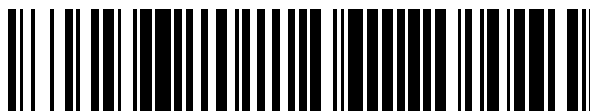


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 502 527**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82	(2006.01) A61K 31/455	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01) A61P 37/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 487/04	(2006.01)	
C07D 498/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2009 E 09754139 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2297106**

54 Título: **Derivados de fenoxipiridinilamida y su uso en el tratamiento de estados patológicos mediados por PDE4**

30 Prioridad:

27.05.2008 US 128939

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

03.10.2014

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**ANDREWS, GLEN;
COX, RHONA JANE;
DE SAVI, CHRISTOPHER;
MEGHANI, PREMJI;
SANGANÉE, HITESH JAYANTILAL y
WARNER, DANIEL JON**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 502 527 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de fenoxipiridinilamida y su uso en el tratamiento de estados patológicos mediados por PDE4

5 La presente invención se relaciona con derivados de fenoxipiridinilamida que tienen actividad farmacéutica, con los procesos para la preparación de tales derivados, con las composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados y con el uso de tales derivados como agentes terapéuticos activos.

Los derivados de piridopirimidina farmacéuticamente activos son divulgados en EP-A-0260817, WO 98/02162, WO 93/19068, WO 00/45800 y WO 2007/101213.

Las 1,4-dihidro-1,8-naftiridinas farmacéuticamente activas son divulgadas en WO 2007/050576, WO 2004/105698, US 2004/0102472, WO 2004/048374, WO 2004/047836, WO 02/094823 y WO 99/07704.

10 Los documentos US 2003/220366, US 2005/020626, US 2005/020639 y US2005/032838 divulgan derivados de fenoxipiridinilamida como inhibidores de PDE4.

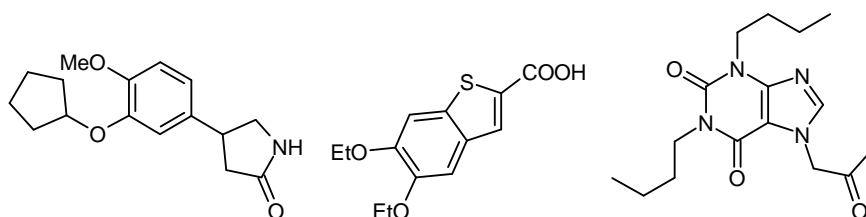
15 Las fosfodiésterasas (PDE) trabajan mediante la conversión de cAMP o cGMP a AMP y GMP, o las formas nucleotídicas inactivas incapaces de activar los pasos de señalización aguas abajo. La inhibición de las PDE conduce a la acumulación de cAMP o cGMP, y la activación posterior de los pasos aguas abajo. Las PDE comprenden una gran familia de segundos mensajeros con 11 familias y más de 50 isoformas. Además las variantes de empalme han sido descritas para cada isoforma. Las PDE pueden ser cAMP-específica (PDE4, 7, 8, 10), cGMP específica (PDE5, 6, 9) o tener especificidad dual (PDE1, 2, 3, 11).

20 La cAMP es generada a partir de la ATP en la hojuela interior de la membrana plasmática a través de la acción del adenilato ciclasa regulado por GPCR. Una vez que la cAMP es generada, la única forma de terminar la señal es a través de la acción de la fosfodiésterasa, degradando la cAMP en 5'-AMP. Las concentraciones aumentadas de cAMP son traducidas en respuestas celulares principalmente mediante la activación de la proteína quinasa (PKA) dependiente de cAMP. La actividad específica de PKA es en parte regulada por la localización sub-celular de PKA, la cual limita la fosforilación de PKA a los sustratos en su vecindad más próxima. Los eventos aguas abajo provocados por la activación de PKA parecen pobremente elucidados e incluyen muchos componentes en la iniciación de las cascadas de señalización. Las PDE4 han mostrado tener funciones abundantes en la regulación de la desensitización celular, adaptación, interferencia de la señal, compartimentación de cAMP y lazos de retorno, y son mejores reguladores de la homeostasis de cAMP.

