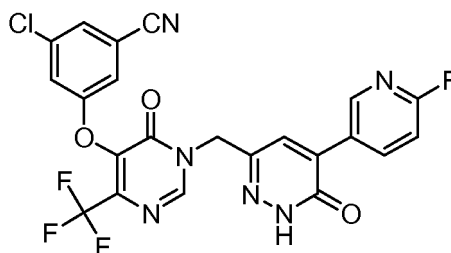
**EM (IEN)**  $m/z$  518, 520 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**RMN <sup>1</sup>H:** (DMSO-*d*6, 400 MHz)

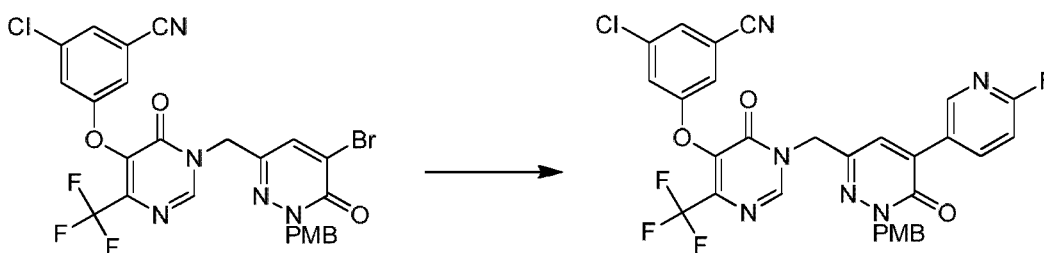
$\delta$  13,13 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,87 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 7,62-7,72 (m, 4H), 7,26 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 5,14 (s, 2H).

**Ejemplo 78:**

**3-cloro-5-((1-((5-(6-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



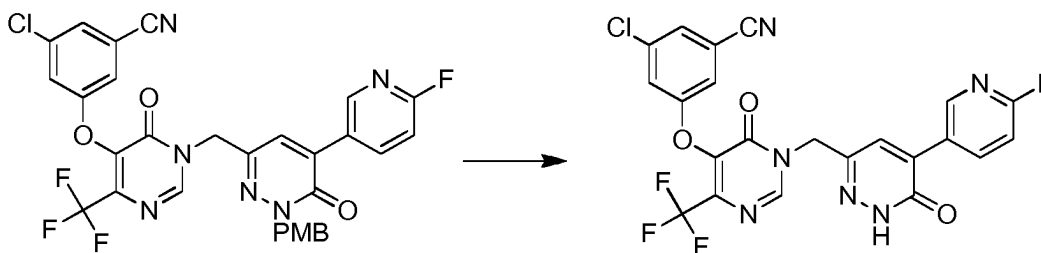
**Etapa 1:** 3-cloro-5-((1-((5-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



25 A una solución de 3-((1-((5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (80,0 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (5 ml / 1 ml) se añadió ácido (2-fluoro-5-piridina)borónico (41 mg, 0,26 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15,0 mg) y carbonato potásico (35 mg, 0,26 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado, 3-cloro-5-((1-((5-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (50 mg).

**EM (IEN)**  $m/z$  639, 641 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Etapa 2:** 3-cloro-5-((1-((5-(6-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



5 A una solución de 3-cloro-5-((1-((5-(6-fluoropiridin-3-il)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (50 mg, 0,08 mmol) en acetonitrilo/H<sub>2</sub>O (5 ml /1 ml) se añadió CAN (0,22 g, 0,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante una noche. La CLEM indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto del título, 3-cloro-5-((1-((5-(6-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (20 mg).

10 **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,28 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,41 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H).

15 **EM (IENI) *m/z*** 519, 521 (**M+H**)<sup>+</sup>

Usando un procedimiento análogo al dado para el Ejemplo 78, y el ácido borónico o éster de boronato correspondiente en la Etapa 1 en lugar de ácido (2-fluoro-5-piridina)borónico, también se prepararon y caracterizaron los Ejemplos 79-89 como se indica en la tabla posterior. El Ejemplo 90 en la tabla posterior también se preparó a partir de 3-((1-((5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo de acuerdo con el procedimiento dado para la Etapa 2 en el Ejemplo 78.

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM (M+H) <sup>+</sup> /RMN
79		3-cloro-5-((1-((2-metoxipiridin-4-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i></b> 446, 448. <b>RMN <sup>1</sup>H:</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 13,27 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).
80		3-cloro-5-((1-((5-metilpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i></b> 445, 447. <b>RMN <sup>1</sup>H:</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 13,27 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).
81		3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-piridin-4-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i></b> 501, 503. <b>RMN <sup>1</sup>H:</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 13,56 (s, 1H), 8,88 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,21 (s, 2H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM (M+H) <sup>+</sup> /RMN
82		3-cloro-5-((1-((5-(5-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocnitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 519, 521. <b>RMN <sup>1</sup>H:</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 13,34 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> =10,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H).
83		3-cloro-5-((1-((5-(6-metilpiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocnitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 515, 517. <b>RMN <sup>1</sup>H:</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 13,45 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,71 (s, 3H).
84		5-(6-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)nicotinonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 526, 528. <b>RMN <sup>1</sup>H:</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 13,42 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,20 (s, 2H).
85		3-cloro-5-((1-((5-(5-metoxipiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocnitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 531, 533. <b>RMN <sup>1</sup>H:</b> (Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub> , 400 MHz) δ 8,98 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,06 (s, 3H).
86		3-cloro-5-((1-((5-(6-cloropiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocnitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 535, 537. <b>RMN <sup>1</sup>H:</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 13,30 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,06 (s, 3H).
87		3-cloro-5-((1-((5-(2-fluoropiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocnitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 519, 521. <b>RMN <sup>1</sup>H:</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 13,30 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H).
88		3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(quinolin-3-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzocnitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 551, 553. <b>RMN <sup>1</sup>H:</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 9,28 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,06-8,09 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66-7,72 (m, 3H), 5,23 (s, 2H).

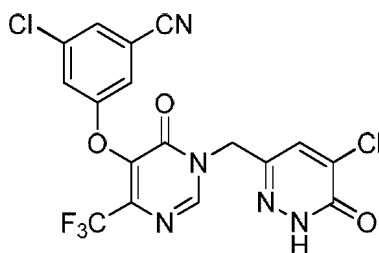


(continuación)

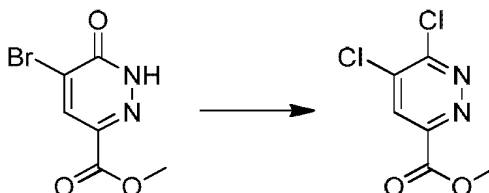
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM (M+H) <sup>+</sup> /RMN
89		3-((1-((5-(4-(1-amino-2,2,2-trifluoroetil)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 597, 599. <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz): δ 13,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,60-7,90 (m, 8H), 5,30 (t, J = 7,2, Hz, 1H), 5,16 (s, 2H).
90		3-((1-((5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 502, 504. <b>RMN <sup>1</sup>H:</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 13,38 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,78-7,67 (m, 3H), 5,12 (s, 2H).

**Ejemplo 91:**

5 **3-cloro-5-((1-((5-cloro-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

**Etapa 1:** 5,6-dicloropiridazin-3-carboxilato de metilo

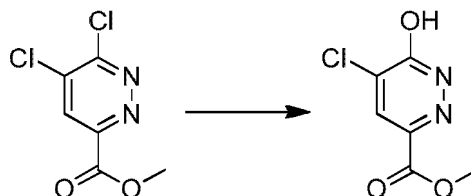
10



15 Una solución de 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (2 g, 8,62 mmol) en POCl<sub>3</sub> se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) como eluyente) para dar 5,6-dicloropiridazin-3-carboxilato de metilo (1,3 g).

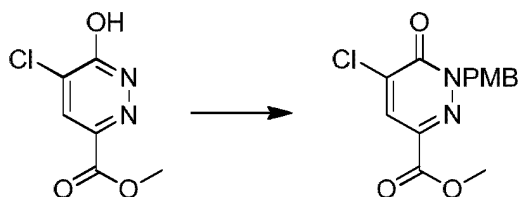
**Etapa 2:** 5-cloro-6-hidroxipiridazin-3-carboxilato de metilo

20



25 Una solución de 5,6-dicloropiridazin-3-carboxilato de metilo (1,3 g, 6,31 mmol) en AcOH se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 5-cloro-6-hidroxipiridazin-3-carboxilato de metilo (1,3 g) que se usó sin purificación adicional.

**Etapa 3:** 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo



5 A una suspensión de 5-cloro-6-hidroxipiridazin-3-carboxilato de metilo (1,3 g) y carbonato potásico (2,61 g, 18,9 mmol) en DMF a t.a. se añadió PMBC1 (1,5 g, 9,61 mmol). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (5:1) como eluyente) para proporcionar 5-cloro-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxilato de metilo (1,5 g).

10 **RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,97 (s, 1H), 7,43 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 6,83 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz), 5,35 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

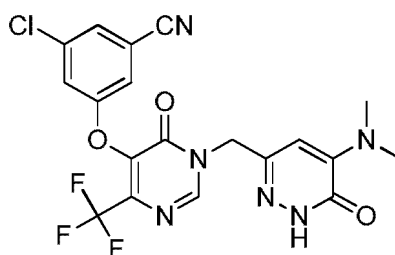
Usando el intermedio anterior, el compuesto del título se preparó siguiendo procedimientos similares a las Etapas 5-7 y la Etapa 9 del Ejemplo 22.

15 **RMN <sup>1</sup>H** (DMSD-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,44 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,09 (s, 2H).

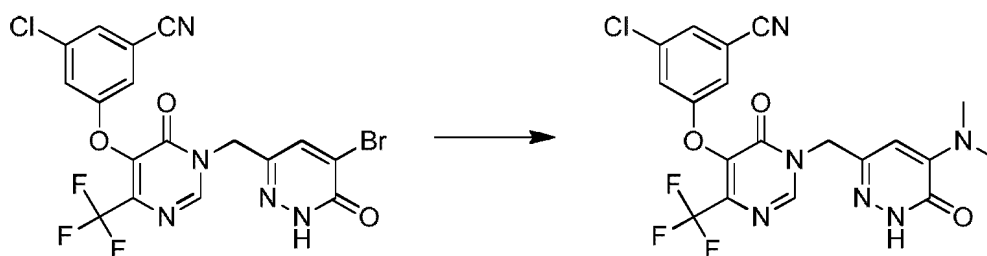
**EM (IEN)** *m/z* 458, 460, 462 (**M+H**)<sup>+</sup>.

#### 20 Ejemplo 92:

**3-cloro-5-((1-((5-(dimetilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



25 **Etapa 1:** 3-cloro-5-((1-((5-(dimetilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



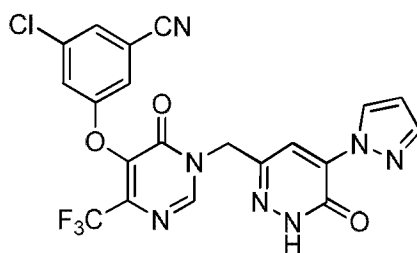
30 Una solución de 3-((1-((5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (50 mg, 0,10 mmol) y dimetilamina (45 mg, 1 mmol) en NMP (3 ml) se agitó en irradiación de microondas a 120 °C durante 10 min. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. Este material en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 3-cloro-5-((1-((5-(dimetilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluoro metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (30 mg).

35 **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,32 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,03 (s, 6H).

**EM (IEN)** *m/z* 467, 469 (**M+H**)<sup>+</sup>

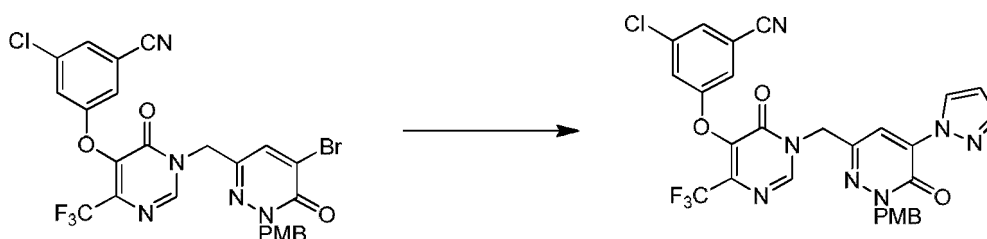
#### 40 Ejemplo 93:

**3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-pirazol-1-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



**Etapa 1:** 3-cloro-5-((1-((1-(4-metoxibencil)-6-oxo-5-(1H-pirazol-1-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

5



Una mezcla de 3-((1-((5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (100 mg, 0,161 mmol), 1H-pirazol (12 mg, 0,177 mmol) y carbonato potásico (44 mg, 0,322 mmol) en 1,4-1,4-dioxano (10 ml) se agitó durante una noche a 80 °C. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((1-(4-metoxibencil)-6-oxo-5-(1H-pirazol-1-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (82 mg).

10

15

**EM (IEN):**  $m/z$  610, 612 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Usando el intermedio anterior, el compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 2 del Ejemplo 78.

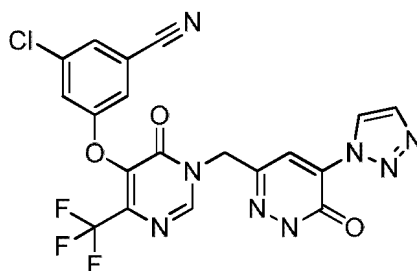
20

**RMN <sup>1</sup>H** (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 9,01-9,02 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,26 (s, 2H).

**EM (IEN)**  $m/z$  490, 492 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Ejemplo 94:** 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

25



El compuesto del título se preparó en de una manera análoga al Ejemplo 93.

30

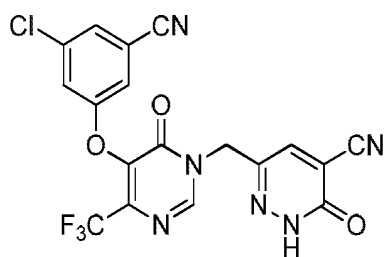
**EM (IEN)**  $m/z$  491, 493

**RMN <sup>1</sup>H:** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 13,77 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,26 (s, 2H).

**Ejemplo 95:**

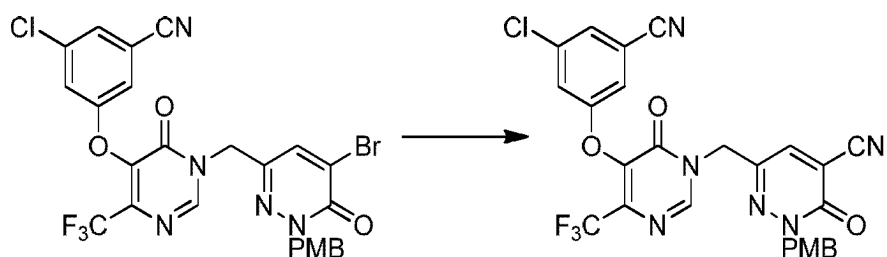
35

**6-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitrilo**



**Etapa 1:** 6-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il) metil)-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitrilo

5



10

A una solución de 3-((1-((5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (0,3 g, 0,5 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron  $ZnCN_2$  (68 mg, 0,58 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (0,2 g, 0,17 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ acetato de etilo (de 2:1 a 1:1) como eluyente) para proporcionar 6-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxi bencil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carbonitrilo (150 mg).

15

**EM (IEN):**  $m/z$  569, 571 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Usando el intermedio anterior, el compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 2 del Ejemplo 78.

20

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  13,87 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80-7,66 (m, 3H), 5,13 (s, 2H).

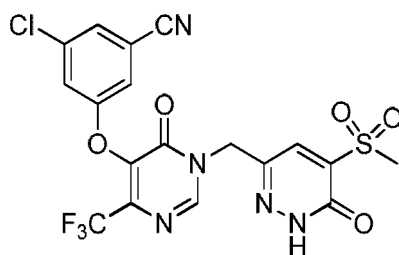
**EM (IEN):**  $m/z$  449, 451 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Ejemplo 96:

25

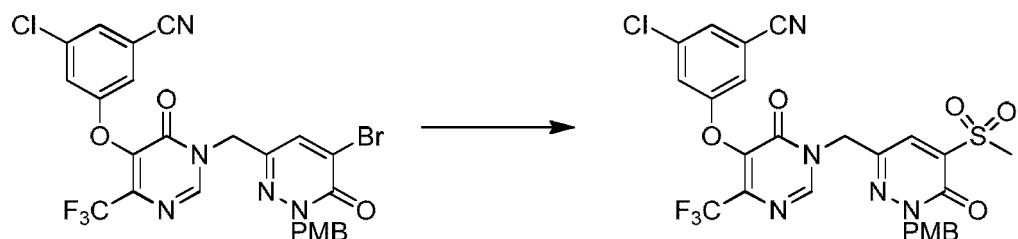
**3-cloro-5-((1-((5-(metilsulfonil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-5-il)oxi)benzonitrilo**

**metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-5-il)oxi)benzonitrilo**



30

**Etapa 1:** 3-cloro-5-((1-((1-(4-metoxibencil)-5-(metilsulfonil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una solución de 3-((1-((5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (220 mg, 0,35 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Na}$  (180 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((1-((1-(4-metoxibencil)-5-(metilsulfonyl)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (210 mg).

**EM (IEN):**  $m/z$  622, 624 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

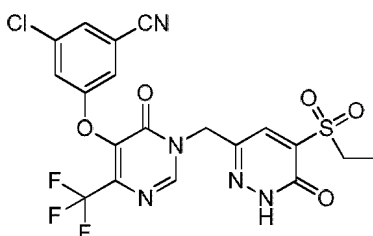
Usando el intermedio anterior, el compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 2 del Ejemplo 78.

**EM (IEN):**  $m/z$  502, 504 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*6, 400 MHz)  $\delta$  13,87 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,37 (s, 3H)

#### Ejemplo 97:

**3-cloro-5-((1-((5-(etilsulfonyl)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 96.

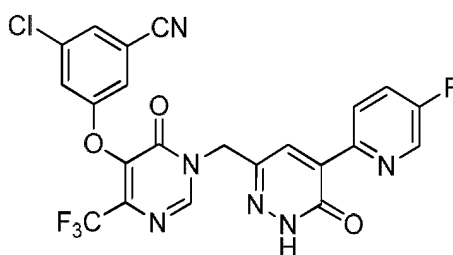
**EM (IEN)**  $m/z$  516, 518

**RMN <sup>1</sup>H:** (DMSO-*d*6, 400 MHz)

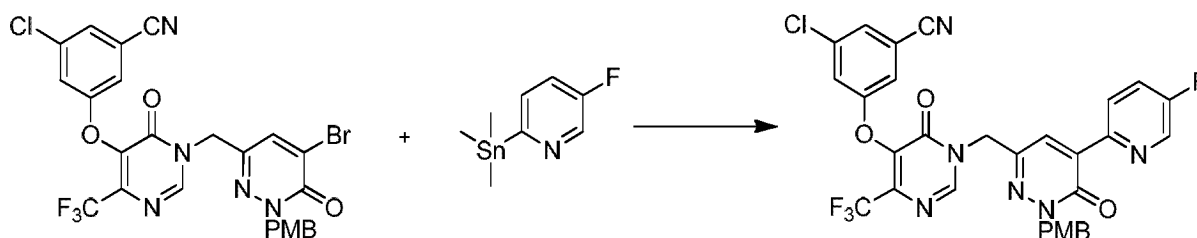
$\delta$  13,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,78-7,68 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 3,50 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,13 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

#### Ejemplo 98:

**3-cloro-5-((1-((5-(5-fluoropiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



**Etapa 1:** 3-cloro-5-((1-((5-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



Una mezcla de 5-fluoro-2-(trimetilestanil)piridina (94 mg, 0,362 mmol), 3-((1-((5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (150 mg, 0,242 mmol) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (14 mg, 0,012 mmol) en DME (10 ml) se agitó durante una noche a 80 °C. Después de haber

finalizado la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((5-(5-fluoropiridin-2-il)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (110 mg). **EM (IEN):** *m/z* 639, 641 (**M+H**)<sup>+</sup>

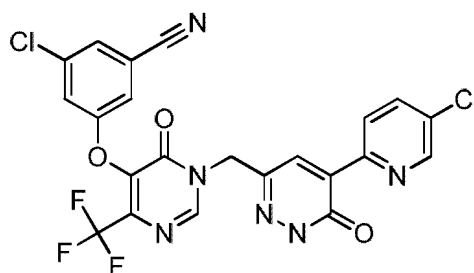
5 Usando el intermedio anterior, el compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 2 del Ejemplo 78.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 13,37 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,72-8,75 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,85-7,86 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 5,26 (s, 2H).

10 **EM (IENI)** *m/z* 519, 521 (**M+H**)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 99:

15 **3-cloro-5-((1-((5-(5-cloropiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



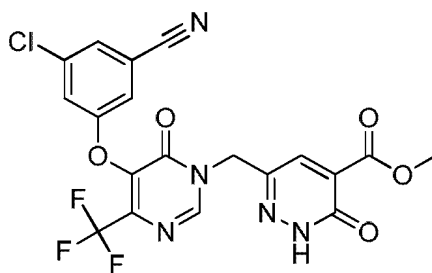
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 98.

20 **EM (IENI)** *m/z* 535, 537

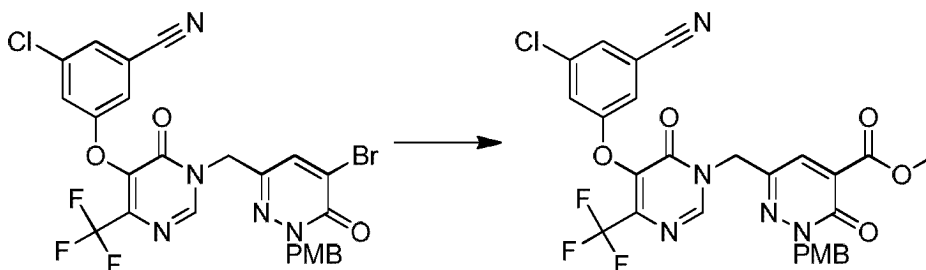
**RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)** δ 13,39 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,63-7,67 (m, 2H), 5,23 (s, 2H).

#### Ejemplo 100:

25 **6-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il) metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de metilo**



30 **Etapa 1:** 6-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il) metil)-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de metilo



35 Una mezcla de 3-((1-((5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (400 mg, 0,64 mmol), trietilamina (0,4 ml, 2,8 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (50 mg) en una mezcla 1:1 de DMF/metanol (10 ml) se calentó a 70 °C con agitación en una atmósfera de monóxido de carbono (0,34 MPa (50 psi)) durante 20 h. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se

40

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente) para proporcionar 6-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-carboxilato de metilo (300 mg).

**EM (IENI)  $m/z$  602, 604 (M+H)<sup>+</sup>**

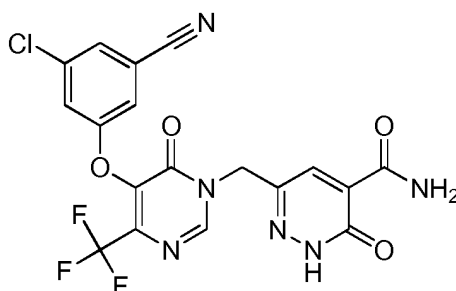
5 Usando el intermedio anterior, el compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 2 del Ejemplo 78.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  13,46 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

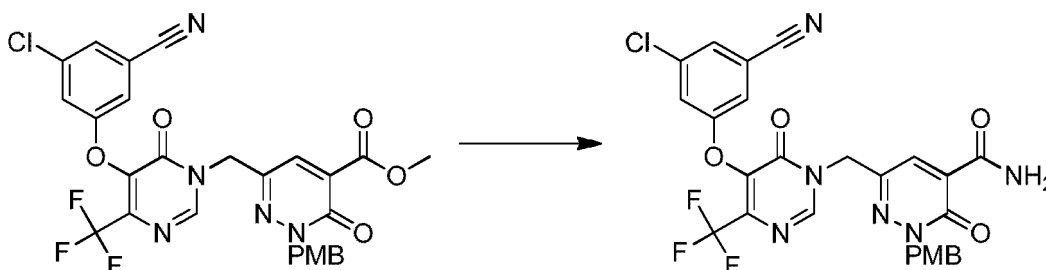
10 **EM (IENI)  $m/z$  482, 484 (M+H)<sup>+</sup>**

#### Ejemplo 101:

15 **6-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida**



20 **Etapa 1:** 6-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il) metil)-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida



25 A una mezcla de 6-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin -1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxilato de metilo (150 mg, 0,25 mmol) en 5 ml de THF se añadió NH<sub>4</sub>OH (1 ml, 17 mmol) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a t.a. Después de finalizar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 6-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-carboxamida (120 mg,).

30 **EM (IEN):  $m/z$  587, 589 (M+H)<sup>+</sup>**

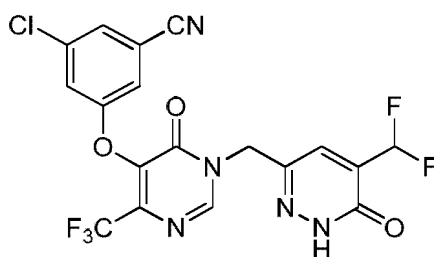
Usando el intermedio anterior, el compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 2 del Ejemplo 78.

35 **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  13,72 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,24 (s, 2H).

**EM (IEN):  $m/z$  467, 469 (M+H)<sup>+</sup>**

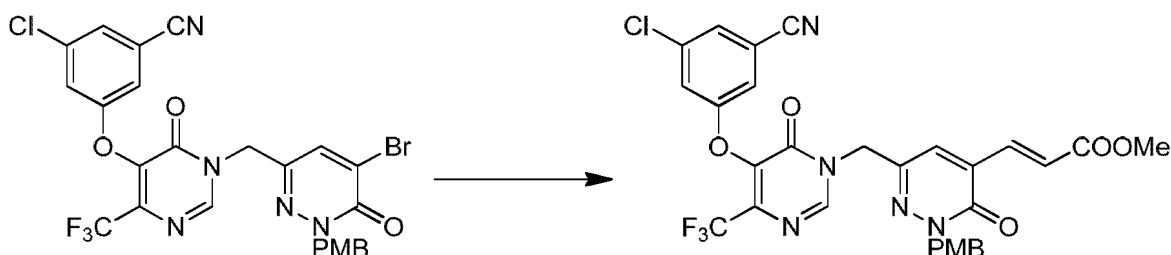
#### Ejemplo 102:

40 **3-cloro-5-((1-((5-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-5-il)oxi)benzonitrilo**



**Etapa 1:** 3-(6-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)acrilato de (E)-metilo

5



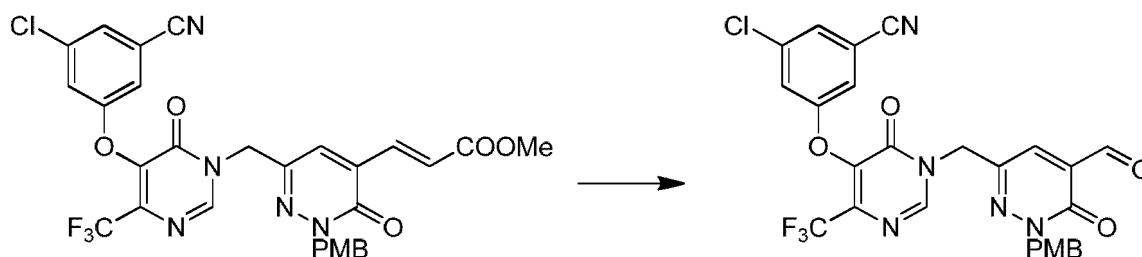
A una solución de 3-((1-((5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (0,3 g, 0,68 mmol), acrilato de etilo (40,4 ml, 3,4 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,0 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron sucesivamente Pd(OAc)<sub>2</sub> (30 mg, 0,14 mmol) y P(o-tolil)<sub>3</sub> (40 mg, 0,14 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 10:1 a 5:1) como eluyente) para proporcionar 3-(6-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)acrilato de (E)-metilo (220 mg).

15

**EM (IEN):** *m/z* 642, 644 (M+H)<sup>+</sup>

**Etapa 2:** 3-cloro-5-((1-((5-formil-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-5-il)oxi)benzonitrilo

20



A una solución de 3-(6-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-2-(4-metoxibencil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)acrilato de (E)-metilo (220 mg, 0,34 mmol) en un disolvente mezcla de diclorometano (5 ml) y metanol (1 ml) se agitó a -65 °C durante 15 min en una atmósfera de O<sub>3</sub>. Se añadió (Me)<sub>2</sub>S (2 ml), después la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (5: 1 a 3: 1) como eluyente) para dar el producto deseado, 3-cloro-5-((1-((5-formil-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-5-il)oxi)benzonitrilo (110 mg).

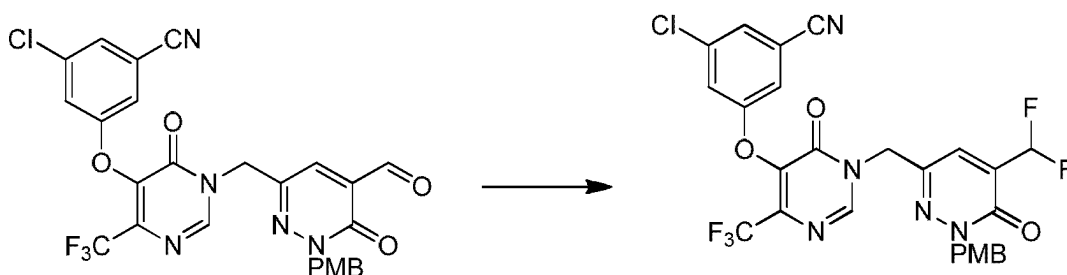
30

**EM (IEN):** *m/z* 572, 574 (M+H)<sup>+</sup>

**Etapa 3:** 3-cloro-5-((1-((5-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridazin-5-il)oxi)benzonitrilo

35

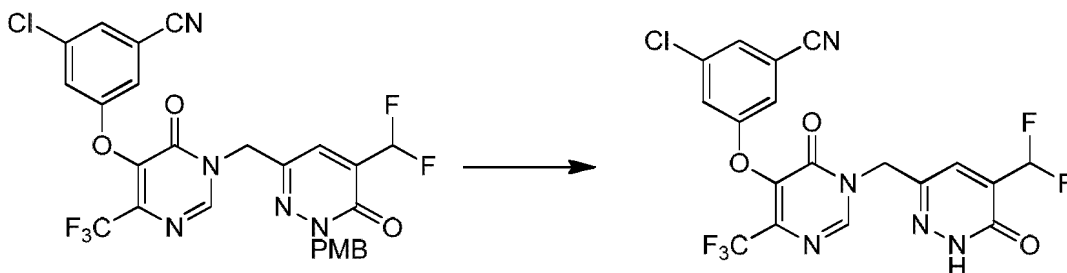




Una solución de 3-cloro-5-((1-((5-formil-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (110 mg, 0,19 mmol) en 5 ml de diclorometano seco se enfrió a -45 °C. Se añadió DAST (62 mg, 0,39 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió entre agua y diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((1-((5-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (35 mg).