30 La función fisiológica implicada para niveles de cAMP elevados incluye: 1) supresión amplia de la actividad de muchas células inmunocompetentes; 2) inducción de la relajación del músculo liso de las vías respiratorias; 3) supresión de la mitogénesis del músculo liso; y, 4) tiene efectos moduladores beneficiosos en la actividad de los nervios pulmonares.

Se ha encontrado que la PDE4 es la familia de isoenzima que metaboliza cAMP predominante en las células inmunes e inflamatorias y, junto con la familia PDE3, un mayor contribuidor al metabolismo de cAMP en el músculo liso de las vías respiratorias.

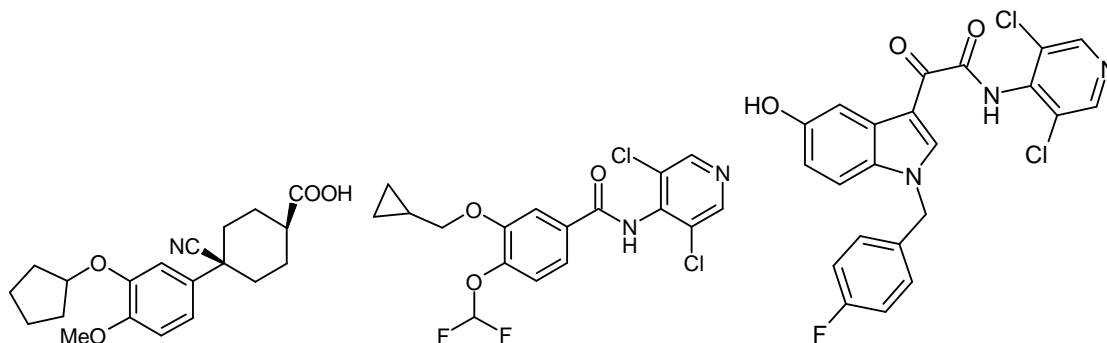
35 Durante las dos últimas décadas se ha prestado una significativa atención al desarrollo de inhibidores selectivos de la PDE4 para el tratamiento de trastornos inflamatorios e inmunes incluyendo el asma, rinitis, bronquitis, COPD, artritis y psoriasis. Un número de compuestos (por ejemplo rolipram, tibenelast y denbufilina) han sido reportados teniendo efectos impresionantes en modelos animales de inflamación, especialmente la inflamación pulmonar.



40 Rolipram Tibenelast Denbufilina

Desafortunadamente la utilidad clínica de estos inhibidores ha sido limitada por los efectos secundarios relacionados con la PDE4, que incluyen náusea, vómito y secreción de ácido gástrico. Recientemente una segunda generación

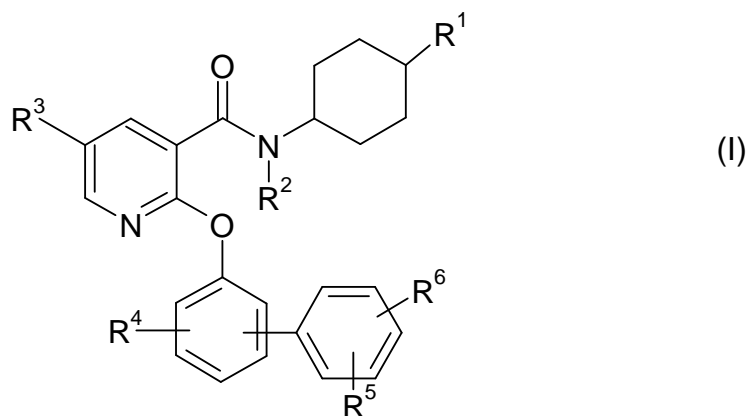
de inhibidores de la PDE4 (por ejemplo cilomilast, roflumilast y AWD 12-281) ha sido descrita teniendo un riesgo significativamente reducido de efectos secundarios eméticos en modelos animales de emesis, proporcionando así el potencial de una proporción terapéutica aumentada.



5 Cilomilast Roflumilast AWD 12-281

La presente invención divulga nuevos derivados de fenoxipiridinilamida que son inhibidores de la PDE4 humana y son por lo tanto útiles en terapia.