**EM (IEN):**  $m/z$  594, 596 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Etapa 4:** 3-cloro-5-((1-((5-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

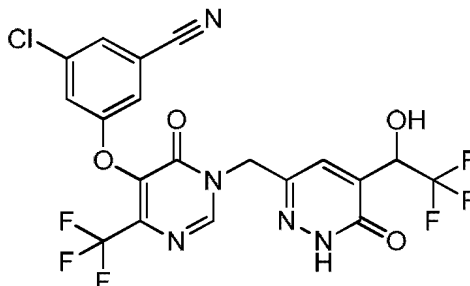


A una solución de 3-cloro-5-((1-((5-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (100 mg, 0,16 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se añadió en porciones Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> (0,48 g, 0,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para dar 3-cloro-5-((1-((5-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (30 mg).

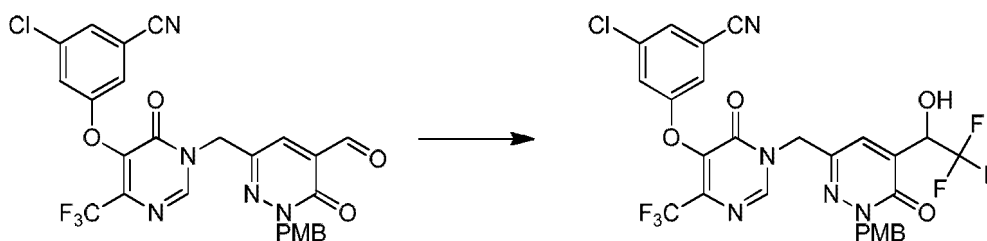
**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,42 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,63-7,77 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 5,16 (s, 2H).

**EM (IEN):**  $m/z$  474, 476 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Ejemplo 103:** 3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



**Etapa 1:** 3-cloro-5-((1-((1-(4-metoxibencil)-6-oxo-5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

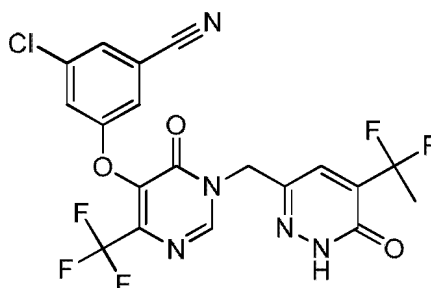


Una solución de 3-cloro-5-((1-((5-formil-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (790 mg, 1,38 mmol) y CsF (168 mg, 1,1 mmol) en 5 ml de THF anhidro se enfrió a -20 °C. Se añadió TMSCF<sub>3</sub> (204 mg, 1,1 mmol) a la misma temperatura. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-chloro-5-((1-((5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (300 mg).  
**EM (IEN):** *m/z* 642, 644 (**M+H**)<sup>+</sup>

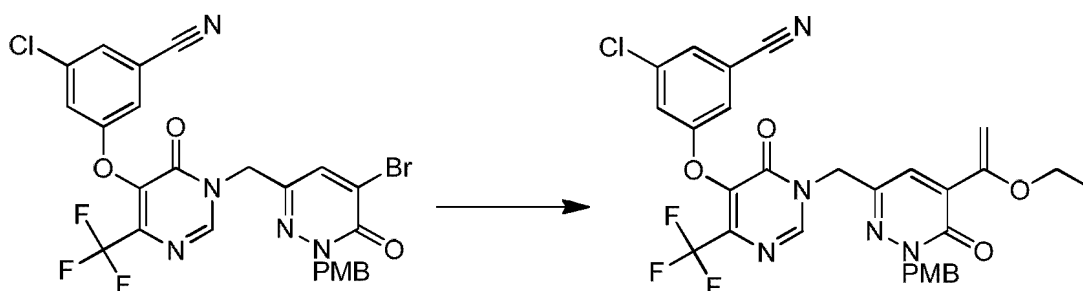
Usando el intermedio anterior, el compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 2 del Ejemplo 78.  
**EM (IEN):** *m/z* 522, 524 (**M+H**)<sup>+</sup>  
**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,54 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 5,33 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,17-5,23 (m, 2H).

#### Ejemplo 104:

**3-cloro-5-((1-((5-(1,1-difluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

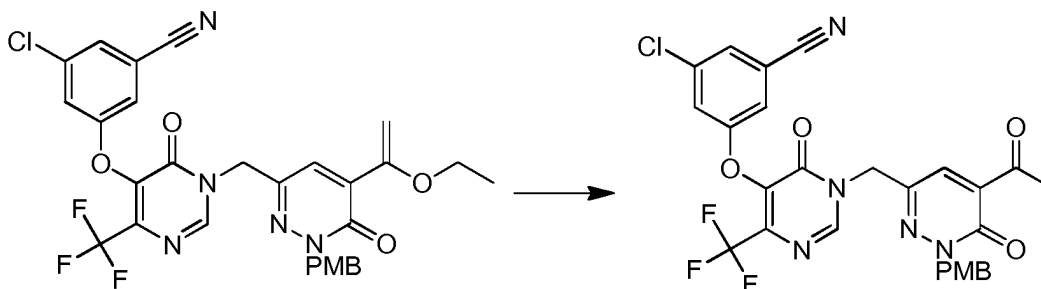


**Etapa 1:** 3-cloro-5-((1-((5-(1-etoxivinil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una mezcla de 3-((1-((5-bromo-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (600 mg, 0,97 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (418 mg, 1,16 mmol) en tolueno (8 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (112 mg, 0,09 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 120 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 2:1) como eluyente) para proporcionar 3-chloro-5-((1-((5-(1-etoxivinil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (400 mg).  
**EM (IEN):** *m/z* 614, 616 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 2:** 3-((1-((5-acetil-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo



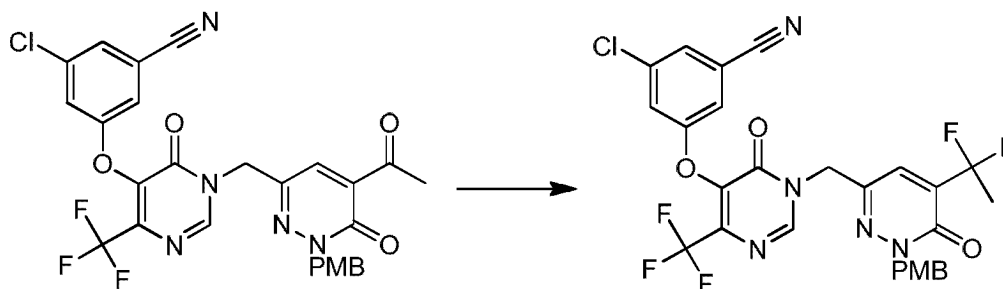
5

A una solución de 3-cloro-5-((1-((5-(1-etoxivinil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (400 mg, 0,65 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió HCl/1,4-dioxano (4 N, 6 ml), la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/ acetato de etilo (1:1) para dar 3-((1-((5-acetil-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (360 mg). **EM (IENI)**  $m/z$  586, 588 (**M+H**)<sup>+</sup>

10

15

**Etapa 3:** 3-cloro-5-((1-((5-(1,1-difluoroetil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



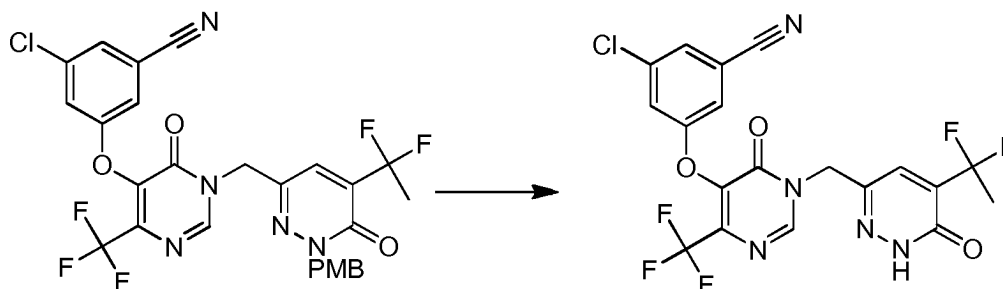
20

A una solución de 3-((1-((5-acetil-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (360 mg, 0,62 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió DAST (595 mg, 3,69 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-cloro-5-((1-((5-(1,1-difluoroetil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (150 mg).

25

**EM (IENI)**  $m/z$  608, 610 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 4:** 3-cloro-5-((1-((5-(1,1-difluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una mezcla de 3-cloro-5-((1-((5-(1,1-difluoroetil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (150 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo/H<sub>2</sub>O (3 ml/1,5 ml) se añadió CAN (1,1 g, 1,98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se filtró. El filtrado

35

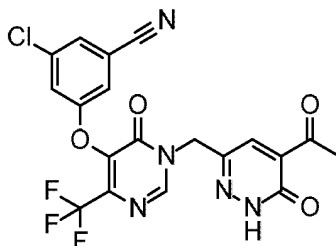
se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (35 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,38 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 5,18 (s, 2H), 1,97 (t, *J* = 19,6 Hz, 3H).

5 **EM (IENI)** *m/z* 488, 490 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Ejemplo 105:**

10 **3-((1-((5-acetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluoro metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo**



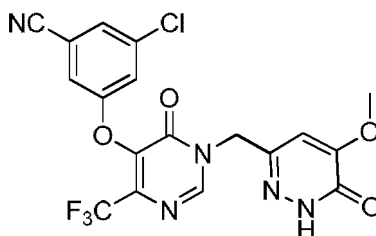
15 Usando 3-((1-((5-acetil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo, el compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar a la Etapa 4 del Ejemplo 104.

**EM (IENI)** *m/z* 466, 468 (**M+H**)<sup>+</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,49 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61-7,64 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

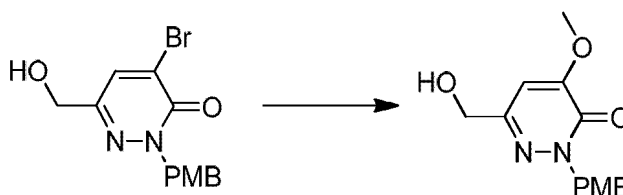
20 **Ejemplo 106:**

**3-cloro-5-((1-((5-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



25

**Etapa 1: 6-(hidroximetil)-4-metoxi-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona**



30

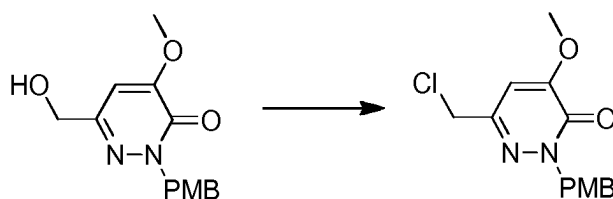
A una solución de 4-bromo-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (500 mg, 1,54 mmol) en metanol (10 ml) se añadió KOH (431 mg, 7,69 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (diclorometano/metanol (20:1) como eluyente) para dar el producto deseado 6-(hidroximetil)-4-metoxi-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (270 mg).

35

**EM (IENI)** *m/z* 277 (M+H)<sup>+</sup>

40

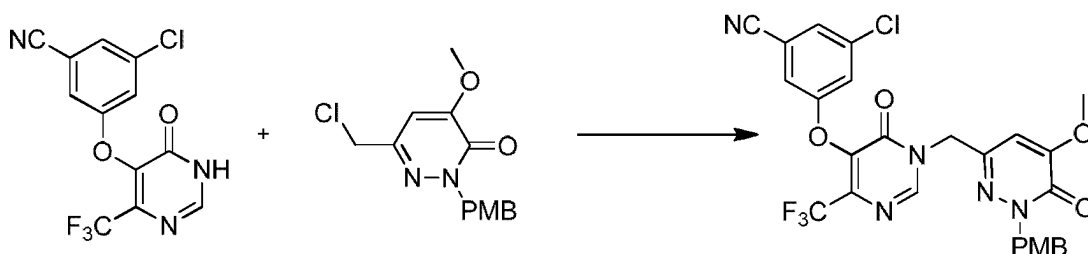
**Etapa 2: 6-(clorometil)-4-metoxi-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona**



A una solución de 6-(hidroximetil)-4-metoxi-2-(4-metoxibencil) piridazin-3(2H)-ona (290 mg, 1,05 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió DIPEA (407 mg, 3,15 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (361 mg, 3,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (3:1) como eluyente) para dar 6-(clorometil)-4-metoxi-2-(4-metoxi-bencil)piridazin-3(2H)-ona (180 mg).

**EM (IENI)**  $m/z$  295, 297 (M+H)<sup>+</sup>

**Etapa 3:** 3-cloro-5-((1-((5-metoxi-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una solución de 6-(clorometil)-4-metoxi-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (180 mg, 0,61 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (231 mg, 0,73 mmol), carbonato potásico (168 mg, 1,22 mmol) y LiBr (106 mg, 1,22 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-cloro-5-((1-((5-metoxi-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (270 mg).

**EM (IENI)**  $m/z$  574 (M+H)<sup>+</sup>

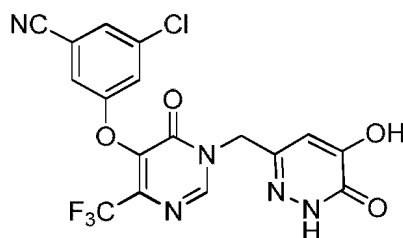
Usando el intermedio anterior, el compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar a la Etapa 9 en el Ejemplo 22.

**RMN <sup>1</sup>H:** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ 8,51 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

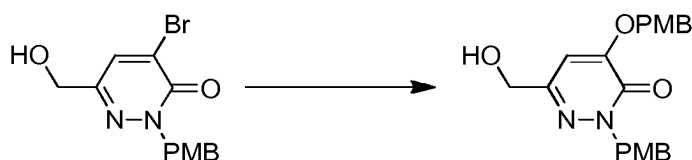
**EM (IENI)**  $m/z$  454 (M+H)<sup>+</sup>

### 30 Ejemplo 107:

**3-cloro-5-((1-((5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



**Etapa 1:** 6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)-4-((4-metoxibencil)oxi) piridazin-3(2H)-ona



A una solución de 4-bromo-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (300 mg, 0,85 mmol) en THF (7 ml) se añadieron KOH (477 mg, 8,50 mmol) y alcohol 4-metoxibencilico (352 mg, 2,55 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente) para dar el producto deseado, 6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)-4-((4-metoxibencil)oxi)piridazin-3(2H)-ona (188 mg).

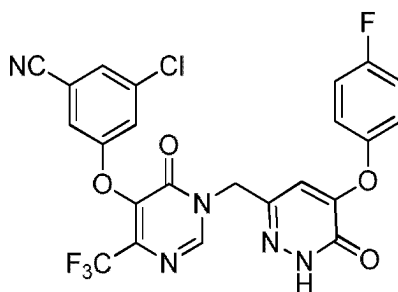
**EM (IENI)  $m/z$  383 (M+H)<sup>+</sup>**

Usando un procedimiento análogo al dado para el Ejemplo 106, y el intermedio anterior en lugar de la 6-(hidroximetil)-4-metoxi-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona en la Etapa 2, se preparó el compuesto del título. **RMN <sup>1</sup>H:** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$  8,52 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (d,  $J$  = 1,2 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,12 (s, 2H).

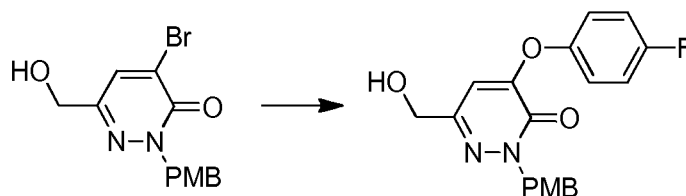
**EM (IENI)  $m/z$  440 (M+H)<sup>+</sup>**

#### Ejemplo 108:

**3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



**Etapa 1: 4-(4-fluorofenoxi)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona**



A una solución de 4-bromo-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (200 mg, 0,62 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 4-fluorofenol (103 mg, 0,92 mmol) y carbonato potásico (170 mg, 1,23 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente) para dar 4-(4-fluorofenoxi)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (74 mg).

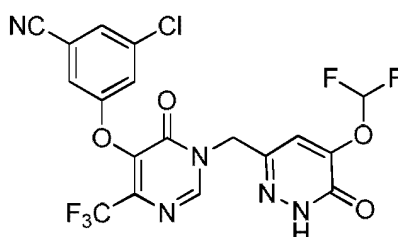
**EM (IENI)  $m/z$  357 (M+H)<sup>+</sup>**

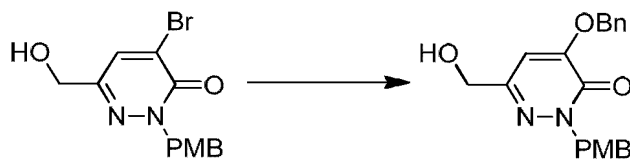
Usando un procedimiento análogo al dado para el Ejemplo 106, y el intermedio anterior en la Etapa 2 en lugar de la 6-(hidroximetil)-4-metoxi-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona, se preparó el compuesto del título.

**RMN <sup>1</sup>H:** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  13,10 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,67 (t,  $J$  = 12,0 Hz, 2H), 7,27 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,18-7,25 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,01 (s, 2H). **EM (IENI)  $m/z$  534 (M+H)<sup>+</sup>**

#### Ejemplo 109:

**3-cloro-5-((1-((5-(difluorometoxi)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



**Etapa 1:** 4-(benciloxi)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona

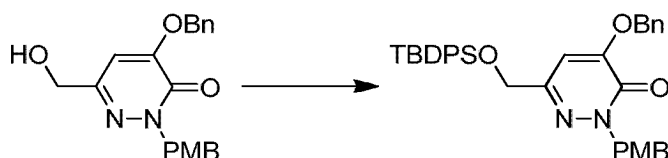
5

A una solución de 4-bromo-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (1,3 g, 4,0 mmol) en THF (30 ml) se añadieron alcohol bencilico (2,16 g, 20,0 mmol) y KOH (2,24 g, 40,0 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:2) como eluyente) para dar el producto deseado, 4-(benciloxi)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (518 mg).

10

**EM (IENI)  $m/z$  353 (M+H)<sup>+</sup>****Etapa 2:** 4-(benciloxi)-6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona

15

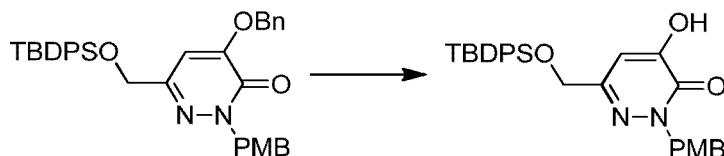


A una solución de 4-(benciloxi)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (518 mg, 1,47 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadieron imidazol (200 mg, 2,94 mmol) y TBDPSC1 (444 mg, 1,62 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida para dar 4-(benciloxi)-6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (680 mg).

20

**EM (IENI)  $m/z$  591 (M+H)<sup>+</sup>****Etapa 3:** 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-hidroxi-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona

25

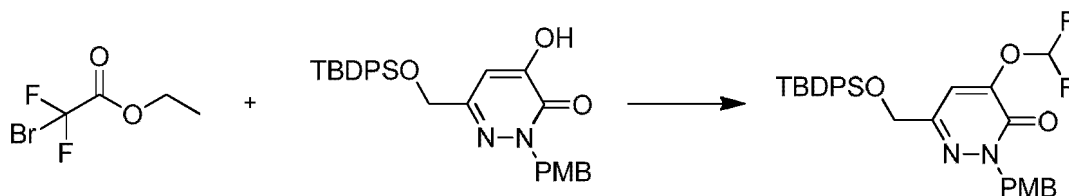


A una solución de 4-(benciloxi)-6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (680 mg, 1,15 mmol) en THF (8 ml) se añadió Pd/C (0,2 g), purgado con hidrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera). La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-hidroxi-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (546 mg).

30

**EM (IENI)  $m/z$  501 (M+H)<sup>+</sup>****Etapa 4:** 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-(difluorometoxi)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona

35

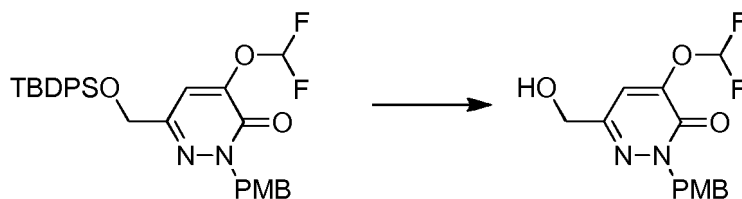


A una solución de 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-hidroxi-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (250 mg, 0,50 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (507 mg, 2,50 mmol) y carbonato potásico (345 mg, 2,50 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 días. Después de enfriar a t.a., la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-(difluorometoxi)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (275 mg).

40

**EM (IENI)  $m/z$  551 (M+H)<sup>+</sup>**

45

**Etapas 5:** 4-(difluorometoxi)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona

5 A una solución de 6-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-(difluorometoxi)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (275 mg, 0,50 mmol) en THF (8 ml) se añadió TBAF (653 mg, 2,50 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente) para dar 4-(difluorometoxi)-6-(hidroximetil)-2-

10 (4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (84 mg).

**EM (IEN)  $m/z$  313 (M+H)<sup>+</sup>**

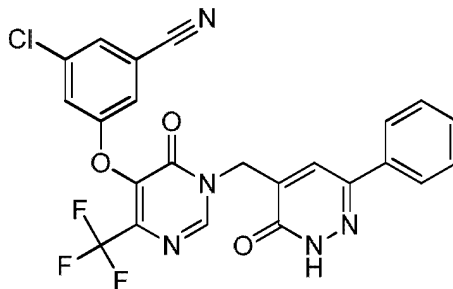
Usando un procedimiento análogo al dado para el Ejemplo 106, y el intermedio anterior en lugar de la 6-(hidroximetil)-4-metoxi-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona en la Etapa 2, se preparó el compuesto del título. **RMN <sup>1</sup>H:** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  13,34 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,41 (t, *J* = 72,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,10 (s, 2H).

**EM (IEN)  $m/z$  490 (M+H)<sup>+</sup>**

**Ejemplo 110:**

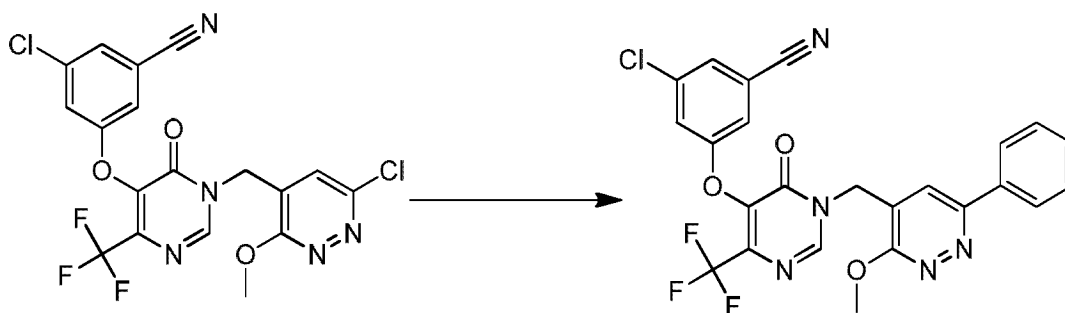
20

**3-cloro-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



25

**Etapas 1:** 3-cloro-5-((1-((3-metoxi-6-fenilpiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



30

Una mezcla de 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (200 mg, 0,42 mmol), ácido fenilborónico (62 mg, 0,51 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (180 mg, 0,85 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (3:1) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1,5) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((3-metoxi-6-fenilpiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (100 mg).

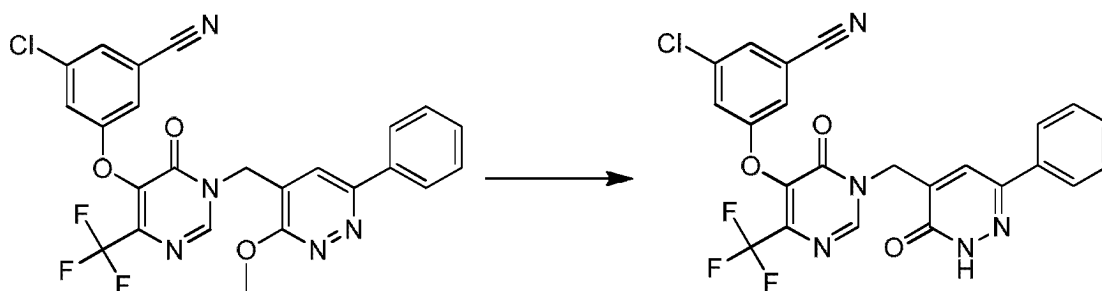
35

**EM (IEN):  $m/z$  514, 516 (M+H)<sup>+</sup>**

40 **Etapas 2:** 3-cloro-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-



il)oxi)benzonitrilo



- 5 A una mezcla de 3-cloro-5-((1-((3-metoxi-6-fenilpiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (100 mg, 0,02 mmol) y KI (70 mg, 0,4 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a t.a. se añadió gota a gota TMSCl (45 mg, 0,4 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a t.a. durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-fenil-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (25 mg).

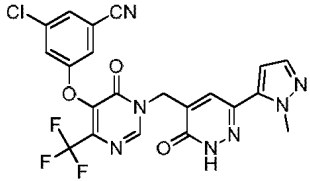
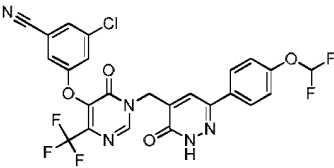
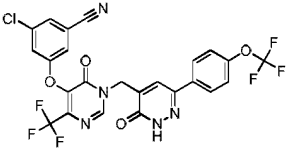
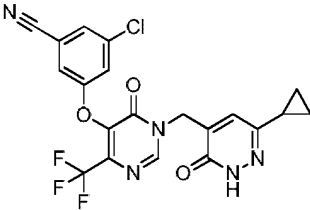
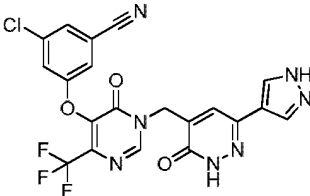
10 **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,40 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77-7,83 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 3H), 7,44-7,50 (m, 3H), 5,06 (s, 2H).

**EM (IEN):** *m/z* 500, 502 (M+H)<sup>+</sup>

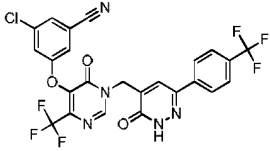
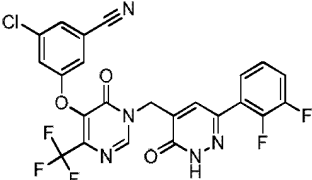
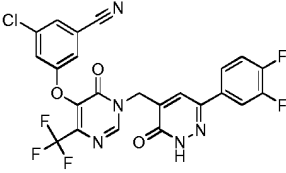
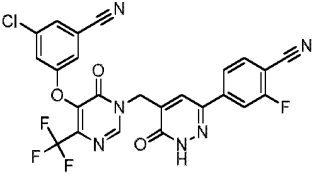
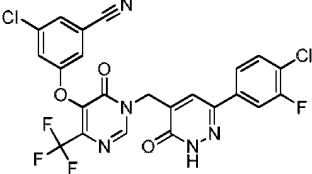
- 15 Los Ejemplos 111-126 en la tabla posterior se prepararon usando el ácido borónico adecuado de acuerdo con el procedimiento dado para el Ejemplo 110.

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM (M+H) <sup>+</sup> /RMN
111		3-cloro-5-((1-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IENI) <i>m/z</i> 504, 506 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,11 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72-7,75 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).
112		3-cloro-5-((1-((6-(4-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IENI) <i>m/z</i> 518, 520 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,40 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,90-7,91 (m, 3H), 7,86-7,89 (m, 2H), 7,71-7,72 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 5,05 (s, 2H).
113		3-cloro-5-((1-((6-(3-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IENI) <i>m/z</i> 518, 520 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,49 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69-7,70 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 3H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 5,06 (s, 2H).

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM (M+H) <sup>+</sup> /RMN
114		3-cloro-5-((1-((6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IENI) <i>m/z</i> 504, 506 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i>6, 400 MHz)</b> $\delta$ 13,47 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,66-7,76 (m, 2H) 7,47 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).
115		3-cloro-5-((1-((6-(4-(difluorometoxi)fenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IENI) <i>m/z</i> 566, 568 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i>6, 400 MHz)</b> $\delta$ 13,39 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,84-7,88 (m, 3H), 7,68-7,84 (m, 3H), 7,27 (t, <i>J</i> = 73,8 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 5,02 (s, 2H).
116		3-cloro-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(4-(trifluorometoxi)fenil)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IENI) <i>m/z</i> 584, 586 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i>6, 400 MHz)</b> $\delta$ 13,46 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,89-7,92 (m, 3H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,67-7,68 (m, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H).
117		3-cloro-5-((1-((6-(ciclopropil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IENI) <i>m/z</i> 464, 466 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i>6, 400 MHz)</b> $\delta$ 12,89 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,75-7,76 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 1,91 (m, 1H), 0,89 (m, 2H), 0,74 (m, 2H).
118		3-cloro-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzoniitrilo	<b>EM (IENI) <i>m/z</i> 458, 460 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i>6, 400 MHz)</b> $\delta$ 13,09 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 5,01 (s, 2H).

(continuación)

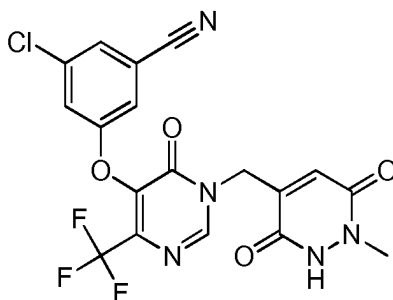
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM (M+H) <sup>+</sup> /RMN
119		3-cloro-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonnitrilo	<b>EM (IENI) <i>m/z</i> 568, 570 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i>6, 400 MHz)</b> $\delta$ 13,55 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,04-8,06 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,83-7,86 (m, 2H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 5,07 (s, 2H).
120		3-cloro-5-((1-((6-(2,3-difluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonnitrilo	<b>EM (IENI) <i>m/z</i> 536, 538 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i>6, 400 MHz)</b> $\delta$ 13,62 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,74-7,75 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54-7,55 (m, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 5,06 (s, 2H).
121		3-cloro-5-((1-((6-(3,4-difluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonnitrilo	<b>EM (IENI) <i>m/z</i> 536, 538 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i>6, 400 MHz)</b> $\delta$ 13,50 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88-7,90 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 4H), 7,53-7,55 (m, 1H), 5,05 (s, 2H).
122		4-(5-((3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-fluorobenzonnitrilo	<b>EM (IENI) <i>m/z</i> 543, 545 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i>6, 400 MHz)</b> $\delta$ 13,72 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,03 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,93-7,95 (m, 2H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 5,06 (s, 2H).
123		3-cloro-5-((1-((6-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonnitrilo	<b>EM (IENI) <i>m/z</i> 552, 554 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i>6, 400 MHz)</b> $\delta$ 13,55 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,71-7,74 (m, 3H), 7,67-7,69 (m, 2H), 5,06 (s, 2H).