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



10

donde:

R¹ es NR⁷C(O)R⁸, NR⁷S(O)₂R⁸ o NR⁹R¹⁰;

R² es hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

R³ es hidrógeno, halógeno, C₁₋₄ alquil o C₁₋₄ alcoxi;

15 R⁴ es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcoxi, CF₃, OCF₃, C₁₋₄ alquiltio, S(O)(C₁₋₄ alquil), S(O)₂(C₁₋₄ alquil), CO₂H o CO₂(C₁₋₄ alquil);

R⁵ es metil, etil o propil sustituido por heterociclil, donde el heterociclil se selecciona de piperidinil, piperazinil, morfolinil, homomorfolinil u homopiperazinil;

20 R⁶ es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, SH, CF₃, OCF₃, C(O)H, C₁₋₆ alquiltio, S(O)(C₁₋₆ alquil), S(O)₂(C₁₋₆ alquil), CO₂H, CO₂(C₁₋₆ alquil), NR¹³R¹⁴, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO₂H, NR¹⁵R¹⁶, NHC(O)O(C₁₋₆ alquil), OS(O)₂(C₁₋₆ alquil) o heterociclil), C₁₋₆ alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO₂H, NR¹⁵R¹⁶ o heterociclil), C₃₋₆ cicloalquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO₂H, NR¹⁵R¹⁶ o

heterociclil) o heterocicliil;

R⁷ es hidrógeno o C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por NR²⁶R²⁷);

5 R⁸ es C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, NR²¹R²², heterociclil (opcionalmente sustituido por oxo, hidroxil, C₁₋₆ alquil, CO₂(C₁₋₆ alquil), aril, heteroaril, aril(C₁₋₄ alquil), heterocicliil o C(O)(C₁₋₄ alquil)fenil), aril, heteroaril, C₃₋₇ cicloalquil, C₃₋₇ cicloalquil(C₁₋₄ alquil), CO₂H, CO₂(C₁₋₆ alquil), aril(C₁₋₄ alcoxi), aril(C₁₋₄ alquiltio), S(O)₂(C₁₋₆ alquil), NHC(O)heteroaril o NHC(O)R²³), C₁₋₆ alcoxi, C₃₋₆ cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, NR²⁴R²⁵ o C₁₋₆ alquil), heterocicliil (opcionalmente sustituido por oxo, hidroxil, C₁₋₆ alquil, amino, aril, heteroaril, aril(C₁₋₄ alquil), heteroaril(C₁₋₄ alquil), heterociclil o C(O)(C₁₋₄ alquil)fenil), aril(C₁₋₄ alquil) (sustituido por amino(C₁₋₄ alquil)), aril o heteroaril;

10 R⁹ es hidrógeno, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por aril o heteroaril), aril o heteroaril;

R¹⁰ es hidrógeno, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, aril, ariloxi, fenil(C₁₋₆ alcoxi), heteroaril, C₃₋₁₀ cicloalquil, CO₂H, CO₂(C₁₋₆ alquil), NHC(O)O(C₁₋₆ alquil) o NHC(O)R²³), C₁₋₆ alcoxi, C₃₋₆ cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C₁₋₆ alquil, fenil, fenil(C₁₋₆ alquil), heteroaril o heteroaril(C₁₋₆ alquil)), heterocicliil (opcionalmente sustituido por C₁₋₆ alquil, C(O)NH₂ o fenil(C₁₋₆ alquil)), aril o heteroaril;

15 R²¹ y R²² son, independientemente, hidrógeno, C₁₋₆ alquil o fenil(C₁₋₄ alquil);

R²³ es C₁₋₆ alquil o fenil;