(continuación)

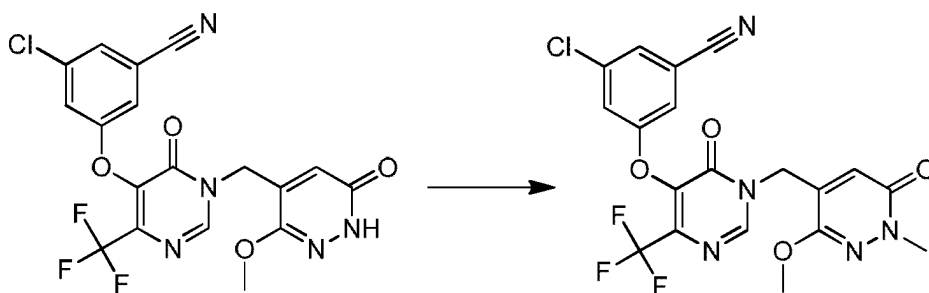
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM (M+H) <sup>+</sup> /RMN
124		3-cloro-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(piridin-3-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i> 501.503 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,74 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,82 (m, 2H), 8,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 3H), 5,09 (s, 2H).
125		3-cloro-5-((1-((6-(4-(2,2-difluoro-1-hidroxietil)fenil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i> 580, 582 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,42 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,71-7,74 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,01 (td, J = 56,0 Hz, J = 4,2 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,79 (td, J = 12,0 Hz, J = 3,8 Hz, 1H).
126		3-cloro-5-((6-oxo-1-((3-oxo-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i> 540, 542 (M+H)<sup>+</sup></b> <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,69 (s, 1H), 12,13 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,11 (s, 2H).

**Ejemplo 127:**

5 **3-cloro-5-((1-((1-metil-3,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



10 **Etapa 1:** 3-cloro-5-((1-((3-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una solución de 3-cloro-5-((1-((3-metoxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il) metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (75 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano/DMF (6 ml/0,6 ml) se añadieron carbonato potásico (100 mg, 0,72 mmol) y MeI (0,6 ml, 9,2 mmol) a t.a. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((1-((3-metoxi-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (50 mg).

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

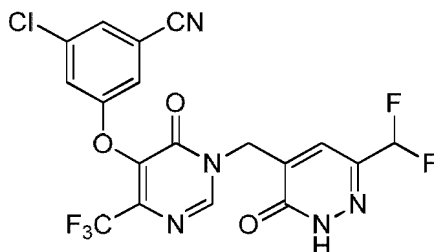
**EM (IEN)** *m/z* 468, 470 (**M+H**)<sup>+</sup>

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio anterior de acuerdo con el procedimiento dado para la Etapa 2 del Ejemplo 17.

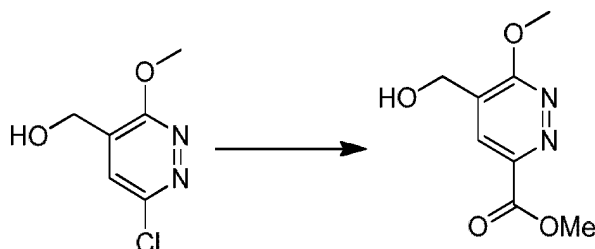
**RMN<sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,73 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,75-7,72 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,44 (s, 3H). **EM (IEN)** *m/z* 468, 470 (**M+H**)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 128:

**3-cloro-5-((1-((6-(difluorometil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



**Etapa 1: 5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo**

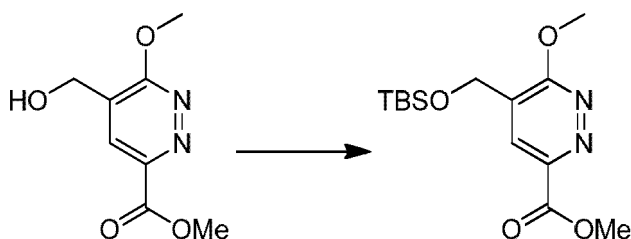


A una solución de (6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (4,6 g, 26,4 mmol), trietilamina (7,4 ml) y Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 g, 1 mmol) en 30 ml de metanol y acetato de etilo (10 ml) se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono (0,34 MPa (50

psi)) a 70 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna (éter de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 2:1) como eluyente) para dar 5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo (2,1 g).

**EM (IEN)** *m/z* 199 (**M+H**)<sup>+</sup>

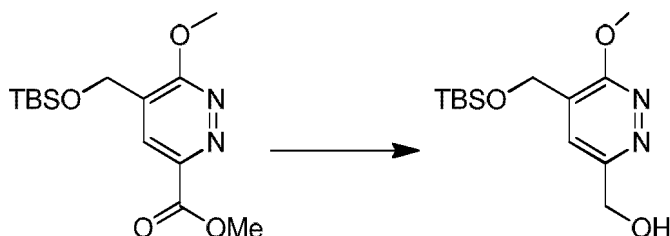
**Etapa 2: 5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo**



A una solución de 5-(hidroximetil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo (2,1 g, 10,6 mmol) en THF (150 ml) se añadió TBSCl (4,55 g, 30,2 mmol) e imidazol (2,05 g, 30,2 mmol) a t.a. Después, la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo (2,1 g).

**EM (IEN)  $m/z$  313 (M+H)<sup>+</sup>**

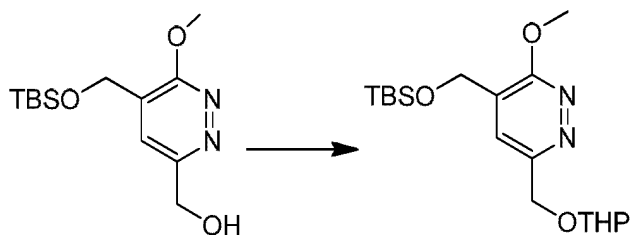
**Etapa 3:** (5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol



A una solución de 5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-carboxilato de metilo (2,1 g, 6,7 mmol) en etanol (15 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,38 g, 10,0 mmol) y CaCl<sub>2</sub> (0,37 g, 3,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se inactivó mediante la adición de agua (20 ml), se acidificó a pH = 8 usando una solución de HCl (2 M) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol (1,5 g).

**EM (IEN)  $m/z$  285 (M+H)<sup>+</sup>**

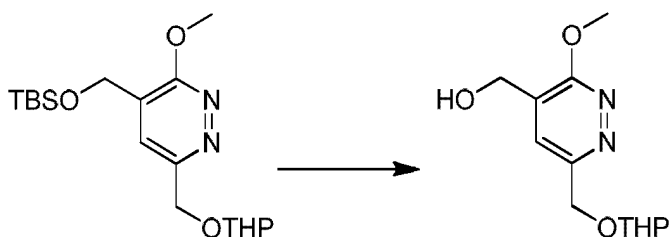
**Etapa 4:** 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazina



A una solución de (5-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-6-metoxipiridazin-3-il)metanol (1,5 g, 5,3 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió DHP (0,53 g, 6,3 mmol) y PPTS (126 mg, 0,5 mmol) a t.a. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) como eluyente) para dar 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazina (0,9 g).

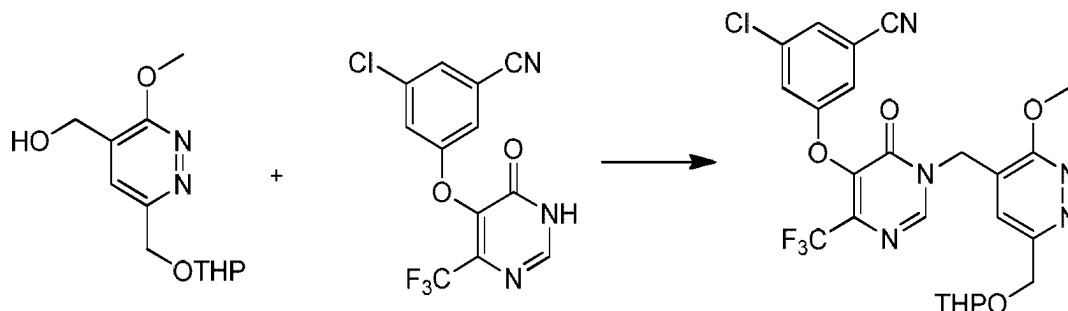
**EM (IEN)  $m/z$  369 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etapa 5:** (3-metoxi-6-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metanol



Una solución de 4-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metoxi-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazina (0,9 g, 2,4 mmol) y TBAF (3,2 g, 12,2 mmol) en THF (20,0 ml) se agitó durante 1,0 h a t.a. Se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:2) como eluyente) para dar el (3-metoxi-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metanol (0,6 g). **EM (IEN)**  $m/z$  255 (**M+H**)<sup>+</sup>

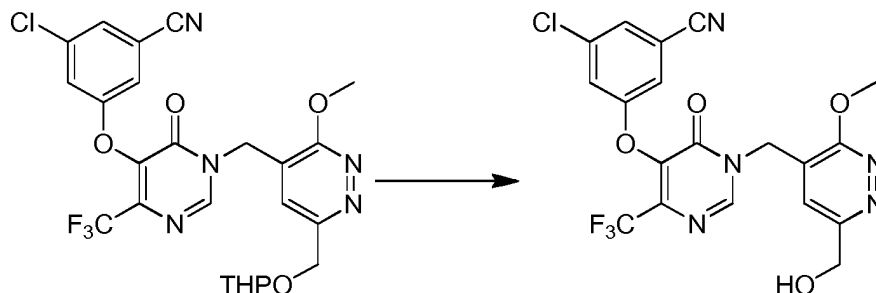
**Etapa 6:** 3-cloro-5-((1-((3-metoxi-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una solución de (3-metoxi-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metanol (0,6 g, 2,4 mmol), 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (0,76 g, 2,4 mmol) y PPh<sub>3</sub> (1,3 g, 4,8 mmol) en diclorometano (10,0 ml) se añadió DEAD (0,84 g, 4,8 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente) para dar 3-cloro-5-((1-((3-metoxi-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,2 g).

**EM (IEN)**  $m/z$  552, 554 (**M+H**)<sup>+</sup>

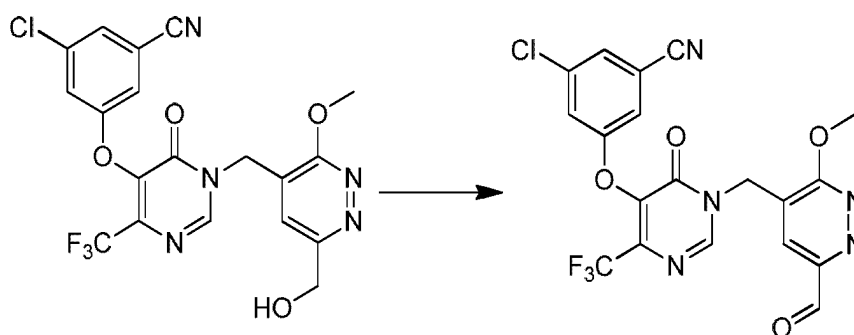
**Etapa 7:** 3-cloro-5-((1-((6-(hidroximetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una solución de 3-cloro-5-((1-((3-metoxi-6-(((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,2 g, 2,2 mmol) en metanol (10 ml) se añadió HCl/metanol (1 N, 10 ml) a t.a. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida para dar 3-cloro-5-((1-((6-(hidroximetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,0 g).

**EM (IEN)**  $m/z$  468, 470 (**M+H**)<sup>+</sup>

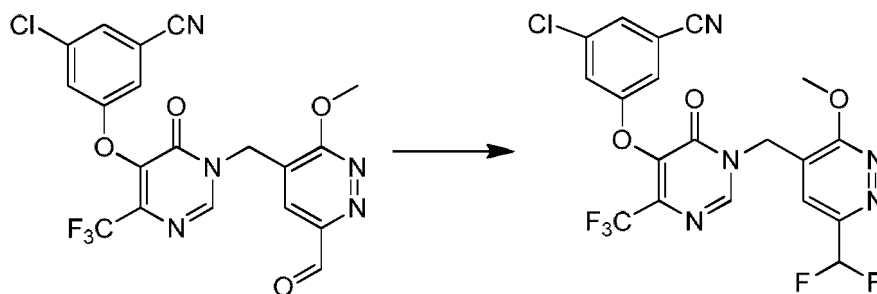
**Etapa 8:** 3-cloro-5-((1-((6-formil-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una solución de 3-cloro-5-((1-((6-(hidroximetil)-3-metoxipiridazin-4-il) metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,0 g, 2,1 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (1,36 g, 3,2 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h, se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente) para dar 3-cloro-5-((1-((6-formil-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitrilo (0,6 g).

10 **EM (IEN)**  $m/z$  466, 468 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 9:** 3-cloro-5-((1-((6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitrilo

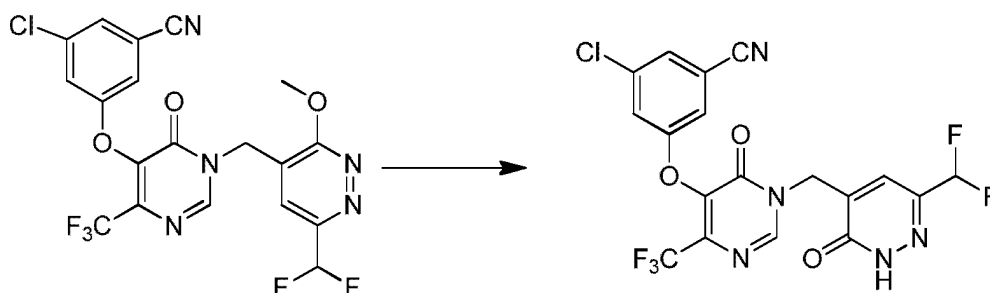


A una mezcla agitada de 3-cloro-5-((1-((6-formil-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (0,14 g, 0,3 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió DAST (0,43 g, 1,6 mmol) a t.a. y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se inactivó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente) para dar 3-cloro-5-((1-((6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluoro metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (90 mg).

20

25 **EM (IEN)**  $m/z$  488, 490 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 10:** 3-cloro-5-((1-((6-(difluorometil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una mezcla de 3-cloro-5-((1-((6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il) metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (90 mg, 0,2 mmol) y KI (100 mg, 0,6 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió TMSCl (33 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a t.a durante 1 h, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((1-((6-(difluorometil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (35

30

35



mg).

RMN <sup>1</sup>H (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 13,62 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,78 (t, J = 56,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H).

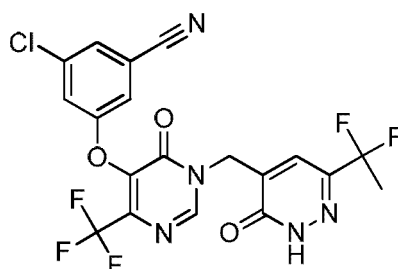
EM (IEN) m/z 474, 476 (M+H)<sup>+</sup>

5

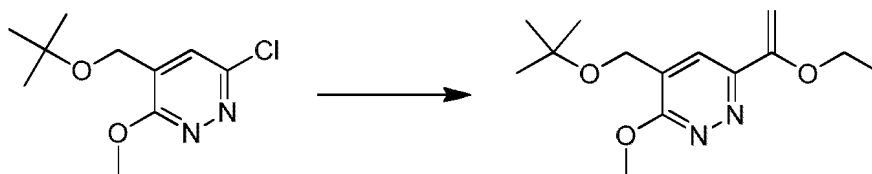
### Ejemplo 129:

**3-cloro-5-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

10



#### Etapa 1: 4-(terc-butoximetil)-6-(1-etoxivinil)-3-metoxipiridazina



15

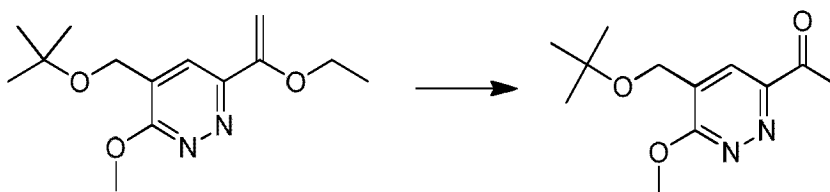
A una mezcla de 4-(terc-butoximetil)-6-cloro-3-metoxipiridazina (1 g, 5,7 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (6,2 g, 17,2 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,6 g, 0,57 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 120 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 2:1) como eluyente) para proporcionar 4-(terc-butoximetil)-6-(1-etoxivinil)-3-metoxipiridazina (400 mg).

20

EM (IEN): m/z 267 (M+H)<sup>+</sup>

25

#### Etapa 2: 1-(5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)etanona



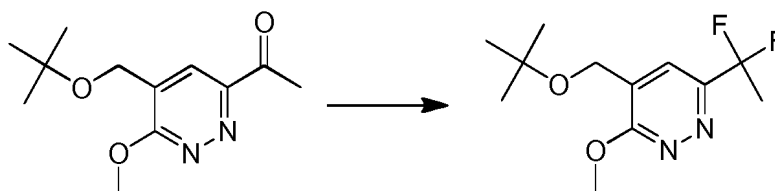
30

A una solución de 4-(terc-butoximetil)-6-(1-etoxivinil)-3-metoxipiridazina (400 mg, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió HCl/1,4-dioxano (3N, 6 ml), la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente) para dar 1-(5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il) etanona (240 mg).

35

EM (IEN) m/z 239 (M+H)<sup>+</sup>

#### Etapa 3: 4-(terc-butoximetil)-6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazina



40

A una solución de 1-(5-(terc-butoximetil)-6-metoxipiridazin-3-il)etanona (240 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió DAST (0,8 ml, 6,1 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 4 h. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 4-(terc-butoximetil)-6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazina (150 mg).

**EM (IEN)  $m/z$  261 (M+H)<sup>+</sup>**

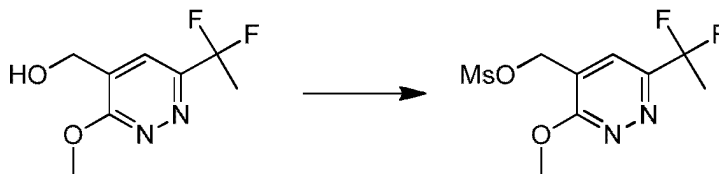
**Etapa 4:** (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol



A una solución de 4-(terc-butoximetil)-6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazina (150 mg, 0,58 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió HCl 4 N/metanol (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1,5) como eluyente) para dar (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (110 mg).

**EM (IEN)  $m/z$  205 (M+H)<sup>+</sup>**

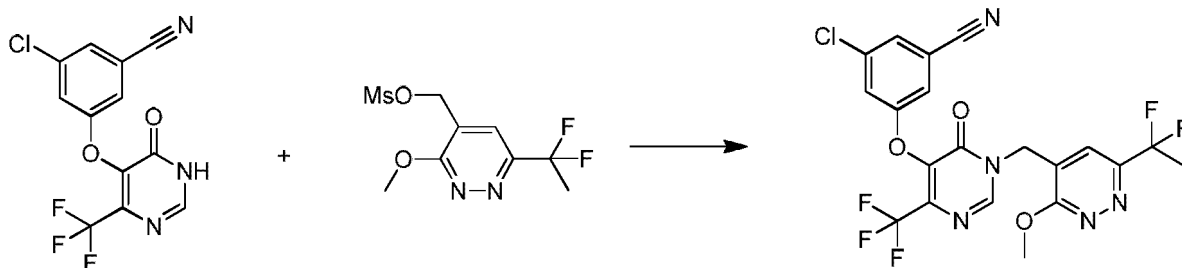
**Etapa 5:** metanosulfonato de (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metilo



A una solución de (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (110 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió gota a gota DIPEA (209 mg, 1,6 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (75 mg, 0,62 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar metanosulfonato de (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metilo (120 mg).

**EM (IEN)  $m/z$  283 (M+H)<sup>+</sup>**

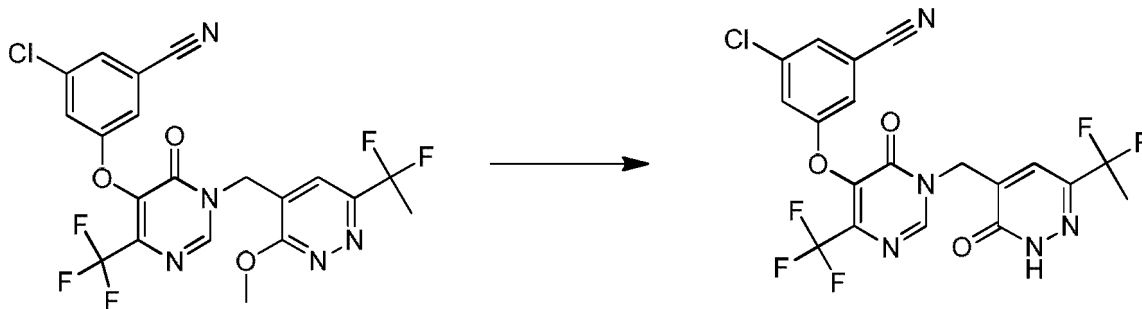
**Etapa 6:** 3-cloro-5-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una solución de metanosulfonato de (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metilo (120 mg, 0,54 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (187 mg, 0,59 mmol), TEA (0,23 ml, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-cloro-5-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (120 mg).

**EM (IEN)  $m/z$  502, 504 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etapa 7:** 3-cloro-5-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

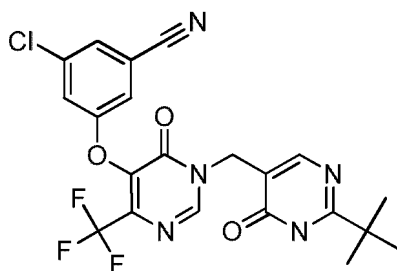


A una mezcla de 3-cloro-5-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (120 mg, 0,24 mmol) y KI (79,5 mg, 0,48 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se añadió gota a gota TMSCl (51,7 mg, 0,48 mmol) a t.a. Después de la adición, la mezcla se agitó a 30 °C durante 3 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se inactivó con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (35 mg).

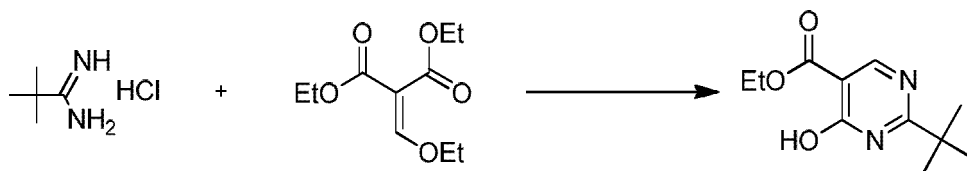
**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,53 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,67-7,72 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 1,85-1,90 (m, 3H).

**EM (IEN):** *m/z* 488, 490 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Ejemplo 130:** 3-((1-((2-(*tert*-butil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo



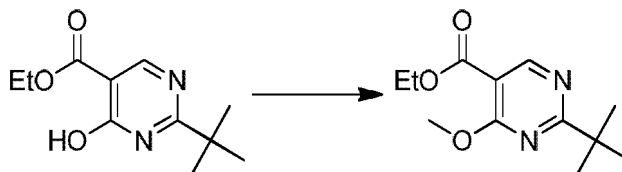
**Etapa 1:** 2-(*tert*-butil)-4-hidroxipirimidin-5-carboxilato de etilo



A una solución de clorhidrato de pivalimidamida (2,0 g, 14,8 mmol) en etanol (30 ml) se añadió EtONa recién preparado (1,0 g, 14,8 mmol) a t.a. Después de agitar a t.a. durante 20 min, se añadió 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (3,2 g, 14,8 mmol). La mezcla se agitó a t.a. durante 18 h más. Después de finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida y se añadieron 30 ml de agua al residuo. Después, la mezcla se acidificó a pH = 5 con AcOH. El precipitado se recogió por filtración y se secó para dar 2-(*tert*-butil)-4-hidroxipirimidin-5-carboxilato de etilo (1,5 g).

**EM (IEN):** *m/z* 225 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 2:** 2-(*tert*-butil)-4-metoxipirimidin-5-carboxilato de etilo



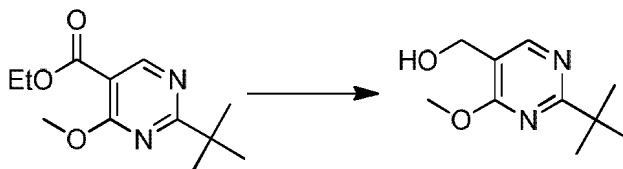
Una mezcla de 2-(*tert*-butil)-4-hidroxipirimidin-5-carboxilato de etilo (900 mg, 4 mmol), CH<sub>3</sub>I (852 mg, 6,0 mmol) y carbonato potásico (1,1 g, 8 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a t.a. durante 1,5 h. Después de finalizar, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/ acetato de etilo (5:1) como eluyente) para proporcionar 2-(*tert*-butil)-4-

metoxipirimidin-5-carboxilato de etilo (800 mg).

**EM (IEN):**  $m/z$  239 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 3:** (2-(*terc-butil*)-4-metoxipirimidin-5-il)metanol

5



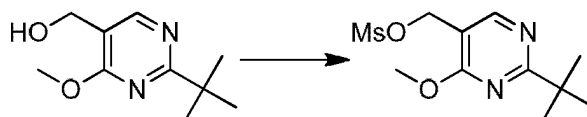
A una solución de 2-(*terc-butil*)-4-metoxipirimidin-5-carboxilato de etilo (800 mg, 3,36 mmol) en THF (10 ml) se añadió LiAlH<sub>4</sub> (383 mg, 10,08 mmol) a -40 °C. Después, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min. La reacción se interrumpió con 0,3 ml de agua y la mezcla se secó directamente sobre sulfato sódico. Después, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente) para dar (2-(*terc-butil*)-4-metoxipirimidin-5-il)metanol (300 mg).

10

**EM (IEN)**  $m/z$  197 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 4:** metanosulfonato de (2-(*terc-butil*)-4-metoxipirimidin-5-il)metilo

15



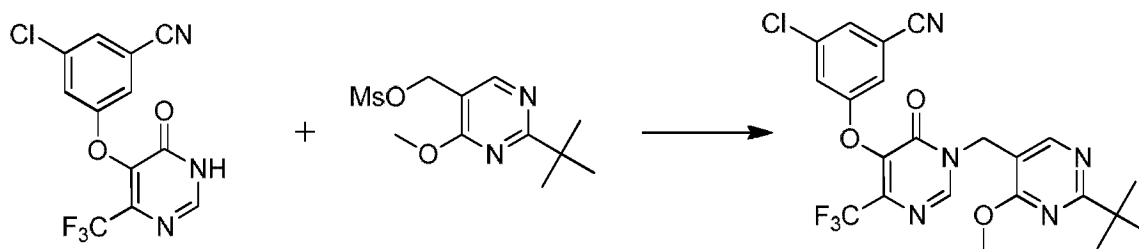
A una solución de (2-(*terc-butil*)-4-metoxipirimidin-5-il)metanol (130 mg, 0,66 mmol) y DIPEA (128 mg, 0,99 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (150 mg, 1,32 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h más. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar metanosulfonato de (2-(*terc-butil*)-4-metoxipirimidin-5-il)metilo (300 mg) que se usó sin purificación adicional.

20

**EM (IEN)**  $m/z$  275 (**M+H**)<sup>+</sup>

25

**Etapa 5:** 3-((1-((2-(*terc-butil*)-4-metoxipirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo



30

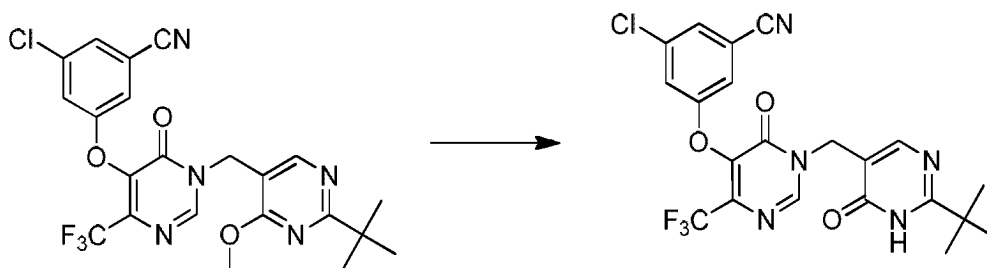
Una mezcla de metanosulfonato de (2-(*terc-butil*)-4-metoxipirimidin-5-il)metilo (150 mg en bruto), 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (80 mg, 0,25 mmol), LiBr (44 mg, 0,508 mmol) y carbonato potásico (70 mg, 0,508 mmol) en DMF (6 ml) se agitó a 70 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-((1-((2-(*terc-butil*)-4-metoxipirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (100 mg).

35

**EM (IEN)**  $m/z$  494, 496 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 6:** 3-((1-((2-(*terc-butil*)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo

40



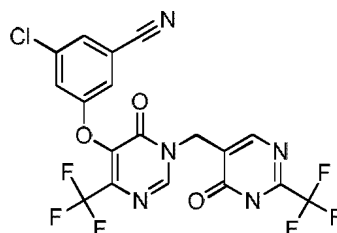
A una mezcla de 3-((1-((2-(terc-butil)-4-metoxipirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (100 mg en bruto) y KI (120 mg, 0,72 mmol) en acetonitrilo (6 ml), se añadió gota a gota TMSCl (78 mg, 0,72 mmol) a t.a. Después de la adición, la mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-((1-((2-(terc-butil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo (65 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 8,75 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 1,23 (s, 9H).

**EM (IEN):** *m/z* 480, 482 (**M+H**)<sup>+</sup>

#### Ejemplo 131:

#### 15 3-Cloro-5-[6-oxo-1-(6-oxo-2-trifluorometil-1,6-dihidro-pirimidin-5-ilmetil)-4-trifluorometil-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi]-benzonitrilo



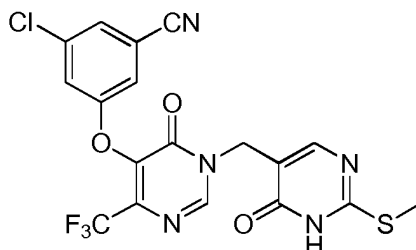
20 El compuesto del título se preparó siguiendo las Etapas 3-6 del Ejemplo 130 y usando el 4-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-5-carboxilato de etilo correspondiente en la Etapa 3 en lugar de (2-(terc-butil)-4-metoxipirimidin-5-il)metanol.