20 las mitades fenil, aril y heteroaril precedentes de R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R²³, R²¹ y R²² son, independientemente, opcionalmente sustituidas por: halógeno, ciano, nitro, CF₃, hidroxil, S(O)₂R²⁶, OC(O)NR²⁷R²⁸, NR²⁹R³⁰, NR³¹C(O)R³², NR³³C(O)NR³⁴R³⁵, S(O)₂NR³⁶R³⁷, NR³⁸S(O)₂R³⁹, C(O)NR⁴⁰R⁴¹, C(O)R⁴², CO₂R⁴³, NR⁴⁴CO₂R⁴⁵, OC(O)(C₁₋₆ alquil), C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ haloalquil, C₁₋₆ alcoxi(C₁₋₆)alquil, amino(C₁₋₄ alquil), di(C₁₋₆)alquilamino(C₁₋₆)alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxil(C₁₋₆ alcoxi), heterocicliil(C₁₋₆ alcoxi), C₁₋₆ alcoxi(C₁₋₆)alcoxi, amino(C₁₋₄ alcoxi), C₁₋₄ alquilamino(C₁₋₄ alcoxi) (este opcionalmente sustituido por fenil), di(C₁₋₄ alquil)amino(C₁₋₄ alcoxi), C₁₋₆ alquiltio, C₂₋₆ alqueniil, C₂₋₆ alquiniil, C₃₋₁₀ cicloalquil (este opcionalmente sustituido por C₁₋₄ alquil u oxo), metilenodioxi, difluorometilenodioxi, heterociclil, heterocicliil(C₁₋₄ alquil), fenil, fenil(C₁₋₄)alquil, fenoxi, feniltio, fenil(C₁₋₄)alcoxi, heteroaril, heteroaril(C₁₋₄)alquil, heteroariloxi o heteroaril(C₁₋₄)alcoxi; donde cualquiera de las mitades fenil y heteroaril inmediatamente precedentes son opcionalmente sustituidas con halógeno, hidroxil, nitro, S(O)₂(C₁₋₄ alquil), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alquil), S(O)₂N(C₁₋₄ alquil)₂, ciano, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcoxi, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alquil), C(O)N(C₁₋₄ alquil)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alquil), NHC(O)(C₁₋₄ alquil), NH(O)₂(C₁₋₄ alquil), C(O)(C₁₋₄ alquil), CF₃ u OCF₃;

q y r son, independientemente, 0, 1 ó 2;

30 a menos que se declare lo contrario el heterocicliil es opcionalmente sustituido por OH, C₁₋₆ alquil, C₃₋₇ cicloalquil, NR⁴⁶R⁴⁷, (C₁₋₆ alquil)OH o (C₁₋₆ alquil)NR⁴⁸R⁴⁹, NR⁵⁰CO₂(C₁₋₆ alquil), CO₂(C₁₋₆ alquil), C(O)(C₁₋₆ alquil), C(O)heterocicliil, heteroaril, (C₁₋₆ alquil)C(O)NR⁵¹R⁵², (C₁₋₆ alquil)C(O)NR⁵³R⁵⁴, (C₁₋₆ alquil)C(O)heterocicliil o heterocicliil;

35 R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴ y R⁴⁵ son, independientemente, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil o C₁₋₆ alcoxi), CH₂(C₂₋₆ alqueniil), fenil (este opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil, nitro, NH₂, NH(C₁₋₄ alquil), N(C₁₋₄ alquil)₂, S(O)₂(C₁₋₄ alquil), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alquil), S(O)₂N(C₁₋₄ alquil)₂, ciano, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcoxi, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alquil), C(O)N(C₁₋₄ alquil)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alquil), NHC(O)(C₁₋₄ alquil), NH(O)₂(C₁₋₄ alquil), C(O)(C₁₋₄ alquil), CF₃ u OCF₃) o heteroaril (este opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxil, nitro, NH₂, NH(C₁₋₄ alquil), N(C₁₋₄ alquil)₂, S(O)₂(C₁₋₄ alquil), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alquil), S(O)₂N(C₁₋₄ alquil)₂, ciano, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcoxi, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alquil), C(O)N(C₁₋₄ alquil)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alquil), NHC(O)(C₁₋₄ alquil), NH(O)₂(C₁₋₄ alquil), C(O)(C₁₋₄ alquil), CF₃ u OCF₃);

R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴ y R⁴⁵ también pueden ser hidrógeno;

45 R¹², R¹⁴, R¹⁵, R²⁵, R⁴⁷ y R⁴⁹ son, independientemente, hidrógeno, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₃₋₇ cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxil) o NR⁵⁵R⁵⁶), C₃₋₇ cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxil(C₁₋₆ alquil)) o heterocicliil (opcionalmente sustituido por C₁₋₆ alquil);

R¹¹, R¹³, R¹⁶, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R⁴⁶, R⁴⁸, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵ y R⁵⁶ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

o un N-óxido de este; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (tales como enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos o tautómeros). La presente invención cubre todos dichos isómeros y mezclas de los mismos en todas las proporciones. Las formas enantioméricamente puras son particularmente deseadas. Cuando está en forma cristalina sólida un compuesto de la fórmula (I) puede estar en forma de un co-cristal con otra entidad química y la invención abarca todos esos co-cristales.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) incluye una sal preparada a partir de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable, tal como una base orgánica o inorgánica. Una sal derivada de una base inorgánica es, por ejemplo, una sal de aluminio, calcio, potasio, magnesio, sodio o zinc. Una sal derivada de una base orgánica es, por ejemplo, una sal de una amina primaria, secundaria o terciaria, tal como arginina, betaína, benzatina, cafeína, colina, clorprocaina, cicloprocaina, N',N'-dibenciletilenodiamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietil-aminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etil piperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, meglumina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, butilamina terciaria, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina o tanolamina.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) también incluye una sal de amonio cuaternario, por ejemplo cuando un grupo amina en un compuesto de la fórmula (I) reacciona con un C₁₋₁₀ alquil haluro (por ejemplo un cloruro, bromuro o yoduro) para formar una sal de amonio cuaternario.

Una sal farmacéuticamente aceptable también incluye una sal de un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, tal como un ácido carboxílico o sulfónico, por ejemplo: un acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato (besilato), benzoato, butirato, canforato, canforsulfonato (tal como la sal del ácido [(1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico), camsilato, citrato, p-clorobencenosulfonato, ciclopentato, 2,5-diclorobesilato, digluconato, edisilato (etano-1,2-disulfonato o etano-1-(ácido sulfónico)-2-sulfonato), esilato, etanosulfonato, fumarato, formato, 2-furoato, 3-furoato, gluconato, glucoheptanato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, heptanoato, hexanoato, hipurato, 2-hidroxietano sulfonato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, napadisilato (naftaleno-1,5-disulfonato o naftaleno-1-(ácido sulfónico)-5-sulfonato), nicotinato, oleato, orotato, oxalato, pantotenato, pamoato, pamoico, pectinato, 3-fenilpropionato, pivalato, propionato, pivalato, piruvato, sacarinato, salicilato, estearato, succinato, tartrato, p-toluenosulfonato, ácido transcinámico, trifluoroacetato, xinafoato, xinafolato, xilato (p-xileno-2-ácido sulfónico), undecanoato, 2-mesitilenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, D-mandelato, L-mandelato, 2,5-diclorobencenosulfonato, cinamato o benzoato; o una sal de un ácido inorgánico tal como una sal de hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, hemisulfato, tiocianato, persulfato, fosfato o sulfonato. En otro aspecto de la invención la estequiometría de la sal es, por ejemplo, una semi-sal, o una mono- o di-sal o tri-sal.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I) puede ser preparada *in situ* durante el aislamiento y purificación final de un compuesto, o separadamente reaccionando el compuesto o el N-óxido con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada.

En un aspecto de la invención sales de adición ácidas son, por ejemplo, un hidrocloreuro, dihidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, sulfato, acetato, diacetato, fumarato, maleato, malonato, succinato, tartrato, citrato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato, canforsulfonato (tal como la sal del ácido [(1S,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metano sulfónico). Una sal de adición ácida alternativa es una sal de trifluoroacetato.

Como alternativa, una sal adecuada puede ser una sal de amonio cuaternario formada por la reacción de un grupo amina primaria, secundaria o terciaria en un compuesto de la fórmula (I) con, por ejemplo, un C₁₋₆ alquil haluro (tal como metil yoduro o metil bromuro).

Los compuestos de la invención pueden existir como solvatos (tal como hidratos) y la presente invención cubre todos dichos solvatos.

El halógeno incluye fluoro, cloro, bromo y yodo. El halógeno es, por ejemplo, fluoro o cloro.

Las mitades alquil son de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metil, etil, n-propil, iso-propil o tert-butil. El haloalquil es, por ejemplo C₂F₅, CF₃ o CHF₂. El alcoxi es, por ejemplo, metoxi o etoxi; y el haloalcoxi es, por ejemplo OCF₃ u OCHF₂.

El alqueni es, por ejemplo, vinil o prop-2-enil. El alquini es, por ejemplo, propargil.