**EM (IEN)** *m/z* 492, 494

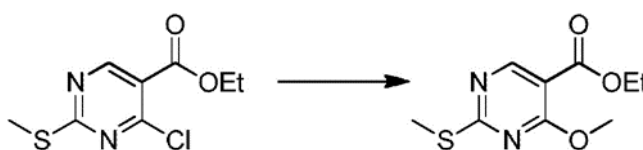
**RMN <sup>1</sup>H:** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,74 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,72 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (c, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H).

#### Ejemplo 132:

#### 30 3-cloro-5-((1-((2-(metiltio)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



#### **Etapas 1:** 4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo

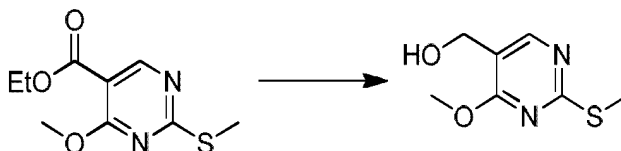


A una solución de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (20 g, 86 mmol) en metanol (300 ml) se añadió en porciones MeONa (14 g, 258 mmol) a temperatura ambiente durante 24 h. Después de finalizar, la mezcla se

diluyó con agua (500 ml), se extrajo con EtOAc (500 ml x 2), la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 10:1 a 6:1) como eluyente) para proporcionar 4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (10 g).

5 **EM (IEN)  $m/z$  229 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etapas 2:** (4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol



10 A una solución de 4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (9 g, 39,4 mmol) en THF (200 ml) se añadió en porciones  $\text{LiAlH}_4$  (4,5 g, 118 mmol) a  $-40^\circ\text{C}$  durante 30 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un material en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 2:1) como eluyente) para proporcionar (4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (2,5 g).

15 **EM (IEN)  $m/z$  187 (M+H)<sup>+</sup>**

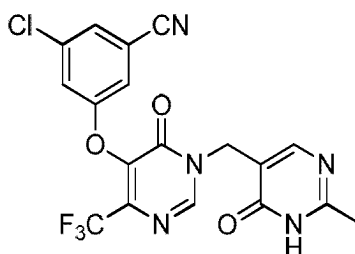
Posteriormente, el compuesto del título se preparó a partir del intermedio anterior siguiendo procedimientos similares a las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 4.

20 **EM (IEN)  $m/z$  470, 472 (M+H)<sup>+</sup>**

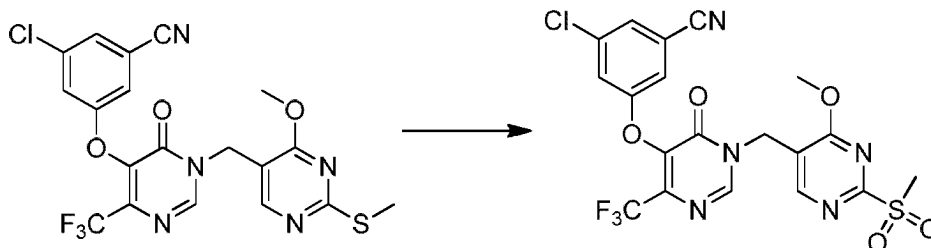
**RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)**  $\delta$  12,99 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,43 (s, 3H).

25 **Ejemplo 133:**

**3-cloro-5-((1-((4-metoxi-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

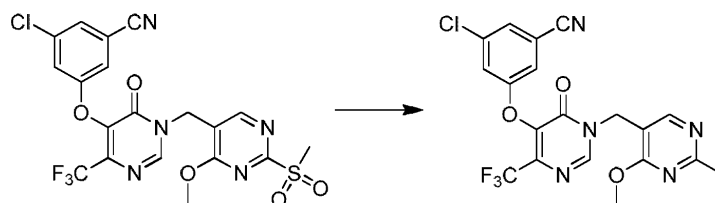


30 **Etapas 1:** 3-cloro-5-((1-((4-metoxi-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitrilo



35 A una solución de 3-cloro-5-((1-((4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (3,0 g, 6,39 mmol) en 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió m-CPBA (3,3 g, 19,1 mmol) y se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con NaOH (0,5 N, 50 ml), agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-cloro-5-((1-((4-metoxi-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,3 g). **EM (IEN)  $m/z$  516, 518 (M+H)<sup>+</sup>**

45 **Etapas 2:** 3-cloro-5-((1-((4-metoxi-2-metilpirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



5 A una solución de 3-cloro-5-((1-((4-metoxi-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (200 mg, 0,38 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota MeMgBr 3 M en éter dietílico (0,2 ml, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h. Después, la reacción se interrumpió con agua, se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1,5) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((4-metoxi-2-metilpirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (64 mg).

10 **EM (IENI)  $m/z$  452, 454 (M+H)<sup>+</sup>**

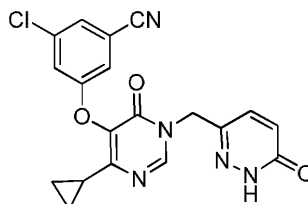
Posteriormente, el compuesto del título se preparó a partir del intermedio anterior siguiendo un procedimiento a la Etapa 3 del Ejemplo 7.

15 **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8,72 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

**EM (IENI)  $m/z$  438, 440 (M+H)<sup>+</sup>**

#### 20 **Ejemplo 134:**

**3-cloro-5-((4-ciclopropil-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



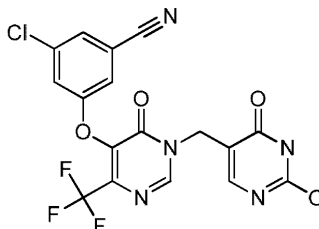
25 Siguiendo procedimientos similares a las Etapas 3 y 4 del Ejemplo 13 y usando la pirimidinona adecuada en lugar de 3-cloro-5-((4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitrilo, se preparó el compuesto del título.

**EM (IENI)  $m/z$  395, 396 (M+H)<sup>+</sup>**

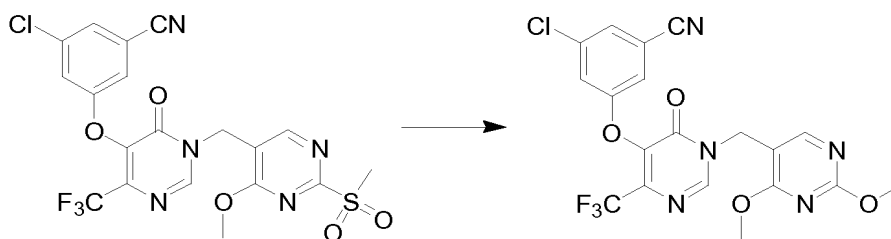
30 **RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 500 MHz)  $\delta$  12,99 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56-7,43 (m, 3H), 6,88 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 1,32-1,22 (m, 1H), 1,06-0,83 (m, 4H).

#### 35 **Ejemplo 135:**

**3-cloro-5-((1-((2-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



40 **Etapa 1:** 3-Cloro-5-[1-(2,4-dimetoxi pirimidin-5-ilmetil)-6-oxo-4-trifluorometil-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi]-benzonitrilo



5 A una solución de 3-cloro-5-((1-((4-metoxi-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (200 mg, 0,38 mmol) en THF (10 ml) se añadió NaOMe (150 mg, 2,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a t.a. durante 1,5 h. Después, la reacción se interrumpió con agua, se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1,5) como eluyente) para proporcionar 3-Cloro-5-[1-(2,4-dimetoxi -pirimidin-5-ilmetil)-6-oxo-4-trifluorometil-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi]-benzonitrilo (45 mg).

10 **EM (IENI)  $m/z$  468, 470 (M+H)<sup>+</sup>**

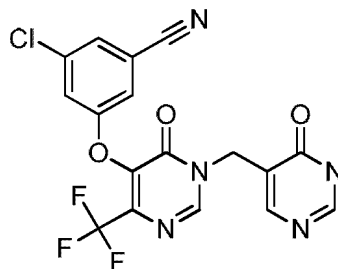
Posteriormente, el compuesto del título se preparó usando el intermedio anterior y siguiendo un procedimiento similar al dado para la Etapa 3 del Ejemplo 7.

15 **RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)**  $\delta$  11,24 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,69 (s, 2H).

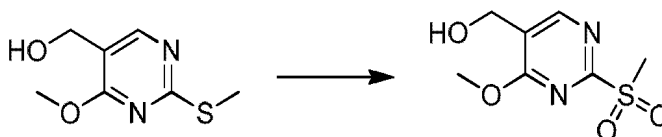
**EM (IENI)  $m/z$  440, 442 (M+H)<sup>+</sup>**

#### Ejemplo 136:

20 **3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



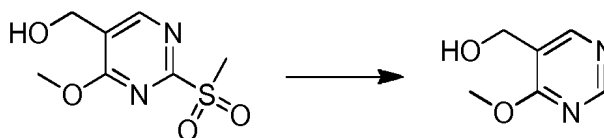
25 **Etapa 1: (4-metoxi-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5 il)metanol**



30 A una solución agitada de (4-metoxi-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (1,0 g, 5,35 mmol) en 30 ml de diclorometano seco se añadió m-CPBA (2,8 g, 16,04 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con NaOH (0,5 N, 50 ml), agua y Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> acuoso, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo como eluyente) para proporcionar (4-metoxi-2-(metilsulfonyl) pirimidin-5-il)metanol (240 mg).

35 **EM (IEN)  $m/z$  219 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etapa 2: (4-metoxipirimidin-5-il)metanol**



40 A una solución de (4-metoxi-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-il)metanol (174 mg, 0,79 mmol) en 10 ml de etanol seco se añadió NaBH<sub>4</sub> (61 mg, 1,59 mmol) y la mezcla se agitó durante 50 min a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se



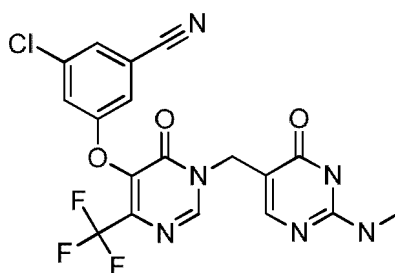
concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo como eluyente) para proporcionar (4-metoxipirimidin-5-il)metanol (60 mg). **EM (IEN)**  $m/z$  141 (**M+H**)<sup>+</sup>

Posteriormente, el compuesto del título se preparó a partir del intermedio anterior, (4-metoxi pirimidin-5-il)metanol, siguiendo procedimientos similares a las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 4.

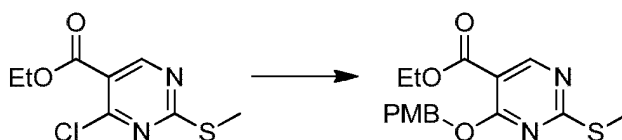
**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8,73 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,87 (s, 2H). **EM (IEN)**  $m/z$  424, 426 (**M+H**)<sup>+</sup>

### Ejemplo 137:

**3-cloro-5-((1-((2-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



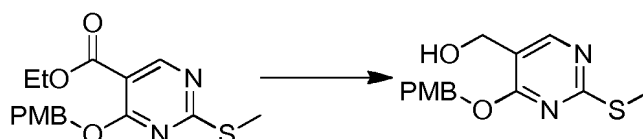
**Etapa 1:** 4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo



A una solución de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (40 g, 172 mmol) en THF (600 ml) se añadió en porciones PMBONa (545 g, 343 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se inactivó con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (de 10:1 a 5:1) como eluyente) para proporcionar 4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (20 g).

**EM (IEN)**  $m/z$  335 (**M+H**)<sup>+</sup>

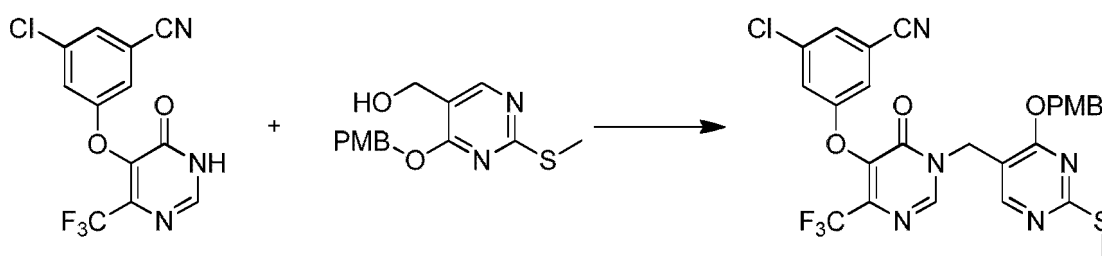
**Etapa 2:** (4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol



A una solución de 4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-carboxilato de etilo (21 g, 62,7 mmol) en THF (500 ml) se añadió en porciones LiAlH<sub>4</sub> (7,14 g, 188 mmol) a -40 °C. La mezcla resultante se agitó durante 45 min, se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 2:1) como eluyente) para proporcionar (4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (7,5 g).

**EM (IEN)**  $m/z$  293 (**M+H**)<sup>+</sup>

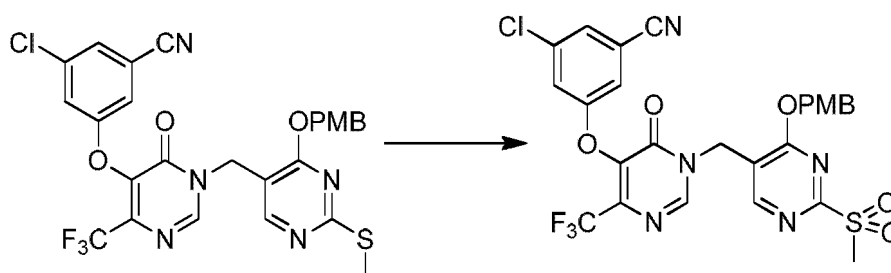
**Etapa 3:** 3-cloro-5-((1-((4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



5 A una solución de 4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (4,0 g, 14,4 mmol), 3-cloro-5-(6-oxo-4-trifluorometil-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxi)-benzonitrilo (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (5,0 g, 15,9 mmol) y trifenilfosfina (7,5 g, 28,8 mmol) en 150 ml de diclorometano anhidro se añadió DEAD (5,0 g, 28,8 mmol) a -40 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (de 10:1 a 5:1) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((4-(4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (8,8 g), que se usó sin purificación adicional.

10 **EM (IEN)**  $m/z$  590, 592 (**M+H**)<sup>+</sup>

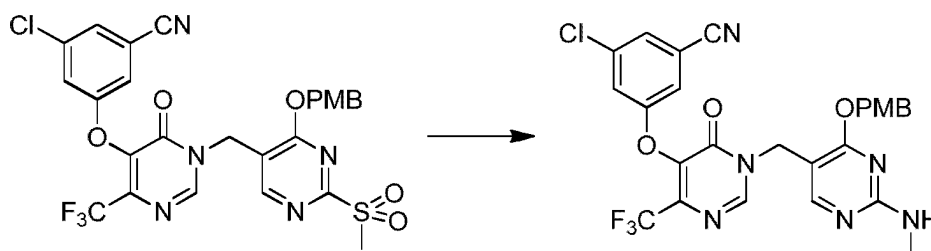
15 **Etapa 4:** 3-cloro-5-((1-((4-(4-metoxibencil)oxi)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



20 A una solución de 3-cloro-5-((1-((4-(4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (4,0 g, 6,78 mmol) en 100 ml de diclorometano se añadió m-CPBA (3,5 g, 20,3 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con NaOH (0,5 N, 100 ml), agua, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> ac. y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-cloro-5-((1-((4-(4-metoxibencil)oxi)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (3,0 g).

25 **EM (IEN)**  $m/z$  622, 624 (**M+H**)<sup>+</sup>

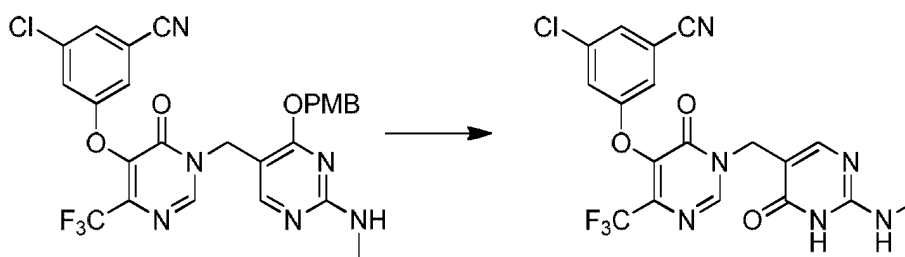
30 **Etapa 5:** 3-cloro-5-((1-((4-(4-metoxibencil)oxi)-2-(metilamino)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



35 A una solución de 3-cloro-5-((1-((4-(4-metoxibencil)oxi)-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (200 mg, 0,32 mmol) en THF (5 ml) se añadió MeNH<sub>2</sub> 2 M en metanol (0,7 ml, 1,28 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a t.a. durante 36 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((4-(4-metoxibencil)oxi)-2-(metilamino)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (70 mg).

40 **EM (IEN)**  $m/z$  573, 575 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 6:** 3-cloro-5-((1-((2-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una solución de 3-cloro-5-((1-((4-(4-metoxibencil)oxi)-2-(metilamino)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (50 mg, 0,08 mmol) en un disolvente mezcla de acetonitrilo (15 ml) y H<sub>2</sub>O (7 ml) se añadió CAN (143 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 48 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-cloro-5-((1-((2-(metilamino)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (12 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,98 (s, 3H).

**EM (IENI) m/z** 453, 455 (**M+H**)<sup>+</sup>

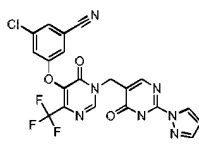
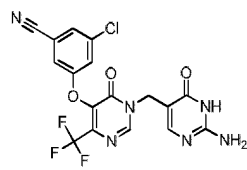
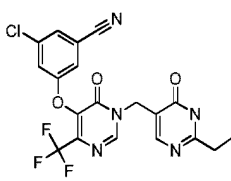
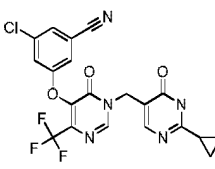
Si siguiendo procedimientos similares a las Etapas 1-5 del Ejemplo 137 y usando metóxido sódico en metanol en la Etapa 1 en lugar del PMBONa en THF, el siguiente compuesto también se sintetizó y caracterizó como se indica en la tabla posterior.

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM ( <b>M+H</b> ) <sup>+</sup> /RMN
138		3-cloro-5-((1-((4-metoxi-2-(metilamino)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 467, 469 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 8,58 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50-7,53 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,85 (s, 3H).

Partiendo de 3-cloro-5-((1-((4-(4-metoxibencil)oxi)-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo, se prepararon los Ejemplos 139-145 en la tabla posterior usando procedimientos similares a las Etapas 5 y 6 del Ejemplo 137.

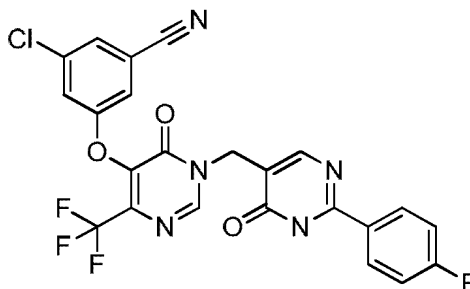
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM ( <b>M+H</b> ) <sup>+</sup> /RMN
139		3-Cloro-5-((1-((2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)metil)-4-trifluorometil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 522, 524 <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,09 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,02 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H).
140		3-Cloro-5-((1-((2-(4-fluoro-fenoxi)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-trifluorometil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 536, 538 <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,16 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,67 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,23-7,27 (m, 4H), 4,84 (s, 2H).
141		3-Cloro-5-((1-((2-(dimetilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-trifluorometil-1,6-dihidro-pirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 467, 469 <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 8,70 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,97 (s, 6H).

(continuación)

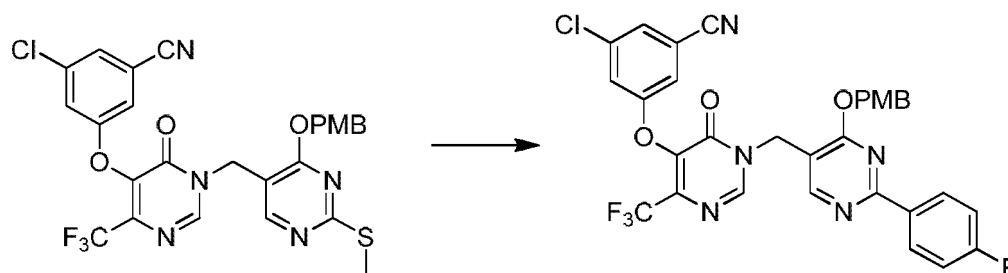
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM (M+H) <sup>+</sup> /RMN
142		3-Cloro-5-[6-oxo-1-(6-oxo-2-pirazol-1-il-1,6-dihidro-pirimidin-5-ilmetil)-4-trifluorometil-1,6-dihidro-pirimidin-5-iloxil]-benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 490, 492 <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 8,75 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,91-8,11 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,90 (s, 2H).
143		3-((1-((2-amino-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 439, 441 <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,76 (s, 2H).
144		3-cloro-5-((1-((2-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 452, 454 <b>RMN <sup>1</sup>H: (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz)</b> δ 8,65 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,82 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H).
145		3-cloro-5-((1-((2-ciclopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 464, 466 <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 8,72 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 1,82-1,87 (m, 1H), 0,94-0,99 (m, 4H).

## Ejemplo 146:

- 5 **3-cloro-5-((1-((2-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



- 10 **Etapa 1: 3-cloro-5-((1-((2-(4-fluorofenil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



Una mezcla de 3-cloro-5-((1-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il) metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (200 mg, 0,33 mmol), ácido (4-fluorofenil)borónico (50 mg, 0,33 mmol), CuTC (129 mg, 0,67 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40 mg, 0,03 mmol) en THF (20 ml) se agitó durante 2 h a 90 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((2-(4-fluorofenil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (120 mg).

**EM (IEN)** *m/z* 638, 640 (**M+H**)<sup>+</sup>

Posteriormente, el compuesto del título se preparó a partir del intermedio anterior siguiendo un procedimiento a la Etapa 6 del Ejemplo 137.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)** δ 8,78 (s, 1H), 8,08-8,11 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H).

**EM (IEN)** *m/z* 518, 520 (**M+H**)<sup>+</sup>

Sustituyendo el ácido borónico adecuado en la Etapa 1, se prepararon los Ejemplos 147-153 en la tabla posterior de una manera análoga al Ejemplo 146

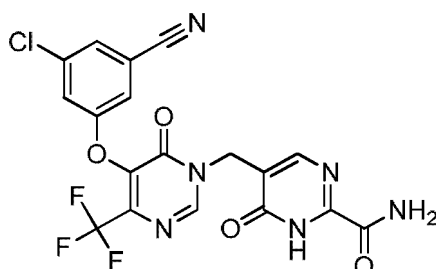
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM ( <b>M+H</b> ) <sup>+</sup> /RMN
147		3-cloro-5-((1-((2-(2-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 518, 520. <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 8,78 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,29-7,36 (m, 2H), 4,91 (s, 2H).
148		3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-2-(1H-pirazol-5-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 490, 492. <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 8,77 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,87 (s, 2H).
149		3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-2-fenil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 500, 502. <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 8,79 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40-7,42 (m, 3H), 4,92 (s, 2H).
150		3-cloro-5-((1-((2-(3-fluorofenil)-4-((4-methoxybenzyl)oxy)-2-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)methyl)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 518, 520. <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 13,05 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84-7,91 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 8,0 Hz, 14,4 Hz, 1H), 7,41 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H).
151		3-cloro-5-((1-((2-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 534, 536. <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 8,78 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 4,91 (s, 2H).

(continuación)

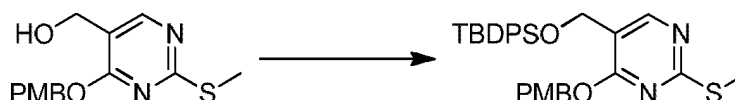
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	EM (M+H) <sup>+</sup> /RMN
152		3-cloro-5-((1-((2-(6-cloropiridin-3-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 535, 537. <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 8,99 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,40 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 3H), 4,94 (s, 2H).
153		3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-2-(4-(trifluorometoxi)fenilo)-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 584, 586. <b>RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)</b> δ 8,81 (s, 1H), 8,18-8,20 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H).

**Ejemplo 154:**

- 5 **5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-carboxamida**



- 10 **Etapa 1: 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio) pirimidina**

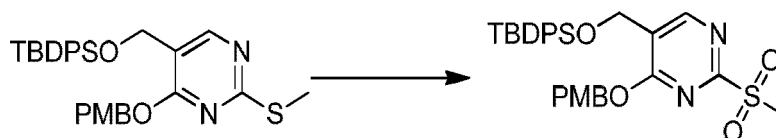


- Una mezcla de 4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidin-5-il)metanol (4,33 g, 14,8 mol), TBDPSCI (4,47 g, 16,3 mol) e imidazol (2,02 g, 29,7 mol) en THF (450 ml) se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con 100 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidina (8 g), que se usó sin purificación adicional.

**EM (IEN) m/z** 531 **(M+H)<sup>+</sup>**.

20

- Etapa 2: 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metilsulfonyl)pirimidina**

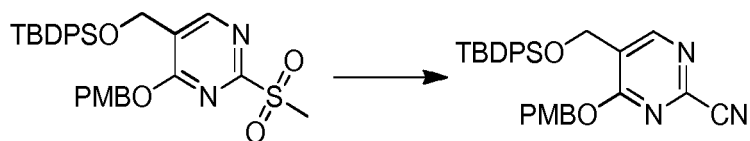


- Una mezcla de 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidina (3 g, 5,65 mmol) y m-CPBA (3,90 g, 22,6 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a t.a. durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se inactivó con 100 ml de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado, 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metilsulfonyl)pirimidina (2,95 g).

**EM (IEN) m/z** 563 **(M+H)<sup>+</sup>**

30

- Etapa 3: 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-2-carbonitrilo**

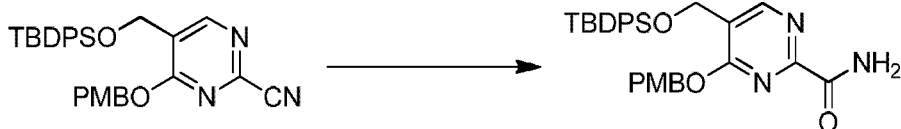


A una solución de 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metilsulfonil)pirimidina (2,95 g, 5,24 mmol) en DMSO (50 ml) se añadió KCN (0,37 g, 5,76 mmol). Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 5:1 a 3:1) como eluyente) para dar 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-2-carbonitrilo (1,95 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,74 (s, 1H), 7,59-7,61 (m, 4H), 7,34-7,42 (m, 8H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

**EM (IEN)** *m/z* 510 (**M+H**)<sup>+</sup>

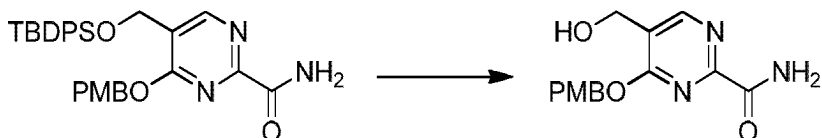
**Etapa 4:** 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-2-carboxamida



A una solución de 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-2-carbonitrilo (0,3 g, 0,59 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (3 ml/3 ml) se añadieron H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30 % en peso en H<sub>2</sub>O) (106 mg, 2,94 mmol) y NaOH (71 mg, 1,76 mmol). Después, la mezcla se agitó a t.a. durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado, 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-2-carboxamida (280 mg).

**EM (IEN)** *m/z* 528 (**M+H**)<sup>+</sup>.

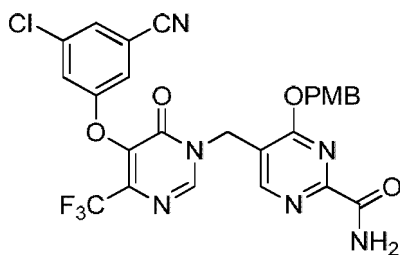
**Etapa 5:** 5-(hidroximetil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-2-carboxamida



A una solución de 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-2-carboxamida (0,28 g, 0,53 mmol) en THF (5 ml) se añadió TBAF (0,69 g, 2,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. Después de que se completara la reacción, la solución se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con HCl diluido, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-(hidroximetil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-2-carboxamida (96 mg).

**EM (IEN)** *m/z* 290 (**M+H**)<sup>+</sup>.

**Etapa 6:** 5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-2-carboxamida

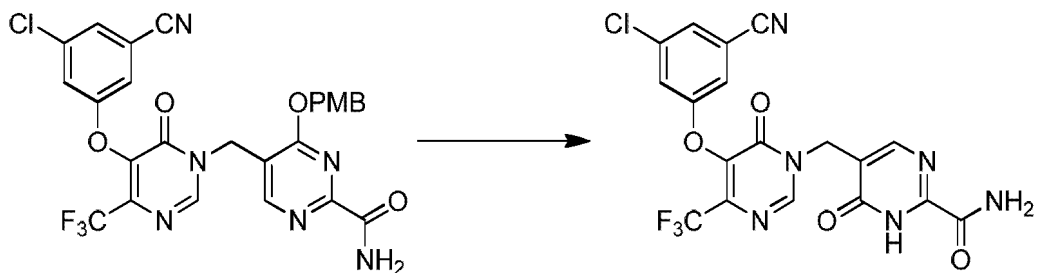


El intermedio anterior se preparó a partir de 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidina, siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 2 del Ejemplo 4.

**EM (IEN)** *m/z* 587, 589 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 7:** 5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-

carboxamida

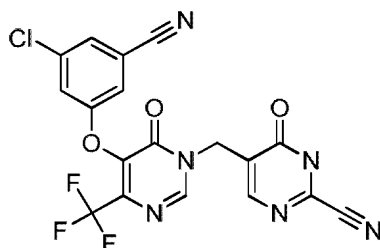


- 5 A una solución de 5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-2-carboxamida (120 mg, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió una solución de HCl/metanol (2 ml, 4 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado, 5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-carboxamida (37 mg).
- 10 **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*6, 400 MHz)** δ 8,74 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H).
- EM (IENI) *m/z*** 467, 469 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Ejemplo 155:**

15

**5-((5-(3-cloro-5-cianofenoxi)-6-oxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1(6H)-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-2-carbonitrilo**



20

El compuesto del título se preparó a partir de 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-2-carbonitrilo (Etapa 3 del Ejemplo 154) usando procedimientos similares a las Etapas 5-7 del Ejemplo 154.