El cicloalquil es un sistema de anillos mono o bicíclico el cual es saturado o insaturado pero no aromático. Este es, por ejemplo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil o biciclo[3.1.1]heptenil. El C₃₋₇ cicloalquil(C₁₋₄ alquil) es, por ejemplo, ciclopropilCH₂. El cicloalquiloxi es, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi. El cicloalquilalcoxi es, por ejemplo, (ciclopropil)metoxi o 2-(ciclopropil)etoxi.

El heterociclil es un anillo de 4 – 8 miembros no aromático opcionalmente fusionado a uno o más otros anillos no aromáticos y opcionalmente fusionado a un anillo de benceno, que comprende al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclil es, por ejemplo, azetidini, pirrolidini, piperidini, piperazini, isoindolil, morfolinil, tiomorfolinil, homomorfolinil, homopiperazini, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octil, 8-azabicyclo[2.2.2]octil, 2-oxa-6-azabicyclo[5.4.0]undeca-7,9,11-trienil, 7-oxa-10-azabicyclo[4.4.0]deca-1,3,5-trienil, 6-tia-1,4-diazabicyclo[3.3.0]octa-4,7-dienil, tetrahidropiranil, azabicyclo[3.2.1]octil, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinil, 1,4-diazepinil, quinuclidinil, 9-oxa-2,8-diazaspiro[4.4]non-7-enil, 1,2-dihidroquinazolinil, 2,4,10-triazabicyclo[4.4.0]deca-1,3,5,8-tetraenil o 2-oxa-5-aza-bicyclo[4.4.0]deca-7,9,11-trienil o azepinil, homopiperazini, 1,4-oxazepinil o 1-azabicyclo[2.2.2]octil. El hidroxialquil es, por ejemplo, CH₂OH; C₁₋₆ alcoxi(C₁₋₆)alquil es, por ejemplo CH₃OCH₂; y, C₁₋₆ alcoxi(C₁₋₆)alcoxi es, por ejemplo, CH₃OCH₂O. El dialquilaminoalquil es, por ejemplo (CH₃)₂NCH₂ o (CH₃)(CH₃CH₂)NCH₂. El amino(C₁₋₄ alquil) es, por ejemplo, CH₂NH₂. El amino(C₁₋₄ alcoxi) es, por ejemplo, OCH₂NH₂. El C₁₋₄ alquilamino(C₁₋₄ alcoxi) es, por ejemplo, CH₃NHCH₂O.

El aril es, por ejemplo, fenil o naftil. En un aspecto aril es fenil. El aril(C₁₋₄ alquil) es, por ejemplo, bencil. El aril(C₁₋₄ alcoxi) es, por ejemplo, fenilmetoxi. El aril (C₁₋₄ alquiltio) es, por ejemplo, fenilCH₂S.

El heteroaril es, por ejemplo, un anillo de 5 ó 6 miembros aromático, opcionalmente fusionado a uno o más otros anillos (los cuales pueden ser carbocíclicos o heterocíclicos, y aromáticos o no aromáticos), que comprende al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre; o un N-óxido del mismo, o un S-óxido o S-dióxido del mismo. El heteroaril es, por ejemplo, furil, tienil (también conocido como tiofenil), pirrolil, tiazolil, isotiazolil, pirazolil, oxazolil, isoxazolil, imidazolil, [1,2,3]-tiadiazolil, [1,2,4]-triazolil, [1,2,3]-triazolil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, indolil, benzo[b]furil (también conocido como benzofuril), 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuril, benz[b]tienil (también conocido como benztienil o benztiofenil), indazolil, benzimidazolil, 1,2,3-benztriazolil, benzoxazolil, 1,3-benztriazolil, 1,2,3-benzotiadiazolil, tieno[3,2-b]piridin-6-il, 1,2,3-benzoxadiazolil, benzo[1,2,3]tiadiazolil, 2,1,3-benzotiadiazolil, benzofurazan (también conocido como 2,1,3-benzoxadiazolil), quinoxalinil, una pirazolopiridina (por ejemplo 1H-pirazolo[3,4-b]piridinil o pirazolo[1,5-a]piridinil), una imidazopiridina (por ejemplo imidazo[1,2-a]piridinil o imidazo[1,2-a]-5,6,7,8-tetrahidropiridinil), una dihidropirido[2,3-d]pirimidina (por ejemplo 1,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidinil), quinolinil, isoquinolinil, un naftiridinil (por ejemplo [1,6]naftiridinil, [1,7]naftiridinil o [1,8]naftiridinil), 1,2,3-tiadiazolil, 1H-pirrol[2,3-b]piridinil, tieno[2,3-b]piridinil, tieno[2,3-b]pirazinil, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinil, 6,7-dihidro-5H-[1,3]tiazolo[3,2-a]pirimidinil o 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuril; o un N-óxido del mismo, o un S-óxido o S-dióxido de este.