**EM (IEN) *m/z*** 449, 451 (**M+H**)<sup>+</sup>

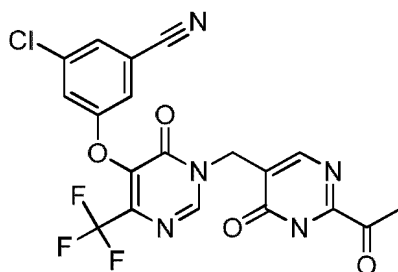
**RMN <sup>1</sup>H: (DMSO-*d*6, 400MHz)**

25 δ 8,73 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H).

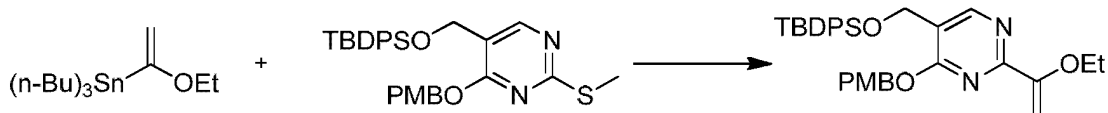
**Ejemplo 156:**

30

**3-((1-((2-acetil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo**



35 **Etapa 1:** 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidina



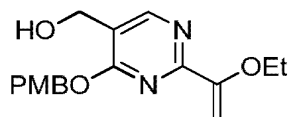


A una solución de 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-((4-metoxibencil)oxi)-2-(metiltio)pirimidina (1 g, 1,89 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (1,5 g, 4,15 mmol) y CuBrMe<sub>2</sub>S (0,87 g, 4,15 mmol) en THF (15 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,22 g, 0,19 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h en una atmósfera de nitrógeno.

- 5 Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se añadió agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) como eluyente) para proporcionar 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidina (0,63 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

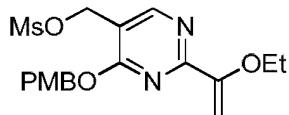
10 **EM (IEN)** *m/z* 528 (**M+H**)<sup>+</sup>.

**Etapla 2:** (2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)metanol



- 15 El intermedio anterior se preparó a partir de 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidina siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 5 del Ejemplo 154.

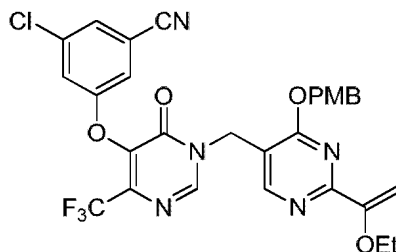
**Etapla 3:** metanosulfonato de (2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)metilo



- 20 El intermedio anterior se preparó a partir de (2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)metanol siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 1 del Ejemplo 2.

25 **EM (IEN)** *m/z* 275 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapla 4:** 3-cloro-5-((1-((2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



- 30 El intermedio anterior se preparó a partir de metanosulfonato de (2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)metilo siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 2 del Ejemplo 2.

**EM (IEN)** *m/z* 614, 616 (**M+H**)<sup>+</sup>

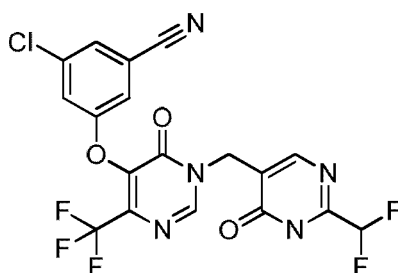
- 35 El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-5-((1-((2-(1-etoxivinil)-4-((4-metoxibencil)oxi)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo, siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 7 del Ejemplo 154.

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)** δ 8,75 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).

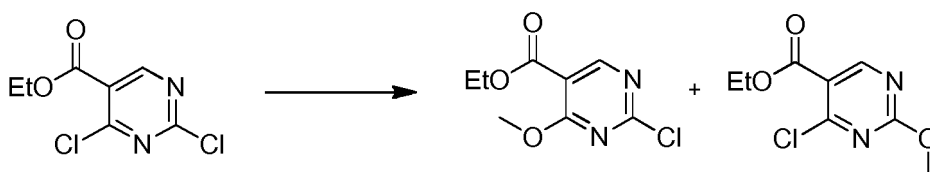
40 **EM (IEN):** *m/z* 466, 468 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Ejemplo 157:**

- 45 **3-cloro-5-((1-((2-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



**Etapa 1:** 2-cloro-4-metoxipirimidin-5-carboxilato de etilo



5

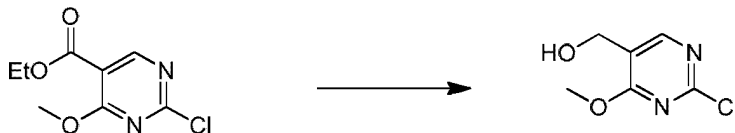
Una mezcla de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de etilo (20 g, 91 mmol) y MeONa (9,8 g, 182 mmol) en metanol (200 ml) se agitó a t.a. durante 2 h. Después de finalizar, la mezcla se concentró a presión reducida y después se añadieron 200 ml de agua. El producto se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 100:1 a 20:1) como eluyente) para dar una mezcla 1:1 de 2-cloro-4-metoxipirimidin-5-carboxilato de etilo y 4-cloro-2-metoxipirimidin-5-carboxilato de etilo (12 g).

10

**EM (IENI)**  $m/z$  217, 219 (**M+H**)<sup>+</sup>

15

**Etapa 2:** (2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)metanol



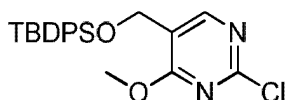
20

A una solución de 2-cloro-4-metoxipirimidin-5-carboxilato de etilo y 4-cloro-2-metoxipirimidin-5-carboxilato de etilo (6 g, 27,8 mmol) en THF (60 ml) se añadió gota a gota DIBAL-H (55 mmol, 55 ml, 1,0 M) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se dejó que la temperatura aumentara a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 4 h más. La solución se inactivó con carbonato potásico acuoso (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (de 10:1 a 2:1) como eluyente) para dar (2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)metanol (1,8 g).

25

**EM (IEN)**  $m/z$  175, 177 (**M+H**)<sup>+</sup>

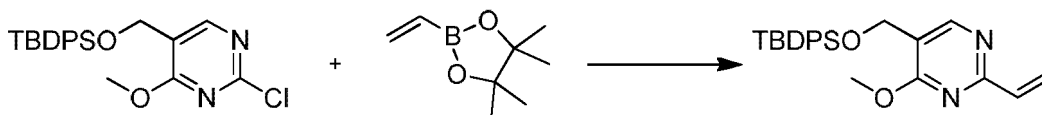
**Etapa 3:** 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-cloro-4-metoxipirimidina



35

El intermedio anterior se preparó a partir de (2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)metanol siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 1 del Ejemplo 154. **EM (IEN)**  $m/z$  413, 415 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 4:** 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metoxi-2-vinilpirimidina



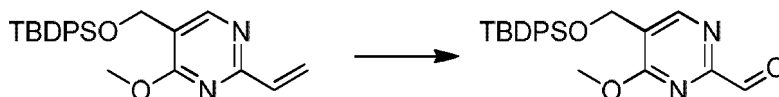
40

A una solución de 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-cloro-4-metoxipirimidina (1,5 g, 3,64 mmol) en 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (5 ml /1 ml) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0,66 g, 4,37 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (270 mg, 0,36

mmol) y carbonato potásico (1,12 g, 7,28 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metoxi-2-vinilpirimidina (1,12 g). **EM (IEN)  $m/z$  405 (M+H)<sup>+</sup>**

5

**Etapa 5:** 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metoxipirimidin-2-carbaldehído

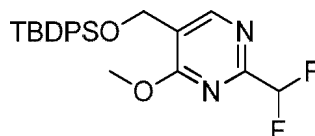


10 A una solución de 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metoxi-2-vinilpirimidina (2,63 g, 6,51 mmol) en diclorometano/metanol (120 ml /40 ml) se burbujeó O<sub>3</sub> (gas) a -78 °C. Después de que la solución se volviera de color azul, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 10 min. Se burbujeó N<sub>2</sub> para desgasificar el O<sub>3</sub>. La mezcla se inactivó mediante la adición de Me<sub>2</sub>S y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 100:1 a 10:1) como eluyente) para dar 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metoxipirimidin-2-carbaldehído (1,8 g).

15

**EM (IEN)  $m/z$  407 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etapa 6:** 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(difluorometil)-4-metoxipirimidina



20

El intermedio anterior se preparó a partir de 5-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-metoxipirimidin-2-carbaldehído siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 9 del Ejemplo 144.

**EM (IEN)  $m/z$  429 (M+H)<sup>+</sup>.**

25

Posteriormente, el compuesto del título se preparó a partir del intermedio anterior usando procedimientos similares a la Etapa 5 del Ejemplo 154, seguido de las Etapas 1-2 del Ejemplo 2 y la Etapa 10 del Ejemplo 128.

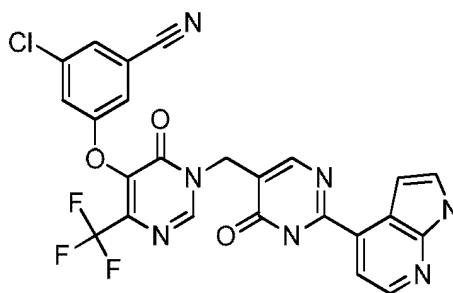
**RMN <sup>1</sup>H:** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,73 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,71 (t, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H).

30

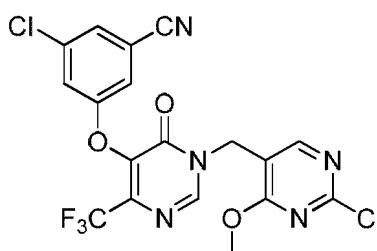
**EM (IEN)  $m/z$  474, 476 (M+H)<sup>+</sup>**

**Ejemplo 158:**

35 **3-cloro-5-((6-oxo-1-((6-oxo-2-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



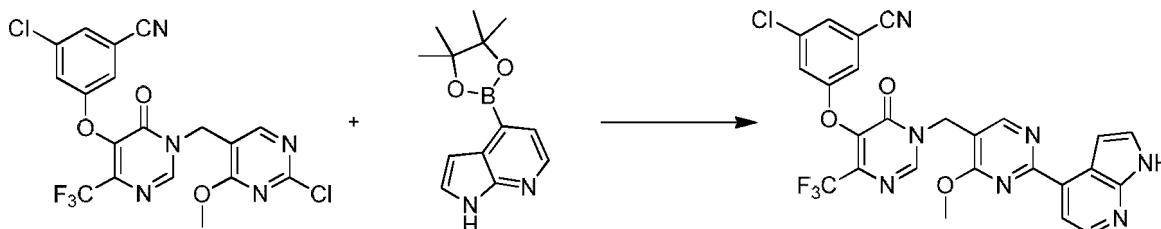
40 **Etapa 1:** 3-cloro-5-((1-((2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



El intermedio anterior se preparó a partir de (2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)metanol y 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento dado para la Etapa 2 del Ejemplo 5.

5 **EM (IEN)**  $m/z$  472, 473, 474 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 2:** 3-cloro-5-((1-((4-metoxi-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



10

A una solución de 3-cloro-5-((1-((2-cloro-4-metoxipirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (155 mg, 0,328 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina (88 mg, 0,361 mmol) y carbonato potásico (91 mg, 0,657 mmol) en 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (6,3 ml, V/V = 20:1) se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24 mg, 0,033 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se añadió agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 3-cloro-5-((1-((4-metoxi-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)pirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (181 mg).

15

20 **EM (IEN)**  $m/z$  554, 556 (**M+H**)<sup>+</sup>

El intermedio anterior se usó para preparar el compuesto del título siguiendo un procedimiento similar a la Etapa 3 del Ejemplo 7.

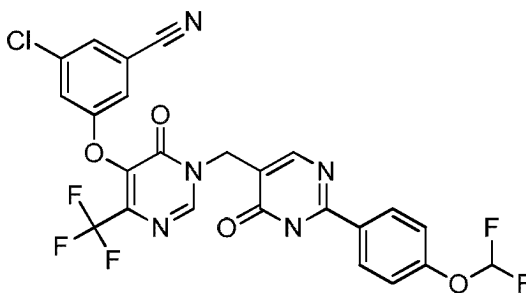
**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,97 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,69-7,76 (m, 3H), 7,63 (t, *J* = 2,8 Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,00 (s, 2H).

25

**EM (IEN):**  $m/z$  540, 542 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Ejemplo 159:**

30 **3-cloro-5-((1-((2-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

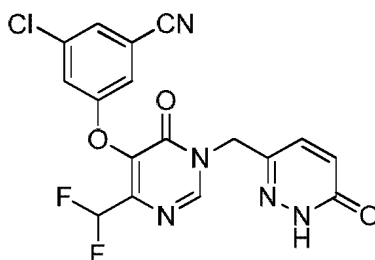


35 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 158. **EM (IEN)**  $m/z$  566, 568

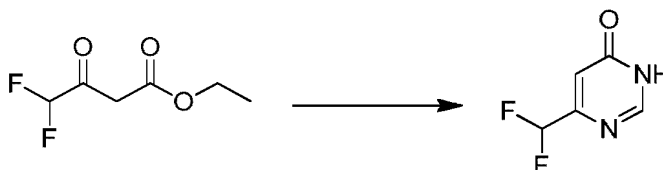
**RMN <sup>1</sup>H:** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,79 (s, 1H), 8,11-8,13 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 73,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H).

40 **Ejemplo 160:**

**3-cloro-5-((4-(difluorometil)-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



**Etapa 1:** 6-(difluorometil)pirimidin-4(3H)-ona



5

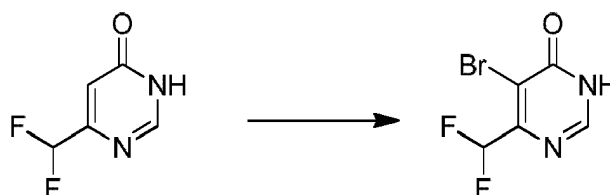
Una mezcla de sodio (2,91 g, 126,5 mmol) en metanol (70 ml) se agitó a t.a. durante 30 min y después se añadieron acetato de formamidina (6,3 g, 60 mmol) y 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (5,0 g, 30,1 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se acidificó con HCl a pH = 6 y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 5). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 6-(difluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (4,0 g).

10

**EM (IEN):**  $m/z$  147 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Etapa 2:** 6-(difluorometil)pirimidin-4(3H)-ona

15



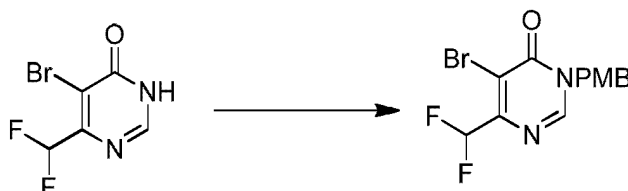
20

A una mezcla del compuesto 6-(difluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (2,0 g, 13,7 mmol) y AcOK (4,0 g, 41,4 mmol) en ácido acético (20 ml), se añadió Br<sub>2</sub> (3,3 g, 20,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y el precipitado se recogió por filtración para dar 5-bromo-6-(difluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (1,1 g).

**EM (IEN):**  $m/z$  225, 227 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Etapa 3:** 5-bromo-6-(difluorometil)-3-(4-metoxibencil)pirimidin-4(3H)-ona

25



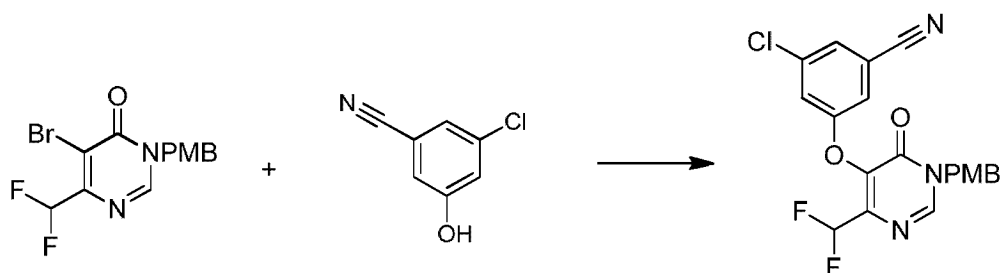
30

Una mezcla de 5-bromo-6-(difluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (1,01 g, 4,49 mmol), PMBCl (735 mg, 4,71 mmol), carbonato potásico (1,24 g, 8,98 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a t.a. durante 4 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 15 ml de agua y el precipitado se recogió por filtración para dar 5-bromo-6-(difluorometil)-3-(4-metoxibencil)pirimidin-4(3H)-ona (700 mg).

**EM (IEN):**  $m/z$  345, 347 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Etapa 4:** 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

35



Una mezcla de 3-cloro-5-hidroxi-benzonitrilo (1,57 g, 11,6 mmol), 5-bromo-6-(difluorometil)-3-(4-metoxibencil)pirimidin-4(3H)-ona (2,0 g, 5,81 mmol) y t-BuOK (1,43 g, 12,8 mmol) en NMP (10 ml) se agitó a 120 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con 20 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, se añadió metanol (10 ml) y el precipitado se recogió por filtración para proporcionar 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,0 g).

**EM (IEN):**  $m/z$  418, 420 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapas 5:** 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



Una solución del compuesto 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (400 mg, 0,96 mmol) en TFA (5 ml) se agitó en irradiación de microondas a 100 °C durante 10 min. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. Después, se añadió metanol (10 ml) y el precipitado se recogió por filtración para proporcionar 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (270 mg).

**EM (IEN):**  $m/z$  298, 300 (**M+H**)<sup>+</sup>

El compuesto del título se preparó a partir del intermedio anterior siguiendo procedimientos similares a las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 7.

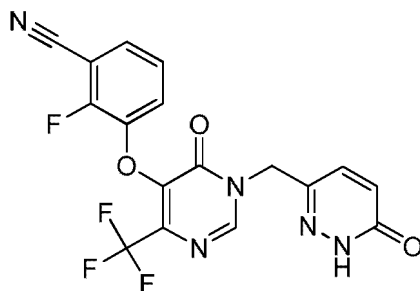
**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  12,92 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,98 (t,  $J = 52$  Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,07 (s, 2H).

**EM (IEN)**  $m/z$  406, 408 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Ejemplo 161:**

**2-fluoro-3-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

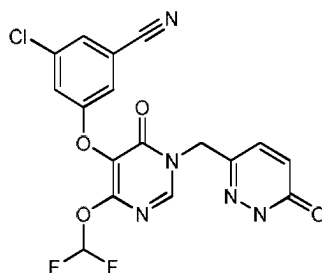
**metil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



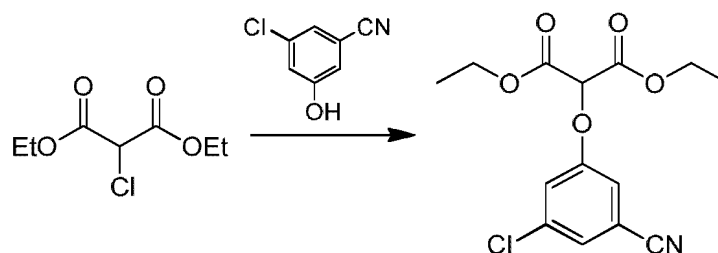
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 161 reemplazando 3-cloro-5-hidroxi-benzonitrilo por 2-fluoro-3-hidroxi-benzonitrilo en la Etapa 4.

**RMN <sup>1</sup>H**: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  12,95 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,63 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,27-7,47 (m, 3H), 6,85-6,87 (m, 1H), 5,09 (s, 2H).

**EM (IEN)**  $m/z$  408 (**M+H**)<sup>+</sup>

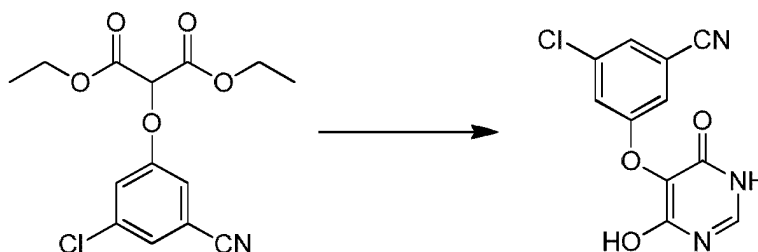
**Ejemplo 162: 3-cloro-5-(4-(difluorometoxi)-6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo**

5

**Etapa 1: 2-(3-cloro-5-cianofenoxi)malonato de dietilo**

10 A una solución de 3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo (14 g, 72 mmol) en acetona (150 ml) se añadió carbonato potásico (18 g, 130 mmol) y 2-cloromalonato de dietilo (10 g, 65 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida para retirar la mayoría de la acetona, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-(3-cloro-5-cianofenoxi)malonato de dietilo (20 g) que se usó sin purificación adicional.

15

**Etapa 2: 3-cloro-5-((4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

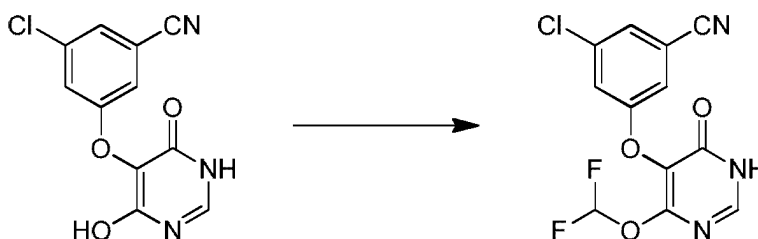
20

A una solución de acetato de formamidina (13,4 g, 128 mmol) en metanol (300 ml) se añadió MeONa (13,9 g, 256 mmol). Después de 5 min, se añadió 2-(3-cloro-5-cianofenoxi)malonato de dietilo (20 g, 64 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua acidificada a pH = 5 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 3-cloro-5-((4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (2,4 g).

25

**EM (IEN) m/z 264, 266 (M+H)<sup>+</sup>****Etapa 3: 3-cloro-5-(4-(difluorometoxi)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

30



A una solución de 3-cloro-5-((4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,4 g, 5,31 mmol) en DMF (20 ml) se añadió carbonato potásico (18,4 g, 132 mmol), después se añadió 2-cloro-2, 2-difluoroacetato sódico (1,62 g,

10,6 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua, después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (1:2) como eluyente) para dar 3-cloro-5-((4-(difluorometoxi)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (500 mg).

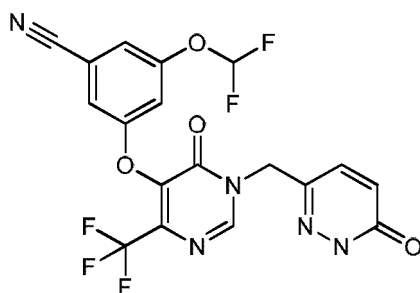
**EM (IEN)**  $m/z$  314, 316 (**M+H**)<sup>+</sup>

Siguiendo procedimientos similares a las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 7 y presentando 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo en lugar de 2,5-dicloro-3-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo, se obtuvo el compuesto del título.

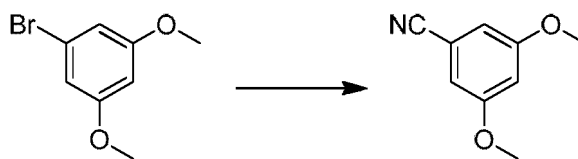
**RMN <sup>1</sup>H:** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12,96 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (t, *J* = 72,0 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 6,88-6,85 (m, 1H), 5,08 (s, 2H).

**EM (IEN)**  $m/z$  422 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Ejemplo 163: 3-(difluorometoxi)-5-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo**



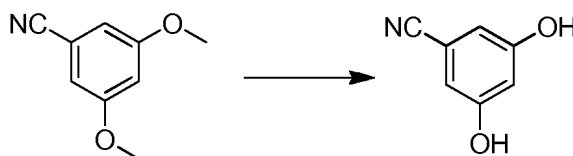
**Etapa 1: 3,5-dimetoxibenzonitrilo**



Una mezcla de 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno (5 g, 23 mmol) y CuCN (6 g, 67 mmol) en DMF (60 ml) se calentó a reflujo (160-170 °C) durante 10 h en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se vertió en NH<sub>4</sub>OH acuoso al 10 %, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna (éter de petróleo/acetato de etilo (15:1) como eluyente) para proporcionar 3,5-dimetoxibenzonitrilo (2,3 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 6,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,65 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 6H).

**Etapa 2: 3,5-dihidroxibenzonitrilo**

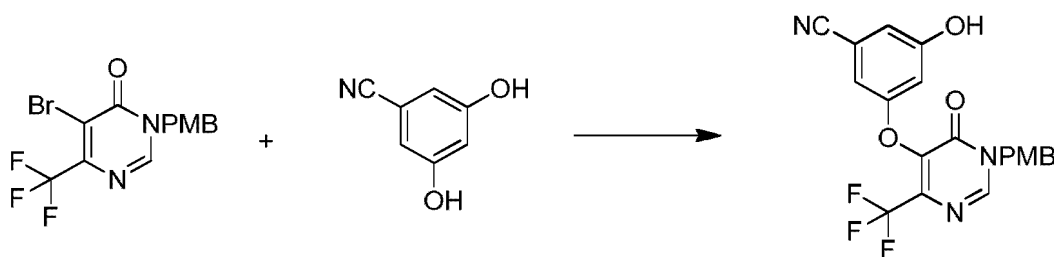


A una solución de 3,5-dimetoxibenzonitrilo (2 g, 12,2 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió lentamente BBr<sub>3</sub> (15 ml, 1 M, 15 mmol) a -50 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de la adición, la mezcla se agitó a -50 °C durante 2 h y se agitó a t.a. durante 20 h. La mezcla se vertió lentamente en agua enfriada con hielo con agitación y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente) para proporcionar 3,5-dihidroxibenzonitrilo (1,43 g).

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,02 (s, 2H), 6,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 6,51 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H).

**Etapa 3: 3-hidroxi-5-((1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

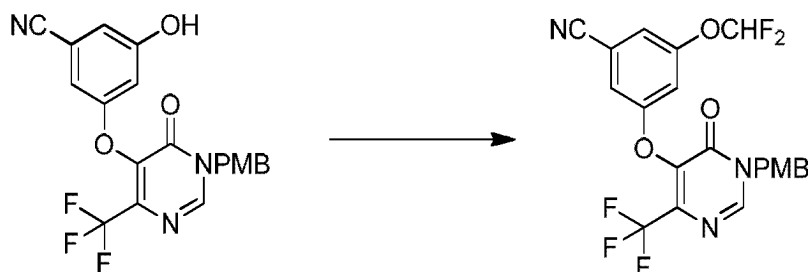




Una suspensión de 3,5-dihidroxi-benzonitrilo (1,2 g, 8,9 mmol), 5-bromo-3-(4-metoxibencil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4(3H)-ona (3 g, 8,2 mmol) y carbonato potásico (6 g, 67 mmol) en NMP (40 ml) se agitó a 125 °C durante 20 h en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (3:1) como eluyente) para proporcionar 3-hidroxi-5-((1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,9 g).

**EM (IEN):**  $m/z$  418 (M+H)<sup>+</sup>

**Etapas 4:** 3-(difluorometoxi)-5-((1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



Una suspensión de 3-hidroxi-5-((1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,8 g, 4,3 mmol), clorodifluoroacetato sódico (13 g, 85,5 mmol) y carbonato potásico (12,5 g, 90,5 mmol) en DMF (90 ml) se agitó a 85 °C durante 16 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de enfriar a t.a., la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (3:1) como eluyente) para proporcionar 3-(difluorometoxi)-5-((1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,4 g).

**EM (IEN):**  $m/z$  468 (M+H)<sup>+</sup>

**Etapas 5:** 3-(difluorometoxi)-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



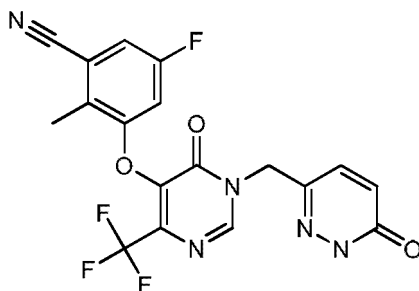
Una mezcla de 3-(difluorometoxi)-5-((1-(4-metoxibencil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (1,4 g, 3 mmol) y CAN (8,2 g, 15 mmol) en acetonitrilo (15 ml)/agua (5 ml) se agitó a t.a. durante 5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) para proporcionar 3-(difluorometoxi)-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (0,67 g).

**EM (IEN):**  $m/z$  348 (M+H)<sup>+</sup>

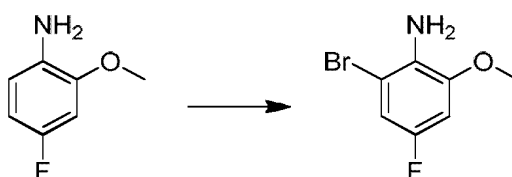
Siguiendo procedimientos similares a las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 7 y usando 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo en lugar de 2,5-dicloro-3-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo, se obtuvo el compuesto del título.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12,98 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,36 (t,  $J$  = 73,2 Hz, 1H), 6,88 (dd,  $J$  = 9,8 Hz,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H).

**EM (IEN)**  $m/z$  456 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 164: 5-fluoro-2-metil-3-(6-oxo-1-((6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo (trifluorometil)-1,6-**

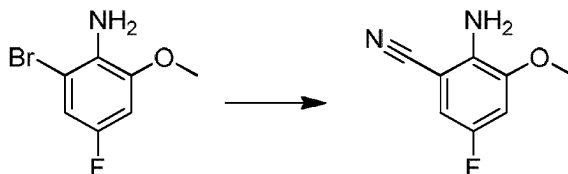
5

**Etapa 1: 2-bromo-4-fluoro-6-metoxianilina**

10

A una solución de 4-fluoro-2-metoxianilina (14,4 g, 0,1 mol) en 300 ml de DMF seca se añadió en pequeñas porciones NBS (17,8 g, 0,1 mol) a 0~5 °C en una atmósfera de nitrógeno, después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-bromo-4-fluoro-6-metoxi-anilina (28 g en bruto).

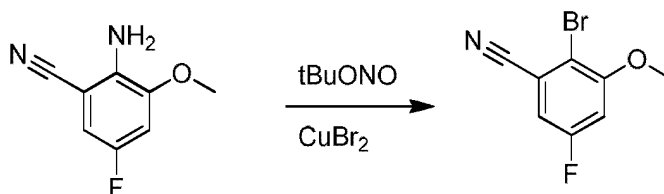
15

**Etapa 2: 2-amino-5-fluoro-3-metoxibenzonitrilo**

20

Una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-6-metoxianilina (28 g en bruto, 0,1 mol) y CuCN (17,8 g, 0,2 mol) en 200 ml de DMF se agitó a 110 °C durante 2 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua y se filtró con Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-amino-5-fluoro-3-metoxibenzonitrilo (6,9 g) en forma de un sólido de color amarillo.

25

**Etapa 3: 2-bromo-5-fluoro-3-metoxibenzonitrilo**

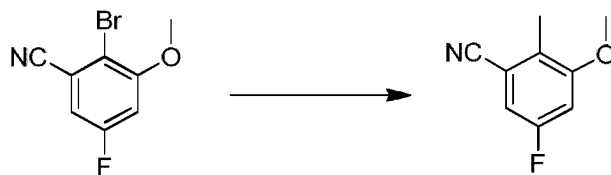
30

A una suspensión de 2-amino-5-fluoro-3-metoxibenzonitrilo (6,3 g, 0,038 mol) y CuBr<sub>2</sub> (16,9 g, 0,076 mol) en 150 ml de acetonitrilo se añadió tBuONO (7,82 g, 0,076 mol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla se inactivó con 200 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (20:1) como eluyente) para dar 2-bromo-5-fluoro-3-metoxibenzonitrilo (5,8 g). **RMN <sup>1</sup>H:** (DMSO, 400 MHz) δ 7,00 (dd, J<sub>1</sub> = 7,2 Hz, J<sub>2</sub> = 2,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J<sub>1</sub> = 7,2 Hz, J<sub>2</sub> = 2,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

35

**Etapa 4: 5-fluoro-3-metoxi-2-metilbenzonitrilo**

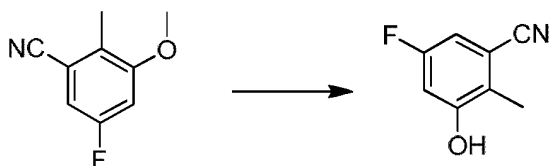
40



Una mezcla de 2-bromo-5-fluoro-3-metoxibenzonitrilo (2,3 g, 0,01 mmol), MeB(OH)<sub>2</sub> (10,9 g, 0,015 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4,2 g, 0,02 mol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (230 mg) en 1,4-dioxano/agua (3:1) se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (20:1) como eluyente) para proporcionar 5-fluoro-3-metoxi-2-metil-benzonitrilo en forma de un sólido (1,23 g).

**EM (IEN):** *m/z* 166 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapas 5:** 5-fluoro-3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo



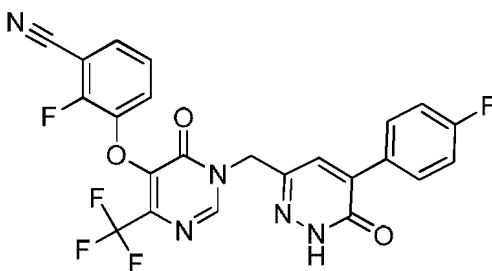
A una solución de 5-fluoro-3-metoxi-2-metilbenzonitrilo (330 mg, 2 mmol) en 15 ml de diclorometano seco se añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> (2 ml, 21 mmol) a -50 °C, después, la solución de color negro se calentó a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 12 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat., se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 5-fluoro-3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo (250 mg) en forma de un sólido de color blanco.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,67 (s, 1H), 7,12-6,86 (m, 2H), 2,21 (s, 3H).

Siguiendo procedimientos similares a las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 7 y presentando 5-fluoro-3-hidroxi-2-metilbenzonitrilo por 2,5-dicloro-3-hidroxibenzonitrilo, se obtuvo el compuesto del título.

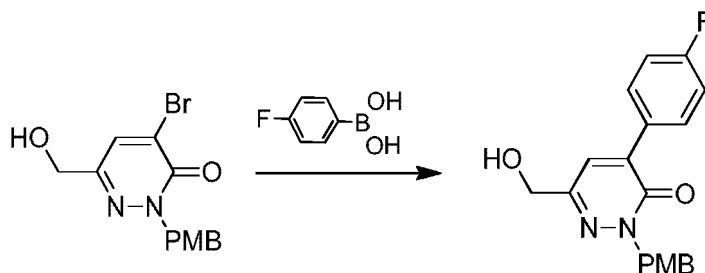
**RMN <sup>1</sup>H:** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12,99 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,39 (s, 3H). **EM (IEN)** *m/z* 422 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Ejemplo 165:** 2-fluoro-3-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



**Etapas 1:** 4-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona

35

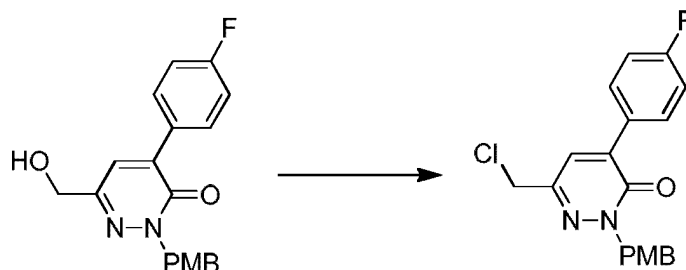


A una solución del compuesto 4-bromo-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil) piridazin-3(2H)-ona (4 g, 12,3 mmol) en

1,4-dioxano (100 ml) y agua (10 ml) se añadieron ácido (4-fluorofenil)borónico (3,44 g, 24,6 mmol), carbonato potásico (3,4 g, 24,6 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,8 g, 2,46 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente) para dar el producto 4-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (3 g).

**EM (IEN) m/z 341 (M+H)<sup>+</sup>**

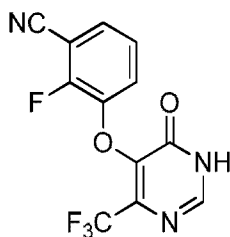
**Etapas 2:** 6-(clorometil)-4-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona



A una solución del compuesto 4-(4-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (2,5 g, 7,35 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió DIPEA (5,70 g, 44,1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (3,37 g, 29,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) como eluyente) para dar 6-(clorometil)-4-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (2,5 g).

**EM (IEN) m/z 359, 361 (M+H)<sup>+</sup>**

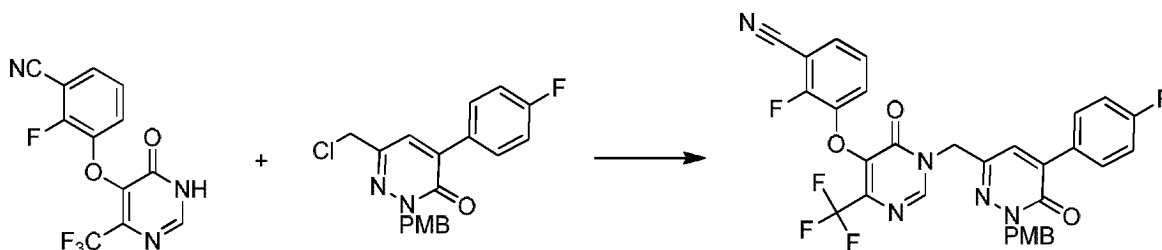
**Etapas 3:** 2-fluoro-3-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



El intermedio anterior se preparó a partir de 2-fluoro-3-cianofenol y 5-bromo-6-(trifluorometil)-4(3H)-pirimidina de una manera análoga a 3-cloro-5-(6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-iloxi)benzonitrilo como se describe en las Etapas 5-8 del Ejemplo 1.

**EM (IEN) m/z 420 (M+H)<sup>+</sup>**

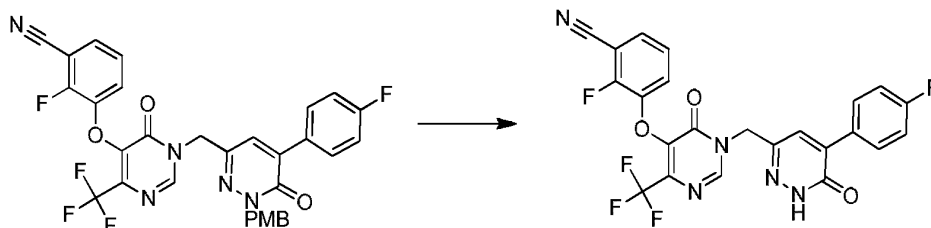
**Etapas 4:** 2-fluoro-3-((1-((5-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



Una mezcla de 2-fluoro-3-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (100 mg, 0,33 mmol), 6-(clorometil)-4-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)piridazin-3(2H)-ona (131 mg, 0,37), LiBr (58 mg, 0,66 mmol) y carbonato potásico (91 mg, 0,66 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 70 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-fluoro-3-((1-((5-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (105 mg).

**EM (IEN) m/z 622 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etap** 5: 2-fluoro-3-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



Una solución de 2-fluoro-3-((1-((5-(4-fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (105 mg, 0,17 mmol) en 2 ml de TFA y 1 ml de TFAA se agitó a 120 °C durante 10 min en irradiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 2-fluoro-3-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (49 mg).

**RMN <sup>1</sup>H:** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,75 (s, 1H), 7,87-7,90 (m, 2H), 7,47-7,61 (m, 3H), 7,24-7,31 (m, 3H), 5,15 (s, 2H).

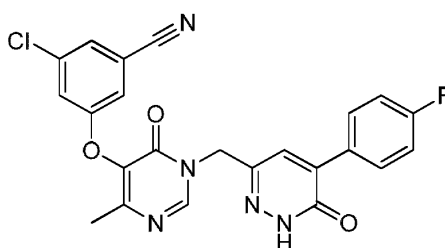
**EM (IEN) *m/z*** 502 (M+H)<sup>+</sup>

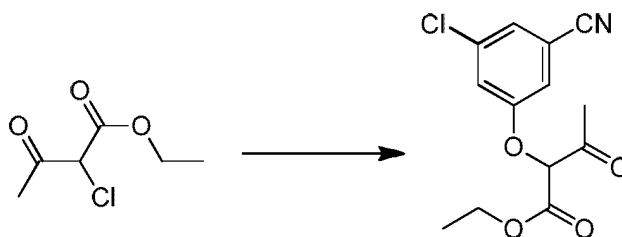
Siguiendo procedimientos similares a las Etapas 4 y 5 del Ejemplo 165, y usando la pirimidinona adecuada de los Ejemplos 162, 163 y 164, en lugar de 2-fluoro-3-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo, se prepararon los Ejemplos 166-168 en la tabla posterior.

Ejemplo	Estructura	nombre IUPAC	EM (M+H) <sup>+</sup> /RMN
166		3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i></b> 516, 518. <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 13,15 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,91-7,84 (m, 3H), 7,71-7,66 (m, 3H), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 5,13 (s, 2H).
167		3-(difluorometoxi)-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i></b> 550. <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz):</b> δ 13,18 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,35 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 5,18 (s, 2H).
168		5-fluoro-3-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-metilbenzonitrilo	<b>EM (IEN) <i>m/z</i></b> 516 <b>RMN <sup>1</sup>H:</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 13,19 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (dd, J <sub>1</sub> = 8,2 Hz, J <sub>2</sub> = 2,4 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

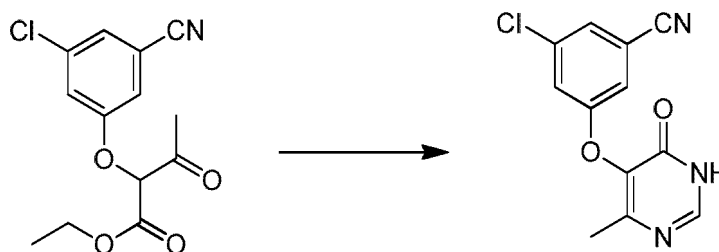
**Ejemplo 169:**

**3-cloro-5-((1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



**Etapa 1: 2-(3-cloro-5-cianofenoxi)-3-oxobutanoato de etilo**

5 A una solución de 3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo (15 g, 98 mmol) en DMF (300 ml) se añadió carbonato potásico (27 g, 195 mmol) y 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (17,7 g, 108 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante toda la noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2-(3-cloro-5-cianofenoxi)-3-oxobutanoato de etilo (20 g) que se usó sin purificación adicional.

**Etapa 2: 3-cloro-5-((4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

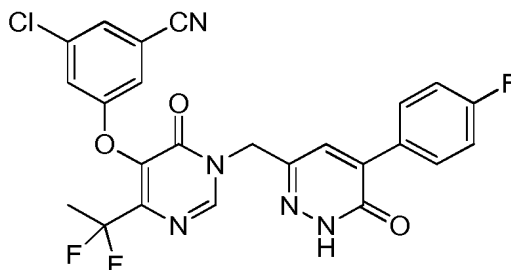
15 A una solución de acetato de formamidina (16,3 g, 156 mmol) en metanol (300 ml) se añadió MeONa (17 g, 312 mmol). Después de 5 min, se añadió 2-(3-cloro-5-cianofenoxi)-3-oxobutanoato de etilo (22 g, 78 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El resto se disolvió en agua, se acidificó a pH = 5, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo (1:3) como eluyente) para dar 3-cloro-5-((4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (5,8 g).

**EM (IEN)**  $m/z$  262, 264 (M+H)<sup>+</sup>

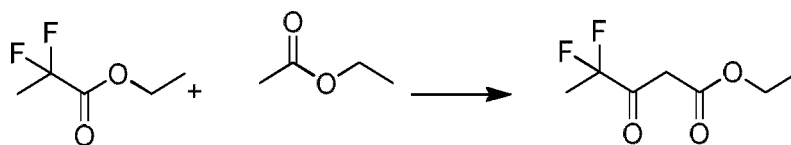
25 Siguiendo un procedimiento similar al de la etapa 3-4 para el Ejemplo 165 y usando 3-cloro-5-((4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo en lugar de 2-fluoro-3-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo, se obtuvo el compuesto del título.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,11 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,66-7,69 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 2,17 (s, 3H)

**EM (IEN)**  $m/z$  464, 466 (M+H)<sup>+</sup>

**Ejemplo 170:****3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo****Etapa 1: 4,4-difluoro-3-oxopentanoato de etilo**

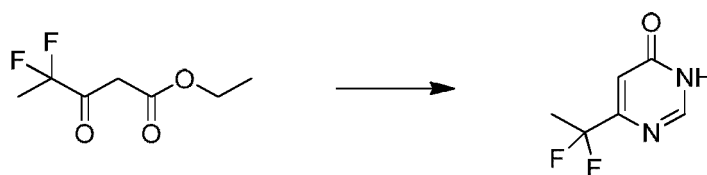
40



5 A una solución del compuesto 2,2-difluoropropanoato de etilo (10,6 g, 76,8 mmol) y acetato de etilo (8,11 g, 92,1 mmol, secado sobre  $\text{MgSO}_4$ ) en THF (100 ml) se añadió LiHMDS (92 ml, 92,1 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$  en una atmósfera de protección de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Después, la mezcla se agitó a  $20^\circ\text{C}$  durante 1,5 horas más. La reacción se interrumpió lentamente con una solución de HCl (1 N). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3), se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado en forma de un aceite de color negro (14 g en bruto). El residuo se usó directamente sin purificación adicional.

10

**Etapa 2: 6-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4(3H)-ona**

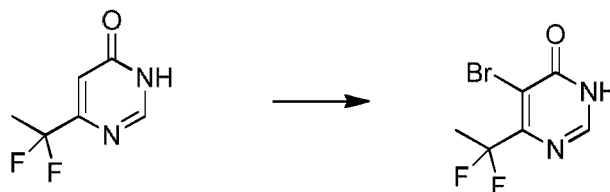


15 Una solución de acetato de formimidamida (16,0 g, 153,6 mmol) y metóxido sódico (16,6 g, 307 mmol) en metanol (140 ml) se agitó a t.a. durante 20 min, después se añadió 4,4-difluoro-3-oxopentanoato de etilo (14 g en bruto, 76,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $70^\circ\text{C}$  durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (9,5 g).

20 RMH  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,20 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 1,90 (t,  $J = 18,8$  Hz, 3H). **EM (IEN)**  $m/z$  161,21 (**M+H**)<sup>+</sup>

20

**Etapa 3: 5-bromo-6-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4(3H)-ona**



25

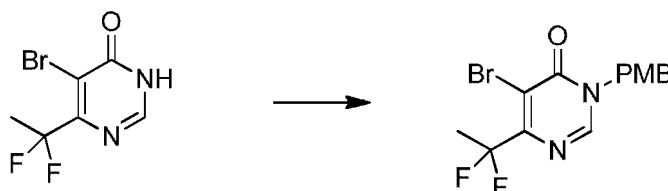
Una solución del compuesto 6-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4(3H)-ona (9,5 g, 59 mmol) y acetato potásico (11,6 g, 119 mmol) en ácido acético (100 ml) se agitó a t.a. durante 30 min, después se añadió gota a gota  $\text{Br}_2$  (11,2 g, 71 mmol) a t.a. La mezcla resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a t.a., la mezcla se inactivó con  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (sat.) hasta que el color cambió a amarillo claro, y se extrajo con EA (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (15 g en bruto).

30

**EM (IEN)**  $m/z$  238,8, 240,8 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 4: 5-bromo-6-(1,1-difluoroetil)-3-(4-metoxibencil)pirimidin-4(3H)-ona**

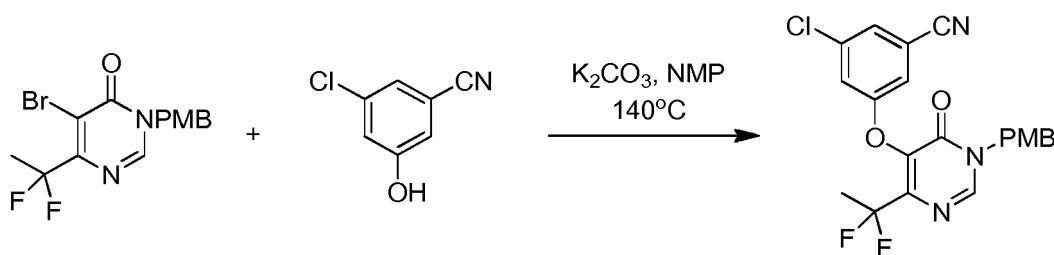
35



40 A una solución del compuesto 5-bromo-6-(1,1-difluoroetil)pirimidin-4(3H)-ona (15,0 g, 59 mmol) en DMF (150 ml) se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (17,4 g, 126 mmol) y PMBCl (108, g, 69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/AE = 10/1 a 5/1) para proporcionar el producto deseado (19 g). RMH  $^1\text{H}$ : (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,28 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 6,85 (s, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 5,04 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,92 (t,  $J = 18,4$  Hz, 3H).

45

**EM (IEN)**  $m/z$  359,1, 361,1 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapas 5:** 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

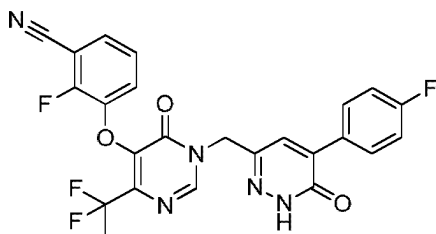
5 A una solución del compuesto 5-bromo-6-(1,1-difluoroetil)-3-(4-metoxibencil)pirimidin-4(3H)-ona (3,0 g, 8,56 mmol) en NMP (50 ml) se añadió carbonato potásico (2,31 g, 16,70 mmol) y 3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo (3,86 g, 25,07 mmol). La mezcla se calentó a  $140^\circ C$  durante 6 h y después se enfrió a  $130^\circ C$ , la mezcla se agitó a  $130^\circ C$  durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (de 20:1 a 8:1) como eluyente) para dar 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi) benzonitrilo (1,3 g).

15 **EM (IEN)**  $m/z$  432, 434 (**M+H**)<sup>+</sup>

Usando el intermedio anterior, el compuesto del título se preparó siguiendo procedimientos similares a la Etapa 5 del Ejemplo 163 y las Etapas 3-4 del Ejemplo 165.

**RMN <sup>1</sup>H** ( $CD_3OD$ , 400 MHz):  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,28-7,29 (m, 2H), 7,19 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 1,96 (t,  $J = 19,2$  Hz, 3H).

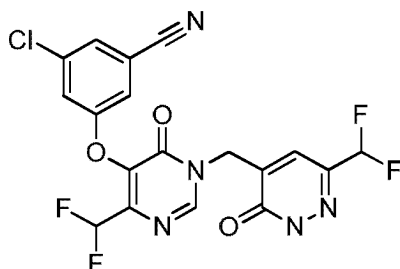
20 **EM (IEN)**  $m/z$  514.516 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Ejemplo 171****3-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((5-(4-fluorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo**

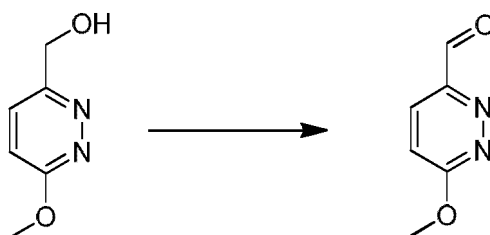
30 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 170, reemplazando 3-cloro-5-hidroxibenzonitrilo por 2-fluoro-3-hidroxibenzonitrilo en la Etapa 1.

**EM (IEN)**  $m/z$  498 (**M+H**)<sup>+</sup>

**RMN <sup>1</sup>H** ( $DMSO-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8,68 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,29 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 1,93 (t,  $J = 19,6$  Hz, 3H).

**Ejemplo 173:****3-cloro-5-((4-(difluorometil)-1-((6-(difluorometil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo****Etapas 1:** 6-metoxipiridazin-3-carbaldehído

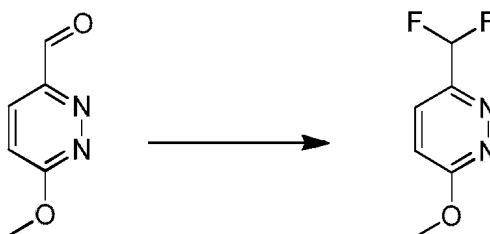




5 A una solución agitada de (6-metoxipiridazin-3-il)metanol (13 g, 93 mmol) en 500 ml de diclorometano anhidro se añadió peryodinato de Dess-Martin (59 g, 139 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo (15: 1 a 10: 1) como eluyente) para proporcionar 6-metoxipiridazin-3-carbaldehído (6,0 g).

10 **EM (IEN)  $m/z$  139 (M+H)<sup>+</sup>**

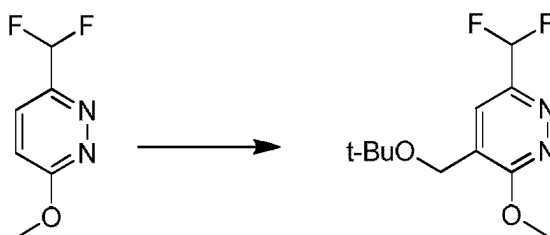
**Etapa 2: 3-(difluorometil)-6-metoxipiridazina**



15 A una solución agitada de 6-metoxipiridazin-3-carbaldehído (6,0 g, 43,4 mmol) en 100 ml de diclorometano anhidro se añadió DAST (22,7 g, 141,3 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (0,5 N, 100 ml), agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 15:1 a 10: 1) como eluyente) para proporcionar 3-(difluorometil)-6-metoxipiridazina (3,0 g).

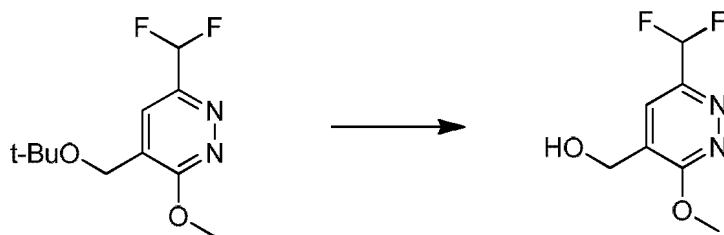
20 **EM (IEN)  $m/z$  161 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etapa 3: 4-(terc-butoximetil)-6-(difluorometil)-3-metoxipiridazina**



25 A una solución de ácido terc-butoxi-acético (0,92 g, 6,88 mmol) en THF/agua (20 %mol, 7,76 ml) se añadieron 3-(difluorometil)-6-metoxipiridazina (0,7 g, 4,3 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (74 mg, 0,43 mmol). La mezcla se desgasificó mediante N<sub>2</sub> con agitación a t.a. Después, la mezcla se calentó a 70 °C y después se añadió gota a gota (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (1,7 g, 7,31 mmol) en agua (10 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a 70-80 °C durante 40 min. Después de enfriar a t.a., la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 15:1 a 10:1) como eluyente) para proporcionar 4-(terc-butoximetil)-6-(difluorometil)-3-metoxipiridazina (340 mg). **EM (IEN)  $m/z$  247 (M+H)<sup>+</sup>**

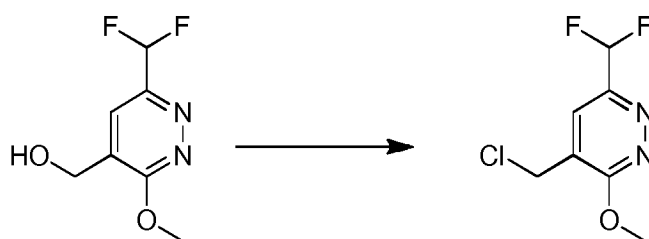
35 **Etapa 4: (6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol**



A una solución de 4-(terc-butoximetil)-6-(difluorometil)-3-metoxipiridazina (480 mg, 1,95 mmol) en THF/DCE (1,3 ml/4,5 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente) para dar (6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (240 mg)

**EM (IEN)  $m/z$  191 (M+H)<sup>+</sup>**

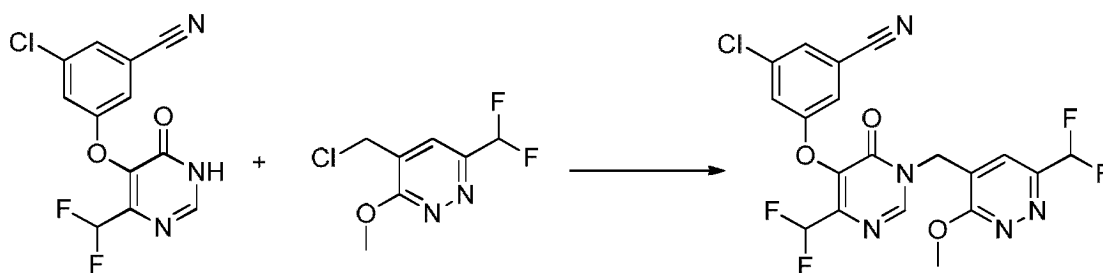
**Etapa 5:** 4-(clorometil)-6-(difluorometil)-3-metoxipiridazina



A una solución del compuesto (6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (600 mg, 3,1 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,08 g, 9,4 mmol) y DIPEA (1,22 g, 9,4 mmol) respectivamente a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(clorometil)-6-(difluorometil)-3-metoxipiridazina (710 mg).

**EM (IEN)  $m/z$  209, 211 (M+H)<sup>+</sup>**

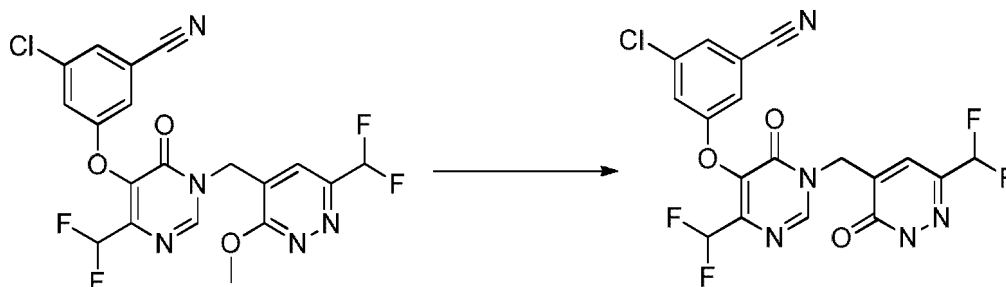
**Etapa 6:** 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-1-((6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



A una solución de 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (como se describe en las Etapas 1-5 del Ejemplo 160) (150 mg, 0,5 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (139 mg, 1,0 mmol), LiBr (88 mg, 1,0 mmol) y 4-(clorometil)-6-(difluorometil)-3-metoxipiridazina (105 mg, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-1-((6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (200 mg) sin purificación adicional.

**EM (IEN)  $m/z$  470, 472 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etapa 7:** 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

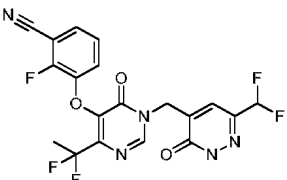


- 5 A una mezcla del compuesto 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-1-((6-(difluorometil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (200 mg, 0,42 mmol) y KI (142 mg, 0,84 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió TMSCl (93 mg, 0,84 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado, 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(difluorometil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (96 mg).
- 10 **RMN <sup>1</sup>H:** (Metanol-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 13,60 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 6,98 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H).
- EM (IEN) m/z** 456, 458 (**M+H**)<sup>+</sup>

- 15 Siguiendo procedimientos similares a las Etapas 6 y 7 del Ejemplo 173 y usando la pirimidinona adecuada en lugar de 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo, se prepararon los Ejemplos 174-177 en la tabla posterior.

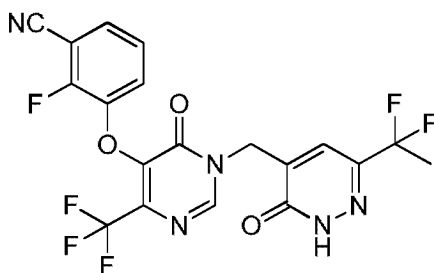
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	CLEM ( <b>M+H</b> ) <sup>+</sup> /RMN <sup>1</sup> H
174		3-((1-((6-(difluorometil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 458 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 13,62 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,57-7,59 (m, 3H), 7,21 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 52,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H).
175		3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(difluorometil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 470, 472 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 13,61 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,78 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 1,90 (t, J = 15,2 Hz, 3H).
176		3-cloro-5-((1-((6-(difluorometil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z</b> 420, 422 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 13,60 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,78 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,16 (m, 3H).

(continuación)

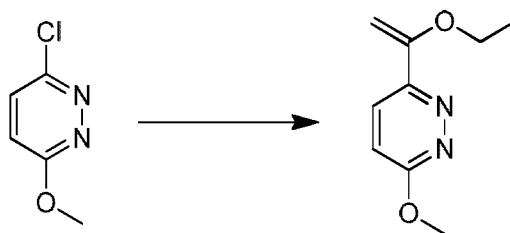
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	CLEM (M+H) <sup>+</sup> /RMN <sup>1</sup> H
177		3-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(difluorometil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo	<b>EM (IEN) m/z 454</b> <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):</b> δ 8,68 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,46 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 13,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 1,95 (t, J = 19,6 Hz, 3H).

**Ejemplo 178:**

- 5 **3-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo**



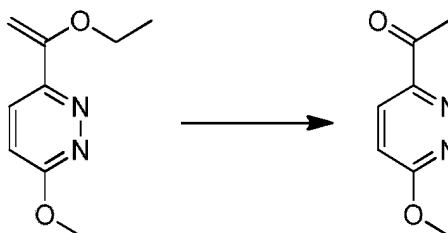
- 10 **Etapa 1: 3-(1-etoxivinil)-6-metoxipiridazina**



- 15 A una mezcla de 3-cloro-6-metoxipiridazina (15 g, 103,8 mmol), tributil(1-etoxivinil)estano (82,44 g, 228,3 mmol) en tolueno (200 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (6 g, 5,19 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se lavó abundantemente tres veces con nitrógeno y después se agitó a 110 °C durante 36 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo, se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 15:1 a 10:1) como eluyente) para proporcionar el producto deseado, 3-(1-etoxivinil)-6-metoxipiridazina (14 g).

20 **EM (IEN) m/z 181 (M+H)<sup>+</sup>**

25 **Etapa 2: 1-(6-metoxipiridazin-3-il)etanona**

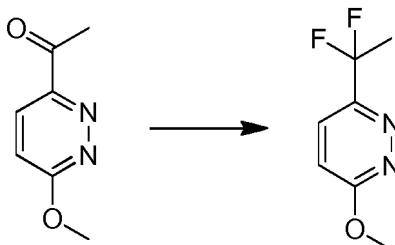


- 30 A una solución de 3-(1-etoxivinil)-6-metoxipiridazina (12 g, 66,59 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) se añadió gota a gota HCl/1,4-dioxano (24 ml, 4 M) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 10:1 a 8:1) como eluyente) para proporcionar 1-(6-metoxipiridazin-

3-il)etanona (4,2 g).  
**EM (IEN)  $m/z$  153 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etapa 3: 3-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipiridazina**

5

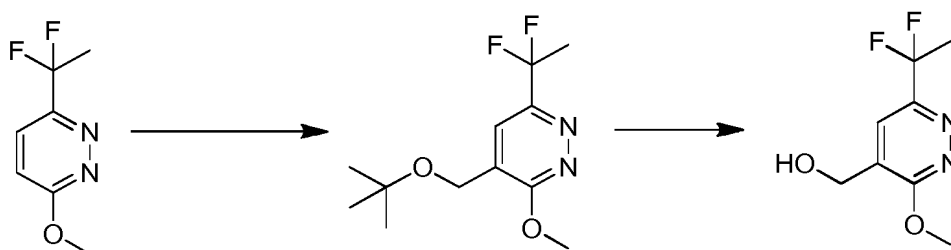


A una solución de 1-(6-metoxipiridazin-3-il)etanona (4,2 g, 27,6 mmol) en diclorometano (45 ml) se añadió gota a gota DAST (13,35 mg, 82,81 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 24 h. Después de enfriar a t.a., la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 15:1 a 10:1) como eluyente) para proporcionar 3-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipiridazina (3,3 g).

**EM (IEN)  $m/z$  175 (M+H)<sup>+</sup>**

15

**Etapa 4: (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol**



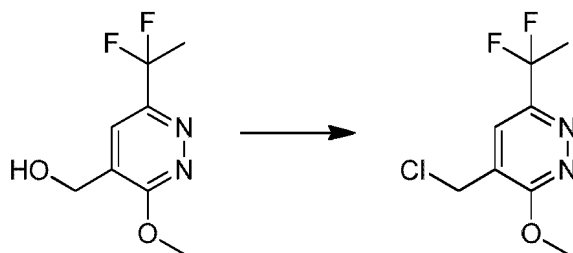
A una mezcla de ácido terc-butoxi-acético (4,23 g, 32,04 mmol) en TFA/agua (20 %mol, 30 ml) se añadieron 3-(1,1-difluoroetil)-6-metoxipiridazina (3,1 g, 17,8 mmol) y AgNO<sub>3</sub> (303 mg, 1,78 mmol). La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno con agitación a temperatura ambiente, después la mezcla se calentó a 70 °C y se añadió gota a gota (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (8,12 g, 35,6 mmol) en agua (40 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a 75 °C durante 40 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto (4,63 g, en bruto). Una solución de 4-(terc-butoximetil)-6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazina (4,63 g, en bruto) en TFA/DCE (10 ml/40 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h.

Después de enfriar a t.a., la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con carbonato potásico acuoso, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (de 8:1 a 5:1) como eluyente) para proporcionar (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (2,1 g).

**EM (IEN)  $m/z$  205 (M+H)<sup>+</sup>**

35

**Etapa 5: 4-(clorometil)-6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazina**



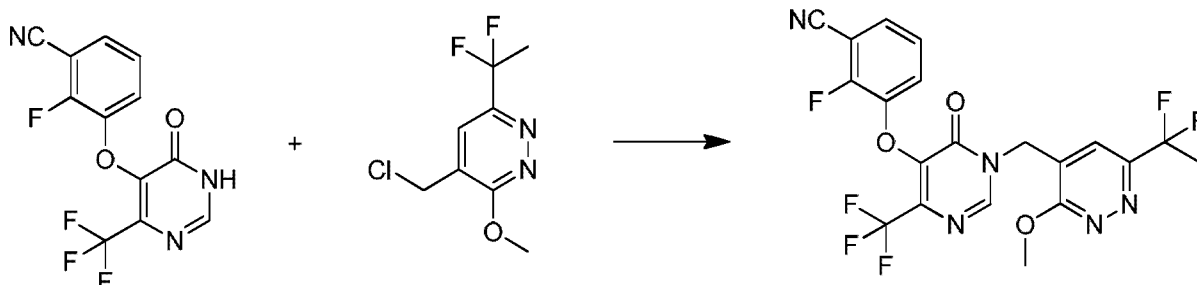
A una solución de (6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (180 mg, 0,88 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (268 mg, 2,64 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (303 mg, 2,64 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente) para proporcionar 4-(clorometil)-6-(1,1-

40

difluoroetil)-3-metoxipiridazina (120 mg).

**EM (IEN)**  $m/z$  223 (**M+H**)<sup>+</sup>

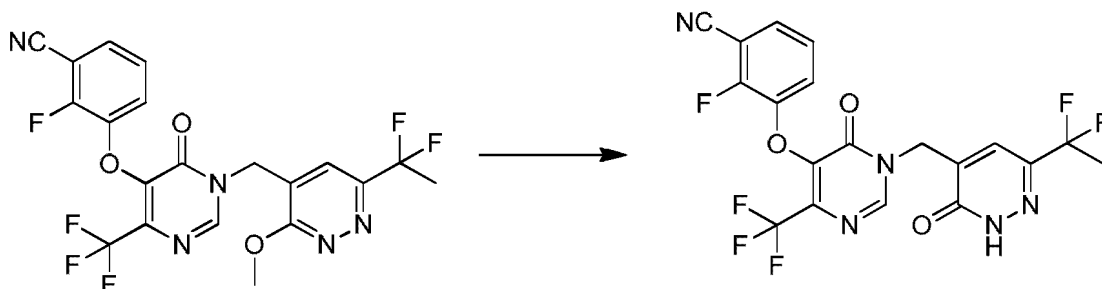
**Etapa 6:** 3-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxi-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo



A una solución de 4-(clorometil)-6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazina (55 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron carbonato potásico (69 mg, 0,5 mmol), LiBr (43 mg, 0,5 mmol) y 2-fluoro-3-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (82 mg, 0,27 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente para proporcionar 3-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxi-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo (70 mg).

**EM (IEN)**  $m/z$  486 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 7:** 3-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo



A una mezcla del compuesto 3-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxi-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo (70 mg, 0,144 mmol) y KI (48 mg, 0,288 mmol) en 2 ml de acetonitrilo se añadió TMSC1 (32 mg, 0,288 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 70 °C. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 3-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo (40 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13,53 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,57-7,62 (m, 3H), 7,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,89 (t, *J* = 19,2 Hz, 3H).

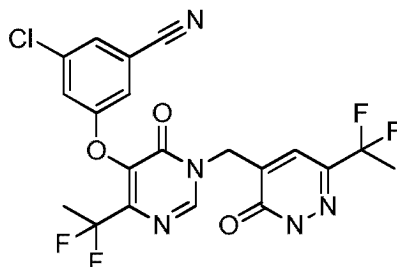
**EM (IEN)**  $m/z$  472 (**M+H**)<sup>+</sup>

Si siguiendo procedimientos similares a la Etapa 6 y 7 del Ejemplo 178 y usando la pirimidona adecuada en lugar de 2-fluoro-3-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo, se prepararon los Ejemplos 179, 181 y 182 en la tabla posterior.

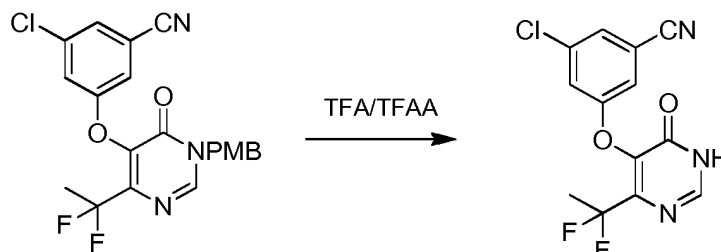
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	CLEM (M+H) <sup>+</sup> /RMN <sup>1</sup> H
179		3-cloro-5-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 470, 472 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz): δ 13,51 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,98 (t, <i>J</i> = 52 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 1,89 (t, <i>J</i> = 19,2 Hz, 3H).
181		3-cloro-5-((1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 434, 436 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz): δ 13,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 3H), 4,95 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,91 (t, <i>J</i> = 19,2 Hz, 3H)
182		3-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 468 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> 6, 400 MHz): δ 8,68 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,46 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 1,93-1,97 (m, 3H).

**Ejemplo 180:**

- 5 **3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



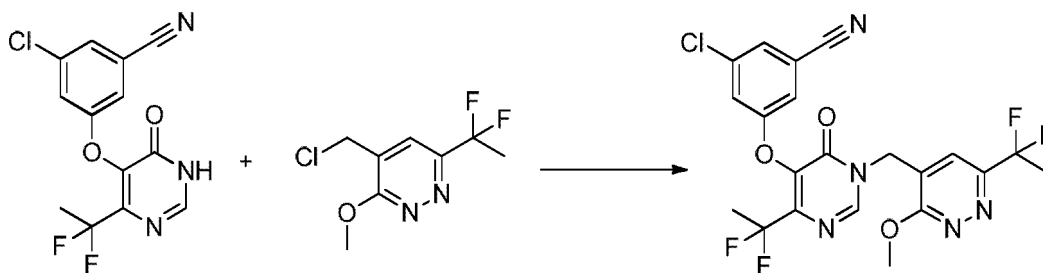
- 10 **Etapas 1:** 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



- 15 Una solución de 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (como se describe en las Etapas 1-5 del Ejemplo 170) (10 g, 23,2 mmol) en un disolvente mixto (TFA/TFAA = 48 ml/24 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (7,0 g) que se usó sin purificación adicional.

**EM (IEN)** *m/z* 312, 314 (**M+H**)<sup>+</sup>

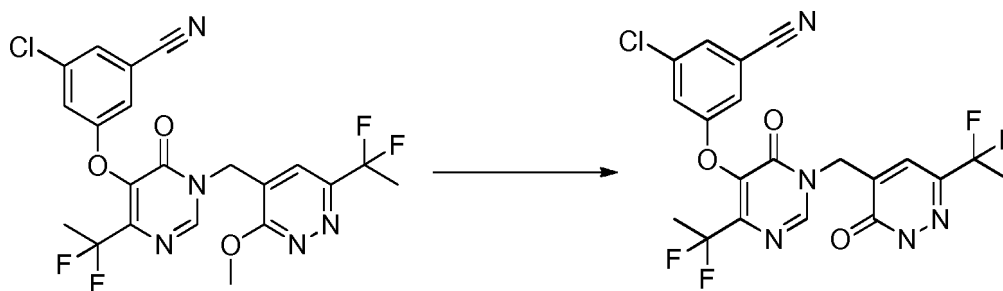
- 20 **Etapas 2:** 3-cloro-5-((4-((1,1-difluoroetil)-1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-

5-*il*)oxi)benzonitrilo

- 5 A una solución de 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (500 mg, 1,60 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonato potásico (443 mg, 3,21 mmol) y 4-(clorometil)-6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazina (como se describe en las Etapas 1-5 del Ejemplo 178) (82 mg, 0,27 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a presión
- 10 reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc =1:1) para proporcionar el producto deseado, 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (250 mg).

**EM (IEN)**  $m/z$  498, 500 (**M+H**)<sup>+</sup>

- 15 **Etapas 3:** 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



- 20 A una mezcla del compuesto 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (250 mg, 0,50 mmol) y KI (166 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió TMSCl (109 mg, 1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó y se agitó a 70 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa
- 25 para proporcionar 3-cloro-5-((4-(1,1-difluoroetil)-1-((6-(1,1-difluoroetil)-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (150 mg).

**RMN <sup>1</sup>H** (Metanol-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz): δ 8,60 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 1,92 (m, 6H).

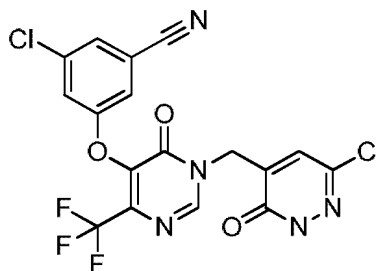
**EM (IEN)**  $m/z$  484, 486 (**M+H**)<sup>+</sup>

30

**Ejemplo 183:**

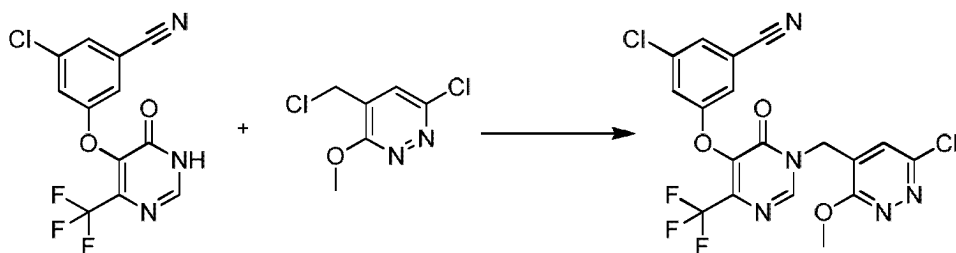
**3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

35



**Etapas 1:** 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



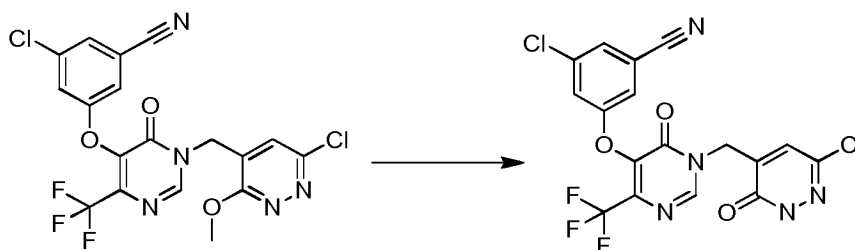


5 A una solución de 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (como se describe en la Etapa 5 del Ejemplo 1) (100 mg, 0,32 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron 6-cloro-4-(clorometil)-3-metoxipiridazina (55 mg, 0,29 mmol) y  $K_2CO_3$  (80 mg, 0,58 mmol). La mezcla resultante se agitó se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado, 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-metoxi-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (110 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 **EM (IEN)**  $m/z$  472, 474, 476 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapa 2:** 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo

15



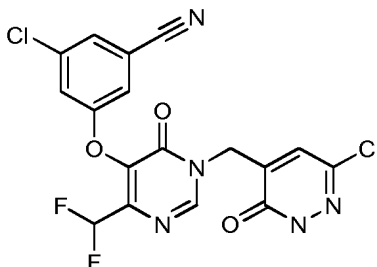
20 A una mezcla del compuesto 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (110 mg, 0,23 mmol) y KI (77 mg, 0,46 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió TMSCl (50 mg, 0,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 70 °C. Después de enfriar a t.a., la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con  $Na_2S_2O_3$  ac. y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (52 mg).

25 **RMN <sup>1</sup>H** (Metanol- $d_4$ , 400 MHz):  $\delta$  8,60 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 1,92 (t,  $J = 18,4$  Hz, 6H).

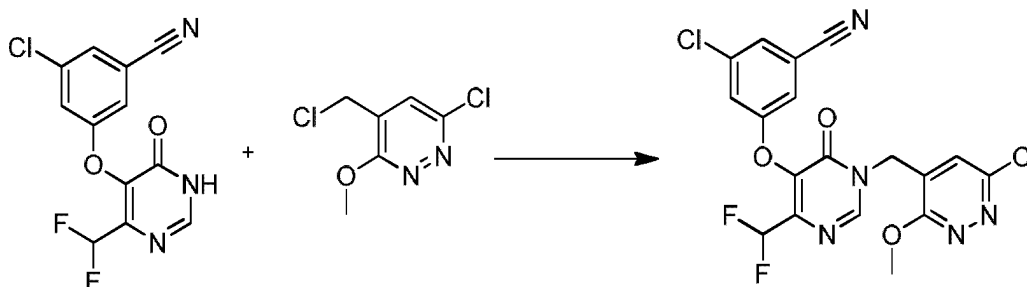
**EM (IEN)**  $m/z$  458, 460, 462 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Ejemplo 184:**

30 **3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**



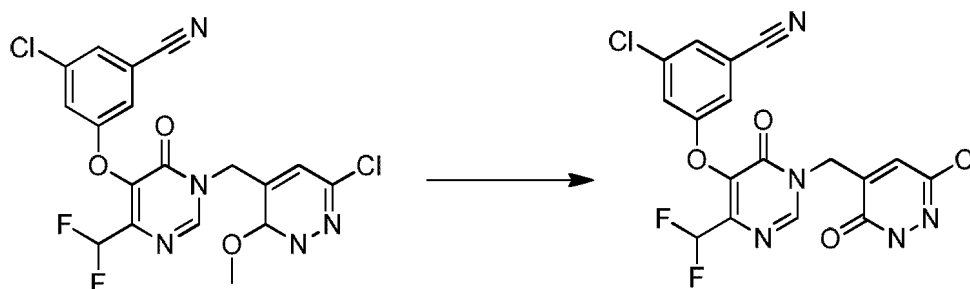
35 **Etapa 1:** 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



5 A una solución de 6-cloro-4-(clorometil)-3-metoxipiridazina (47 mg, 0,24 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (como se describe en las Etapas 1-5 del Ejemplo 160) (80 mg, 0,27 mmol) y  $K_2CO_3$  (67,5 mg, 0,54 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc = 2:1) para proporcionar 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (100 mg).

10 **EM (IEN)**  $m/z$  454, 456, 458 (**M+H**)<sup>+</sup>

**Etapas 2:** 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo



15 A una mezcla del compuesto 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (100 mg, 0,22 mmol) y KI (72 mg, 0,44 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió TMSCl (47 mg, 0,44 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 70 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con  $Na_2S_2O_3$  ac. y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. para proporcionar 3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (50 mg).

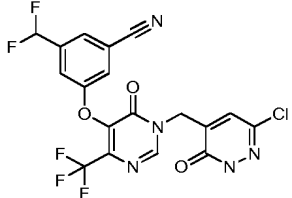
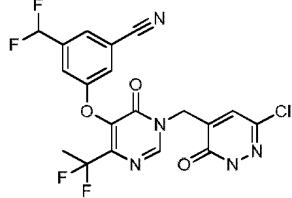
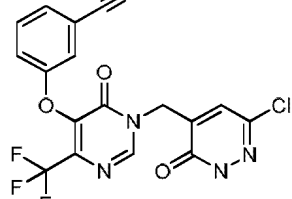
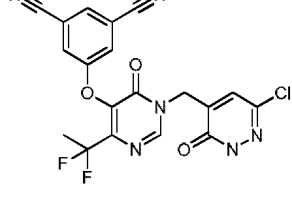
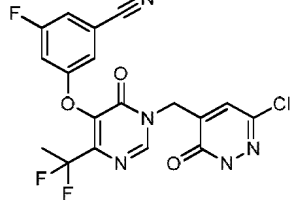
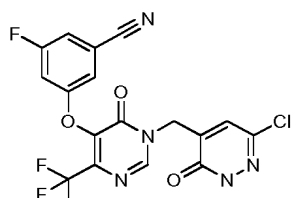
20 **RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):**  $\delta$  13,33 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,98 (t,  $J$  = 52 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H).

25 **EM (IEN)**  $m/z$  440, 442, 444 (**M+H**)<sup>+</sup>

30 Siguiendo procedimientos similares a las Etapas 1 y 2 del Ejemplo 3 y usando la pirimidinona adecuada en lugar de 3-cloro-5-((4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo, se prepararon los Ejemplos 4-13 en la tabla posterior.

Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	CLEM ( <b>M+H</b> ) <sup>+</sup> /RMN <sup>1</sup> H
185		3-cloro-5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> $m/z$ 454, 456, 458, <b>RMN <sup>1</sup>H (DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>, 400 MHz):</b> $\delta$ 13,33 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 1,90 (t, $J$ = 19,6 Hz, 3H).

(continuación)

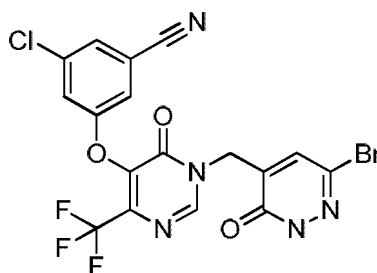
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	CLEM (M+H) <sup>+</sup> /RMN <sup>1</sup> H
186		3-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-(difluorometil)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 474, 476 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): $\delta$ 13,34 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,91 (t, <i>J</i> = 54,8 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H).
187		3-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-(difluorometil)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 470, 472 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): $\delta$ 8,58 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,78 (t, <i>J</i> = 55,6 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,93 (t, <i>J</i> = 19,2 Hz, 3H).
188		3-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 424, 426 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): $\delta$ 13,38 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 4H), 4,97 (s, 2H).
189		5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)isofaltonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 445, 447 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): $\delta$ 8,58 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,93 (t, <i>J</i> = 19,2 Hz, 3H).
190		3-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 438, 440 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): $\delta$ 8,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,92 (t, <i>J</i> = 19,2 Hz, 3H).
191		3-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 442, 444 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): $\delta$ 8,62 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H).

(continuación)

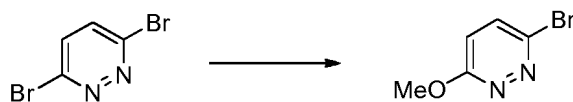
Ejemplo	Estructura	Nombre IUPAC	CLEM (M+H) <sup>+</sup> /RMN <sup>1</sup> H
192		3-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(1,1-difluoroetil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 420, 422 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 8,60 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47-7,50 (m, 3H), 7,37-7,40 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 1,92 (t, <i>J</i> = 19,2 Hz, 3H).
193		5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)isofaltonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 449, 451 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 13,40 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,99 (s, 2H).
194		3-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-(difluorometil)benzonitrilo	<b>EM (IEN)</b> <i>m/z</i> 456, 458 <b>RMN <sup>1</sup>H</b> (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz): δ 8,62 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,00 (t, <i>J</i> = 52,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,99 (t, <i>J</i> = 55,6 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H).

**Ejemplo 195:**

5 **3-((1-((6-bromo-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo**

**Etapas 1: 3-bromo-6-metoxipiridazina**

10

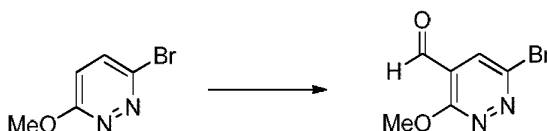


15

A una solución de 3,6-dibromopiridazina (1 g, 4,20 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml) se añadió metóxido sódico (250 mg, 4,62 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, tiempo después del cual se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado, 3-bromo-6-metoxipiridazina (795 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

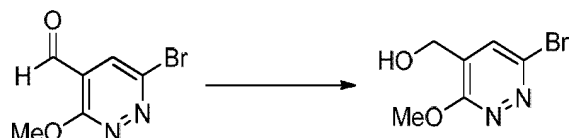
**Etapas 2: 6-bromo-3-metoxipiridazin-4-carbaldehído**

20



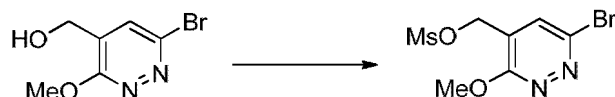
A una solución de diisopropilamina (0,74 ml, 5,19 mmol) en THF (15 ml) se añadió butilitio (3,2 ml, 5,12 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min y la solución resultante de LDA se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de 3-bromo-6-metoxipiridazina (800 mg, 4,23 mmol) en THF (5 ml) a la solución de LDA. Después de 5 min, se añadió DMF (0,4 ml, 5,17 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a -15 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. sat. de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado, 6-bromo-3-metoxipiridazin-4-carbaldehído (760 mg).

**Etapa 3:** (6-bromo-3-metoxipiridazin-4-il) metanol



A una solución de 6-bromo-3-metoxipiridazin-4-carbaldehído (8 ml) se añadió borohidruro sódico (196 mg, 5,18 mmol) a 0 °C y se hizo reaccionar durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado (6-bromo-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (410 mg).

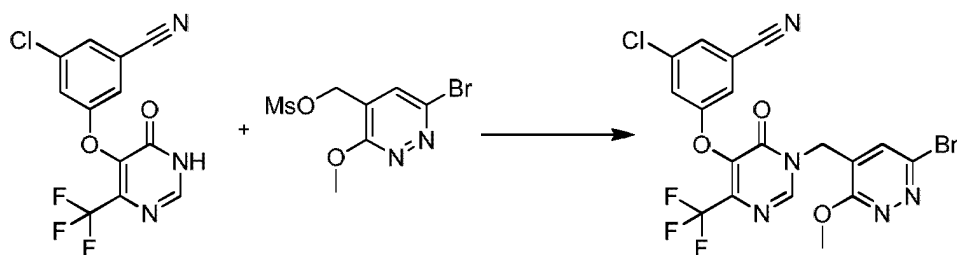
**Etapa 4:** metanosulfonato de (6-bromo-3-metoxipiridazin-4-il)metilo



A una solución de (6-bromo-3-metoxipiridazin-4-il)metanol (400 mg, 1,82 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,4 ml, 2,74 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,17 ml, 2,20 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado, metanosulfonato de (6-bromo-3-metoxipiridazin-4-il)metilo.

**EM (IEN)  $m/z$  297, 299 (M+H)<sup>+</sup>**

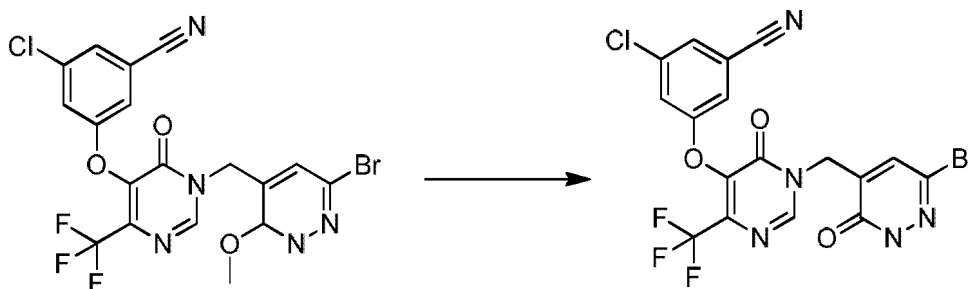
**Etapa 5:** 3-((1-((6-bromo-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo



A una solución de 3-cloro-5-((6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (600 mg, 1,90 mmol) en DMF (5 ml) se añadió metanosulfonato de (6-bromo-3-metoxipiridazin-4-il)metilo (530 mg, 1,78 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400 mg, 2,89 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto deseado, 3-cloro-5-((1-((6-bromo-3-metoxi-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (110 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**EM (IEN)  $m/z$  516, 518 (M+H)<sup>+</sup>**

**Etapa 6:** 3-((1-((6-bromo-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-6-oxo-4-(trifluorometil)-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo



A una solución de 3-bromo-5-((1-((6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)metil)-4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (50 mg, 0,1 mmol) y KI (72 mg, 0,44 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió BBr<sub>3</sub> (0,14 ml, 1,45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar 3-bromo-5-((1-((6-cloro-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il)metil)-4-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il)oxi)benzonitrilo (18 mg).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):** δ 13,42 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 4,96 (s, 2H).

**EM (IEN) *m/z* 504 (M+H)<sup>+</sup>**

### Ejemplo 196

#### Determinación de los parámetros de PK

Se mantuvieron en ayunas durante una noche y se alojaron de forma individual perros beagle macho (9-13 kg de peso). A lo largo del estudio se proporcionó agua a demanda. El alimento se permitió aproximadamente 4 horas posdosis. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO al 50 % en PEG400 con un volumen de dosificación final de 0,1 ml/kg. Las formulaciones se proporcionaron de forma intravenosa como una inyección embolada en la vena encefálica. La vena utilizada para la dosificación no se utilizará para la recolección de muestras de sangre durante las primeras 4 horas posdosis). Las muestras de sangre se extrajeron de vasos periféricos de animales inmovilizados no sedados, a las 0,03, 0,13, 0,25, 0,5, 1,2, 4, 6, 8, 24, 48 y 72 horas. Se utilizó EDTA como anticoagulante y se recogieron muestras de sangre de alícuotas de 0,5 ml en cada punto temporal. Las muestras de plasma se obtuvieron por centrifugación a 4 °C y 3000 g durante 10 min.

La concentración del compuesto de prueba en el plasma de los perros se determinó utilizando un método de LC/MS/MS. Normalmente, el sistema de LC/MS/MS consistió en un sistema ACQUITY UPLC con un sistema automuestreador refrigerado a 4 °C durante el análisis, y un espectrómetro de masas API 4000. La separación cromatográfica de los analitos normalmente se consiguió en una columna Phenomenex Kinetex C18, de 2,6 μm, 50 x 2,1 mm, a temperatura ambiente con un volumen de inyección de 10 μl. La fase móvil, que consistía en un disolvente A (ácido fórmico al 0,1 % en agua/ acetonitrilo (95/5)) y un disolvente B (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo/agua (95/5)), se suministró a un caudal de 600 μl/min. La composición inicial del disolvente (disolvente B al 15 %) se aumentó hasta el 85 % a lo largo de 1,2 min y después se subió más, hasta el 95 % a los 1,4 min. Después de eso, la fracción del disolvente B se disminuyó hasta el 15 % a los 1,41 min, y después la columna se volvió a equilibrar, utilizando las condiciones iniciales durante 0,09 min, antes de la siguiente inyección (tiempo total de ejecución: 1,50 min). La detección por espectrometría de masas de los analitos se lleva a cabo utilizando una interfaz ESI o APCI, operada en el modo de ionización positivo o negativo. La respuesta del analito se mide mediante control de reacción múltiple (CRM) de las transiciones exclusivo para cada compuesto.

Los parámetros de farmacocinética del compuesto de prueba se obtuvieron mediante análisis no compartimental utilizando Watson® (Versión 7.3, Thermo Electron Corporation). El área bajo la curva (ABC) de la curva de concentración de plasma-tiempo se calculó mediante el método trapezoidal lineal; la eliminación (EL) se calculó como  $EL = \text{Dosis}/ABC_{0-\text{inf}}$ ; el volumen de distribución en el estado en equilibrio (V<sub>ee</sub>) se calculó como  $V_{ee} = EL \times TMR_{0-\text{inf}}$ ; la semivida terminal (*t*<sub>1/2</sub>) se calculó como 0,693/*k* y *k* era la pendiente de la línea de regresión terminal, en donde ABC<sub>0-inf</sub> es el área bajo la curva desde el tiempo cero hasta infinito y ABC<sub>0-t</sub> es el área bajo la curva desde el tiempo cero hasta el último punto de muestreo.

Las semividas terminales de determinados compuestos de la invención se proporcionan en la siguiente tabla.

Ejemplo n.º	<i>t</i> <sub>1/2</sub> para el perro (h)
Ejemplo 6	72
Ejemplo 7	28
Ejemplo 68	25

(continuación)

Ejemplo n.º	t <sub>1/2</sub> para el perro (h)
Ejemplo 77	79
Ejemplo 104	24
Ejemplo 110	20
Ejemplo 117	30
Ejemplo 128	81
Ejemplo 129	126
Ejemplo 130	24
Ejemplo 173	50
Ejemplo 180	37
Ejemplo 183	46
Ejemplo 184	34

El perfil farmacocinético favorable de determinados compuestos de la invención es un resultado sorprendente y hace a estos compuestos adecuados para una dosificación menos frecuente. Por lo tanto, estos compuestos de la invención se pueden administrar como una dosis única, una vez al día o de forma menos frecuente.

### Ejemplo 197

#### Determinación de la actividad inhibidora de la transcriptasa inversa del VIH-1

El sustrato de ácido nucleico heterodimérico utilizado en las reacciones de polimerasa RT del VIH-1 se generó apareando el cebador de ADN, biotinilado pD500 (Sigma Aldrich, EE. UU., 5'-biotina-ttg aaa tga ctg cgg tac ggc-3'), SEQ ID NO. 1 al molde de ARN nucleotídico t500 (obtenido de la secuencia del virus de la hepatitis C [VHC], IBA, Alemania, 5' - GAG GUU CAG GUG GUU UCC ACC GCA ACA CAA UCC UUC CUG GCG ACC UGC GUC AAC GGC GUG UGU UGG ACC GUU UAC CAU GGU GCU GGC UCA AAG ACC UUA GCC GGC CCA AAG GGG CCA AUC ACC CAG AUG UAC ACU AAU GUG GAC CAG GAC CUC GUC GGC UGG CAG GCG CCC CCC GGG GCG CGU UCC UUG ACA CCA UGC ACC UGU GGC AGC UCA GAC CUU UAC UUG GUC ACG AGA CAU GCU GAC GUC AUU CCG GUG GCG CGG CGG GGC GAC AGU AGG GGG AGC CUG CUC UCC CCC AGG CCU GUC UCC UAC UUG AAG GGC UCU UCG GGU GGU CCA CUG CUC UGC CCU UCG GGG CAC GCU GUG GGC AUC UUC CGG GCU GCC GUA UGC ACC CGG GGG GUU GCG AAG GCG GUG GAC UUU GUG CCC GUA GAG UCC AUG GAA ACU ACU AUG CGG UCU CCG GUC UUC ACG GAC AAC UCA UCC CCC CCG GCC GUA CCG CAG UCA UUU CAA-3'), SEQ ID NO 2.). La enzima RT del VIH-1 de tipo silvestre (concentración final de 83 pM) se combinó con un inhibidor o con dimetilsulfóxido (DMSO, al 10 % en la mezcla de reacción final) en tampón de ensayo (Tris-HCl 62,5 mM [pH 7,8], ditiotreitól 1,25 mM, MgCl<sub>2</sub> 7,5 mM, KCl 100 mM, CHAPS al 0,03% y EGTA 125 µM). Después, la mezcla se preincubó en un agitador orbital durante 30 min a temperatura ambiente en placas de microtitulación (Costar 3365, Corning, EE. UU.). La reacción de polimerización se inició por la adición de molde de ARN / híbrido de cebador de ADN pD500 (híbrido de ARN/ADN 16,6 nM final) y los dNTP (dATP, dGTP, dCTP 2 µM y Ru-dUTP 66,6 nM (Meso Scale Discovery, EE. UU.)). La placa se selló e incubó durante 5-10 min a temperatura ambiente en un agitador orbital. Después, la placa se incubó durante 90 min a 37 °C y las reacciones se inactivaron con 60 µl de tampón de inactivación (EDTA 50 mM, BSA al 0,7 %, Tween-20 al 0,7 %, azida sódica al 0,017 % en PBS). La solución resultante se incubó a temperatura ambiente durante 5 min adicionales y después de transfirieron 50 µl a placas de Avidina prebloqueadas (L15AA, Meso Scale Discovery). Cada pocillo de la placa de Avidina se bloqueó durante 1 h a temperatura ambiente con 100 µl de BSA al 5 % en PBS. La solución de bloqueo se retiró golpeando vigorosamente sobre un papel de filtro para retirar todo el líquido en exceso. La reacción en la placa de Avidina prebloqueada procedió durante 60 min a temperatura ambiente y después se retiraron los contenidos golpeando vigorosamente sobre papel de filtro para eliminar todo el exceso de líquido. Después de lavar la placa 3 veces con 150 µl de PBS 1X y de secar entre ciclos con papel absorbente, se añadieron 150 µl de Tampón de Lectura T 1X (Tampón de Lectura T 4X, Meso Scale Discovery) y se incubó durante 5 min a temperatura ambiente antes del recuento en un Sector Imager S6000 (Meso Scale Discovery). Las curvas de titulación y los valores de Cl<sub>50</sub> se calcularon utilizando un ajuste logístico de cuatro parámetros, de acuerdo con procedimientos convencionales. Brevemente, % de Inhibición= 100 x ((valor si procesar de la muestra)-(valor de la media del control inferior o 0 % de inhibición)) / ((valor de la media de los pocillos que representan inhibición del 100 %)-(valor de media del 0 % de inhibición)). En este ensayo, los pocillos del control inferior contienen DMSO (0 % de inhibición) y los pocillos de 100 % de inhibición contienen efavirenz 1 µM.

Los resultados de los compuestos de la invención probados en el ensayo anterior se muestran en la siguiente tabla.

ES 2 770 774 T3

n.º de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> (nM)	n.º de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> (nM)	n.º de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> (nM)
Ejemplo 1	191	Ejemplo 31	5	Ejemplo 61	11
Ejemplo 2	118	Ejemplo 32	13	Ejemplo 62	10
Ejemplo 3	33	Ejemplo 33	7	Ejemplo 63	10
Ejemplo 4	124	Ejemplo 34	7	Ejemplo 64	3
Ejemplo 5	6	Ejemplo 35	8	Ejemplo 65	5
Ejemplo 6	8	Ejemplo 36	4	Ejemplo 66	7
Ejemplo 7	8	Ejemplo 37	5	Ejemplo 67	12
Ejemplo 8	9	Ejemplo 38	110	Ejemplo 68	7
Ejemplo 9	109	Ejemplo 39	10	Ejemplo 69	10
Ejemplo 10	7	Ejemplo 40	70	Ejemplo 70	15
Ejemplo 11	124	Ejemplo 41	59	Ejemplo 71	5
Ejemplo 12	32	Ejemplo 42	7	Ejemplo 72	7
Ejemplo 13	29	Ejemplo 43	9	Ejemplo 73	11
Ej. 14	109	Ej. 44	4	Ej. 74	17
Ej. 15	13	Ej. 45	6	Ej. 75	20
Ej. 16	12	Ej. 46	5	Ej. 76	99
Ej. 17	179	Ej. 47	11	Ej. 77	4
Ej. 18	5	Ej. 48	9	Ej. 78	6
Ej. 19	31	Ej. 49	15	Ej. 79	6
Ej. 20	24	Ej. 50	165	Ej. 80	14
Ej. 21	29	Ej. 51	358	Ej. 81	9
Ej. 22	3	Ej. 52	4	Ej. 82	7
Ej. 23	38	Ej. 53	70	Ej. 83	14
Ej. 24	24	Ej. 54	8	Ej. 84	27
Ej. 25	9	Ej. 55	11	Ej. 85	14
Ej. 26	5	Ej. 56	76	Ej. 86	6
Ej. 27	14	Ej. 57	11	Ej. 87	18
Ej. 28	5	Ej. 58	4	Ej. 88	17
Ej. 29	3	Ej. 59	125	Ej. 89	18
Ej. 30	4	Ej. 60	7	Ej. 90	6
Ej. 91	6	Ej. 125	8	Ej. 159	17
Ej. 92	6	Ej. 126	4	Ej. 160	26
Ej. 93	11	Ej. 127	434	Ej. 161	24
Ej. 94	48	Ej. 128	4	Ej. 162	79
Ej. 95	8	Ej. 129	6	Ej. 163	22
Ej. 96	336	Ej. 130	12	Ej. 164	7
Ej. 97	247	Ej. 131	435	Ej. 165	3
Ej. 98	9	Ej. 132	12	Ej. 166	3
Ej. 99	7	Ej. 133	8	Ej. 167	6
Ej. 100	23	Ej. 134	17	Ej. 168	5
Ej. 101	153	Ej. 135	8	Ej. 169	4
Ej. 102	20	Ej. 136	6	Ej. 170	5
Ej. 103	74	Ej. 137	9	Ej. 171	3
Ej. 104	15	Ej. 138	11	Ej. 173	6
Ej. 105	19	Ej. 139	45	Ej. 174	5



(continuación)

n.º de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> (nM)	n.º de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> (nM)	n.º de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> (nM)
Ej. 106	12	Ej. 140	36	Ej. 175	3
Ej. 107	223	Ej. 141	13	Ej. 176	6
Ej. 108	316	Ej. 142	35	Ej. 177	17
Ej. 109	7	Ej. 143	7	Ej. 178	9
Ej. 110	3	Ej. 144	9	Ej. 179	8
Ej. 111	10	Ej. 145	9	Ej. 180	5
Ej. 112	5	Ej. 146	19	Ej. 181	12
Ej. 113	6	Ej. 147	17	Ej. 182	9
Ej. 114	7	Ej. 148	9	Ej. 183	3
Ej. 115	7	Ej. 149	14	Ej. 184	3
Ej. 116	21	Ej. 150	9	Ej. 185	2
Ej. 117	6	Ej. 151	28	Ej. 186	4
Ej. 118	7	Ej. 152	32	Ej. 187	2
Ej. 119	12	Ej. 153	33	Ej. 188	4
Ej. 120	3	Ej. 154	42	Ej. 189	10
Ej. 121	5	Ej. 155	94	Ej. 190	6
Ej. 122	6	Ej. 156	24	Ej. 191	3
Ej. 123	6	Ej. 157	32	Ej. 192	5
Ej. 124	6	Ej. 158	11	Ej. 193	5
				Ej. 194	3
				Ej. 195	3

LISTADO DE SECUENCIAS

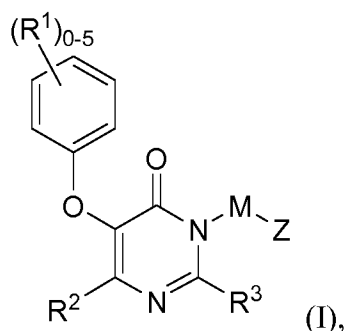
- 5 <110> Merck Sharp & Dohme Corp. Arrington, Kenneth L. Burgey, Christopher Gilfillan, Robert Han, Yongxin Patel, Mehul L. Li, Chun Sing Li, Yaozong Luo, Yunfu Lei, Zhiyu Xu, Jiayi
- <120> INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDO DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA
- 10 <130> 23322
- <160> 2
- <170> PatentIn versión 3.5
- 15 <210> 1  
<211> 21  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>  
<223> Sintetizado químicamente
- <400> 1
- 25 ttgaaatgac tgcggtacgg c 21
- <210> 2  
<211> 501  
<212> ARN
- 30 <213> Secuencia artificial
- <220>  
<223> Sintetizado químicamente
- 35 <400> 2

ES 2 770 774 T3

gagguucagg	ugguuuccac	cgcaacacaa	uccuuccugg	cgaccugcgu	caacggcgug	60
uguuggaccg	uuuaccaugg	ugcuggcuca	aagaccuuag	ccggcccaa	ggggc caauc	120
accagaugu	acacuaaugu	ggaccaggac	cucgucggcu	ggcaggcgcc	ccccggggcg	180
cguuccuuga	caccaugcac	cuguggcagc	ucagaccuuu	acuuggucac	gagacaugcu	240
gacgucauuc	cggugcgccg	gcggggcgac	aguaggggga	gccugcucuc	ccccaggccu	300
gucuccuacu	ugaagggcuc	uucggguggu	ccacugcucu	gcccuucggg	gcacgcugug	360
ggcaucuucc	gggcugccgu	augcaccg	ggguugcga	aggcgugga	cuuugugccc	420
guagagucca	uggaaacuac	uauccggucu	ccggucuuca	cggacaacuc	auc ccccccg	480
gccguaccgc	agucauuuca	a				501

## REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende (i) un compuesto de Fórmula I:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) uno o más agentes anti-VIH seleccionados entre agentes antivirales para VIH, inmunomoduladores y agentes antiinfecciosos en la que:

- 10 M es CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o C(O)N(R<sup>A</sup>);  
 Z se selecciona entre el grupo que consiste en: piridazina, piridazinona, pirimidina, pirimidinona, pirazina, pirazinona, triazina y triazinona, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, hasta el número máximo permitido por la valencia, seleccionados entre R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>;  
 cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup> o alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con CN;  
 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20 (1) H,  
 (2) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (3) haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (4) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 25 N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (5) O-alquilo C<sub>1-6</sub> en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup> o S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (6) O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (7) halógeno,  
 (8) CN,  
 (9) NO<sub>2</sub>,  
 (10) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (11) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (12) C(O)R<sup>A</sup>,  
 (13) C(O)-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (14) C(O)OR<sup>A</sup>,  
 (15) OC(O)R<sup>A</sup>,  
 (16) OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (17) SR<sup>A</sup>,  
 (18) S(O)R<sup>A</sup>,  
 (19) S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,  
 (20) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (21) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>,  
 (22) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (23) N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>,  
 (24) N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (25) N(R<sup>A</sup>)C(O)-C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (26) N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>,  
 (27) N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (28) C(O)N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (29) OC(O)N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (30) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 (31) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,  
 55 (32) N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>,

- (33)  $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^C)R^D$ ,  
 (34) CycA,  
 (35) -O-CycA,  
 (36) ArilA, o  
 (37) HetA;

5

$R^3$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, CN, fluoroalquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-6}$  o O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ; cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  se selecciona independientemente entre:

- (1) H,  
 (2) alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  o alquino  $C_{2-6}$ , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, hasta el número máximo permitido por la valencia, seleccionados entre OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ ,  
 (3) haloalquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes, hasta el número máximo permitido por la valencia, seleccionados entre OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$ , CycB, ArilB y HetB,  
 (4) O-alquilo  $C_{1-6}$  en el que la porción de alquilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes, hasta el número máximo permitido por la valencia, seleccionados entre OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$ , CycB, ArilB y HetB,  
 (5) O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes, hasta el número máximo permitido por la valencia, seleccionados entre OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ , CN,  $NO_2$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $S(O)_2R^A$ ,  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ ,  $N(R^A)C(O)C(O)N(R^A)R^B$ , CycB, ArilB y HetB,  
 (6) halógeno,  
 (7) CN,  
 (8)  $NO_2$ ,  
 (9)  $N(R^A)R^B$ ,  
 (10)  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  
 (11)  $C(O)R^A$ ,  
 (12) C(O)-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (13)  $C(O)OR^A$ ,  
 (14)  $OC(O)R^A$ ,  
 (15)  $OC(O)N(R^A)R^B$ ,  
 (16)  $SR^A$ ,  
 (17)  $S(O)R^A$ ,  
 (18)  $S(O)_2R^A$ ,  
 (19)  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  
 (20)  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  
 (21)  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  
 (22)  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  
 (23)  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ ,  
 (24)  $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B$ ,  
 (25)  $N(R^A)CO_2R^B$ ,  
 (26)  $N(R^C)R^D$ ,  
 (27)  $C(O)N(R^C)R^D$ ,  
 (28)  $OC(O)N(R^C)R^D$ ,  
 (29)  $S(O)_2N(R^C)R^D$ ,  
 (30)  $N(R^A)S(O)_2N(R^C)R^D$ ,  
 (31)  $N(R^A)C(O)N(R^C)R^D$ ,  
 (32)  $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^C)R^D$ ,  
 (33) OH,  
 (34) CycB,  
 (35) ArilB,  
 (36) HetB,  
 (37) -J-CycB,  
 (38) -J-ArilB y  
 (39) -J-HetB,

65

o  $R^4$  y  $R^5$  en átomos adyacentes, pueden unirse junto con los átomos a los que están unidos para formar un

CycC, ArilC o HetC condensados;

CycA, CycB y CycC son independientemente un carbociclilo que es un cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, un cicloalqueno C<sub>5-8</sub> o un sistema de anillo no aromático, saturado o insaturado, bicíclico C<sub>7-12</sub>, en donde un anillo está condensado con o puentado con el otro anillo; en donde el carbociclilo está opcionalmente sustituido con un total de 1 a 6 sustituyentes, en donde:

(i) de cero a 6 sustituyentes son cada uno independientemente:

- (1) halógeno,
- (2) CN,
- (3) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (4) OH,
- (5) O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (6) haloalquilo C<sub>1-6</sub>,
- (7) O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,
- (8) alqueno C<sub>1-6</sub> o
- (9) alqueno C<sub>1-6</sub> sustituido con CN, y

(ii) de cero a 2 sustituyentes son cada uno independientemente:

- (1) CycQ,
- (2) ArilQ,
- (3) HetQ,
- (4) HetR,
- (5) J-CycQ,
- (6) J-ArilQ,
- (7) J-HetQ,
- (8) J-HetR,
- (9) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR,
- (10) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR, o
- (11) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR;

ArilA, ArilB y ArilC son independientemente arilo que está opcionalmente sustituido con un total de 1 a 8 sustituyentes, en donde:

(i) de cero a 8 sustituyentes son cada uno independientemente:

- (1) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (2) haloalquilo C<sub>1-6</sub>, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adicionales cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
- (3) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
- (4) alqueno C<sub>2-6</sub>,
- (5) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
- (6) alqueno C<sub>2-6</sub>,
- (7) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
- (8) O-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (9) O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,
- (10) OH,
- (11) halógeno,
- (12) CN,
- (13) NO<sub>2</sub>,
- (14) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
- (15) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,
- (16) C(O)R<sup>A</sup>,
- (17) C(O)-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,

- (18) C(O)OR<sup>A</sup>,  
 (19) OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (20) SR<sup>A</sup>,  
 (21) S(O)R<sup>A</sup>,  
 (22) S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>,  
 (23) S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (24) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>,  
 (25) N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (26) N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>,  
 (27) N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (28) N(R<sup>A</sup>)C(O)-C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, o  
 (29) N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, y

(ii) de cero a 2 sustituyentes son cada uno independientemente:

- (1) CycQ,  
 (2) ArilQ,  
 (3) HetQ,  
 (4) HetR,  
 (5) J-CycQ,  
 (6) J-ArilQ,  
 (7) J-HetQ,  
 (8) J-HetR,  
 (9) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR,  
 (10) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR, o  
 (11) alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR;

HetA, HetB y HetC son independientemente un heterociclilo o heteroarilo que están opcionalmente sustituidos con un total de 1 a 8 sustituyentes, en donde:

(i) de cero a 8 sustituyentes son cada uno independientemente:

- (1) alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (2) haloalquilo C<sub>1-6</sub>, que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes adicionales cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (3) alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (4) alqueno C<sub>2-6</sub>,  
 (5) alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (6) alquino C<sub>2-6</sub>,  
 (7) alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup>, S(O)R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, N(R<sup>A</sup>)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> o N(R<sup>A</sup>)C(O)C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (8) O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (9) O-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (10) OH,  
 (11) oxo,  
 (12) halógeno,  
 (13) CN,  
 (14) NO<sub>2</sub>,  
 (15) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (16) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (17) C(O)R<sup>A</sup>,  
 (18) C(O)-haloalquilo C<sub>1-6</sub>,  
 (19) C(O)OR<sup>A</sup>,  
 (20) OC(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>,  
 (21) SR<sup>A</sup>,  
 (22) S(O)R<sup>A</sup>,

- (23)  $S(O)_2R^A$ ,  
 (24)  $S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  
 (25)  $N(R^A)S(O)_2R^B$ ,  
 (26)  $N(R^A)S(O)_2N(R^A)R^B$ ,  
 (27)  $N(R^A)C(O)R^B$ ,  
 (28)  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$ ,  
 (29)  $N(R^A)C(O)-C(O)N(R^A)R^B$ , o  
 (30)  $N(R^A)CO_2R^B$ , y

5

10 (ii) de cero a 2 sustituyentes son cada uno independientemente:

- (1) CycQ,  
 (2) ArilQ,  
 (3) HetQ,  
 (4) HetR,  
 (5) J-CycQ,  
 (6) J-ArilQ,  
 (7) J-HetQ,  
 (8) J-HetR,  
 (9) alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR,  
 (10) alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR, o  
 (11) alquino  $C_{2-6}$  sustituido con CycQ, ArilQ, HetQ, HetR, J-CycQ, J-ArilQ, J-HetQ o J-HetR;

15

20

25

30

35

40

cada CycQ es independientemente cicloalquilo  $C_{3-8}$  o cicloalqueno  $C_{5-8}$ , en donde el cicloalquilo o cicloalqueno está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente

halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$  u O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ;  
 cada ArilQ es independientemente fenilo o naftilo, en donde el fenilo o el naftilo están opcionalmente sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SR^A$ ,  $S(O)R^A$ ,  $SO_2R^A$ ,  $SO_2N(R^A)R^B$  o  $SO_2N(R^A)C(O)R^B$ ;

cada HetQ es independientemente un heteroarilo que está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $N(R^A)R^B$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$ ,  $SO_2R^A$ ,  $N(R^A)C(O)N(R^A)R^B$  o  $N(R^A)CO_2R^B$ ;

cada HetR es independientemente un anillo heterocíclico no aromático, saturado o insaturado, de 4 a 7 miembros, que contiene al menos un átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, donde cada S se oxida opcionalmente a  $S(O)$  o  $S(O)_2$ , y en donde el anillo heterocíclico saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente halógeno, CN, alquilo  $C_{1-6}$ , OH, oxo, O-alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , O-haloalquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$ ,  $C(O)R^A$ ,  $CO_2R^A$  o  $SO_2R^A$ ;

cada J es independientemente:

45

50

- (i) O,  
 (ii) S,  
 (iii)  $S(O)$ ,  
 (iv)  $S(O)_2$ ,  
 (v) O-alquileo  $C_{1-6}$ ,  
 (vi) S-alquileo  $C_{1-6}$ ,  
 (vii)  $S(O)$ -alquileo  $C_{1-6}$ ,  
 (viii)  $S(O)_2$ -alquileo  $C_{1-6}$ ,  
 (ix)  $N(R^A)$ , o  
 (x)  $N(R^A)$ -alquileo  $C_{1-6}$ ;

55

60

65

cada  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^C$  y  $R^D$  se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ , en donde dichos alquilo  $C_{1-6}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$  están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, hasta el número máximo permitido por la valencia, seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, OH, CN, alcoxi  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  y fenilo;

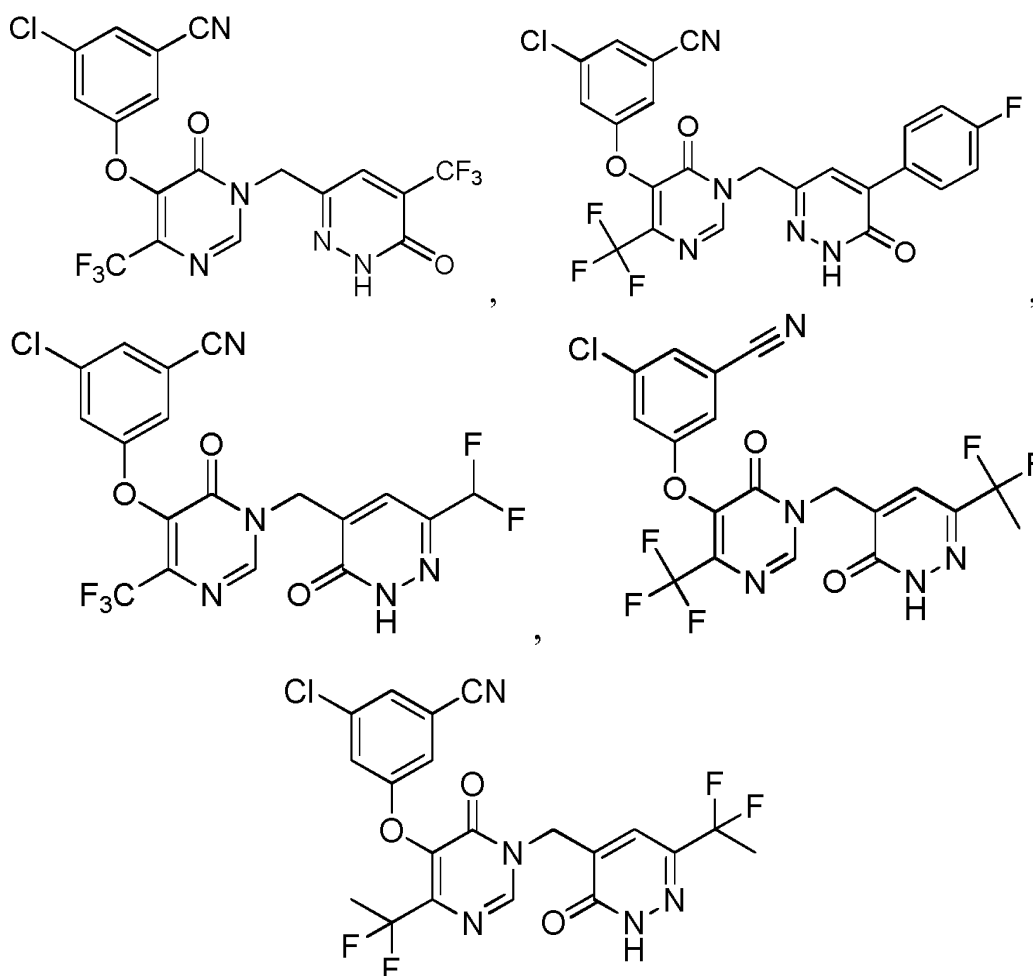
o como alternativa cada par de  $R^C$  y  $R^D$ , junto con el nitrógeno al que están ambos unidos, forma un anillo saturado o monoinsaturado de 4 a 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo además del N al que están unidos  $R^C$  y  $R^D$ , en donde el heteroátomo adicional se selecciona entre N, O y S; en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno de los cuales es independientemente alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C(O)R^A$ ,  $C(O)OR^A$ ,  $C(O)N(R^A)R^B$  o  $S(O)_2R^A$ ; y en donde el S opcional en el anillo está opcionalmente en forma de  $S(O)$  o  $S(O)_2$ , cada arilo es independientemente (i) fenilo, (ii) un sistema de anillo carbocíclico bicíclico condensado de 9 o 10 miembros en el que al menos un anillo es aromático, o (iii) un sistema de anillo carbocíclico tricíclico condensado de 11 a 14 miembros en el que al menos un anillo es aromático;

cada heterociclilo es independientemente (i) un anillo monocíclico saturado o insaturado de 4 a 8 miembros, (ii) un sistema de anillo bicíclico de 7 a 12 miembros, o (iii) un sistema de anillo tricíclico de 10 a 18 miembros, en

donde cada anillo en (ii) o (iii) es independiente de, está condensado a, o puentado con el otro anillo o anillos y cada anillo es saturado o insaturado; en donde el anillo monocíclico contiene de 1 a 4 heteroátomos y un equilibrio de átomos de carbono; el sistema de anillo bicíclico o el sistema de anillo tricíclico contienen de 1 a 8 heteroátomos y un equilibrio de átomos de carbono, en donde uno o más de los anillos contienen uno o más de los heteroátomos; en donde los heteroátomos se seleccionan entre N, O y S; y en donde uno cualquiera o más de los heteroátomos de nitrógeno y azufre está opcionalmente oxidado, y uno cualquiera o más de los heteroátomos de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado;

cada heteroarilo es independientemente (i) un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde cada N está opcionalmente en forma de un óxido, o (ii) un sistema de anillo condensado heterobicíclico de 9 o 10 miembros que contiene de 1 a 6 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, en donde uno o ambos de los anillos contienen uno o más de los heteroátomos, al menos un anillo es aromático, cada N está opcionalmente en forma de un óxido y cada S en un anillo que no es aromático, es opcionalmente S(O) o S(O)<sub>2</sub>.

15 2. La combinación de la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula I se selecciona entre:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 3. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el uno o más agentes anti-VIH son un antiviral seleccionado entre inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de fusión del VIH e inhibidores de entrada de VIH.

30 4. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el uno o más agentes anti-VIH se seleccionan entre:



abacavir,
abacavir + lamivudina,
abacavir + lamivudina + zidovudina,
amprenavir,
atazanavir,
zidovudina,
capravirina
darunavir,
zalcitabina,
didanosina,
recubrimiento entérico didanosina,
delavirdina,
efavirenz,
efavirenz + emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato,
4'-etinill-2-fluoro-2'-deoxiadenosina
emtricitabina,
emtricitabina + tenofovir disoproxil fumarato,
emvirina,
enfuvirtida,
etravirina,
fosamprenavir calcio,
indinavir,
lamivudina,
lamivudina + zidovudina,
lopinavir
lopinavir + ritonavir,
maraviroc,
nelfinavir,
nevirapina,
PPL-100
raltegravir,
ritonavir,
saquinavir,
estavudina,
tenofovir disoproxil fumarato,
tenofovirhexadeciloxipropilo
tipranavir,
abacavir sulfato,
mesilato de delavirdina,
indinavir sulfato,
atazanavir sulfato,
mesilato de nelfinavir y
mesilato de saquinavir

5. Una composición farmacéutica que comprende la combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

6. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para uso en la inhibición de la transcriptasa inversa del VIH en un sujeto.

7. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para uso en la profilaxis de infección por VIH o la profilaxis de SIDA en un sujeto.
- 5 8. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para uso en el tratamiento de la infección por VIH, el tratamiento del SIDA o el retraso de la aparición del SIDA en un sujeto.
9. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el sujeto es un ser humano.
- 10 10. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el sujeto es un ser humano.
11. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el sujeto es un ser humano.