En un aspecto de la invención el heteroaril es, por ejemplo, pirrolil, tiazolil, pirazolil, imidazolil, [1,2,4]-triazolil, piridinil, pirimidinil, pirazinil, piridazinil, indolil, indazolil, benzimidazolil, quinoxalinil, una pirazolopiridina (por ejemplo 1H-pirazolo[3,4-b]piridinil o pirazolo[1,5-a]piridinil), una imidazopiridina (por ejemplo imidazo[1,2-a]piridinil o imidazo[1,2-a]-5,6,7,8-tetrahidropiridinil), una dihidropirido[2,3-d]pirimidina (por ejemplo 1,4-dihidropirido[2,3-d]pirimidinil), quinolinil, isoquinolinil, un naftiridinil (por ejemplo [1,6]naftiridinil, [1,7]naftiridinil o [1,8]naftiridinil), 1H-pirrol[2,3-b]piridinil o [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinil; o un N-óxido de este.

El NHC(O)heteroaril es, por ejemplo, NHC(O)piridinil. El heteroaril(C₁₋₄ alquil) es, por ejemplo, piridinilCH₂.

Opcionalmente sustituida es, por ejemplo, una mitad no sustituida o una mitad que porta 1, 2 ó 3 sustituyentes.

En un aspecto particular la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R¹ es NR⁷C(O)R⁸.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R¹ es NR⁹R¹⁰.

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R⁷ es hidrógeno.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R⁹ es hidrógeno.

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R⁸ es aril o heteroaril (opcionalmente sustituido como se citó anteriormente), o C₃₋₆ cicloalquil sustituido por NR²⁴R²⁵.

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^{10} es C_{1-6} alquil (por ejemplo C_1 alquil) sustituido por aril o heteroaril (cualquiera de los cuales es opcionalmente sustituido como se citó anteriormente).

En aún otro aspecto de la presente invención aril es, por ejemplo, fenil.

- 5 En un aspecto adicional de la presente invención heteroaril es, por ejemplo, pirazolil, imidazo[1,2-a]piridinil o 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridinil.

En aún un aspecto adicional el aril y el heteroaril son opcionalmente sustituidos por ejemplo, por halógeno, ciano, nitro, hidroxil, $NR^{29}R^{30}$, C_{1-6} alquil, C_{1-6} hidroxialquil, C_{1-6} haloalquil, C_{1-6} alcoxi(C_{1-6} alquil, amino(C_{1-4} alquil), di(C_{1-6})alquilamino(C_{1-6})alquil, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalcoxi, hidroxil(C_{1-6} alcoxi), heterociclicil(C_{1-6} alcoxi), C_{1-6} alcoxi(C_{1-6})alcoxi, amino(C_{1-4} alcoxi), C_{1-4} alquilamino(C_{1-4} alcoxi) (él mismo opcionalmente sustituido por fenil) o di(C_{1-4} alquil)amino(C_{1-4} alcoxi); donde R^{29} y R^{30} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil.

10

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^2 es hidrógeno.

En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^3 es halógeno (por ejemplo fluoro).

- 15 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^4 es hidrógeno.

En otro aspecto de la presente invención heterociclicil es piperidinil, piperazinil, morfolinil, homomorfolinil u homopiperazinil.

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^5 es propil sustituido por piperidinil, piperazinil, morfolinil, homomorfolinil u homopiperazinil.

- 20 En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^5 es 3-(piperazin-1-il)propil.

En aún otro aspecto de la presente invención heterociclicil es opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil o $NR^{46}R^{47}$; donde R^{46} y R^{47} son, independientemente, hidrógeno o C_{1-6} alquil.

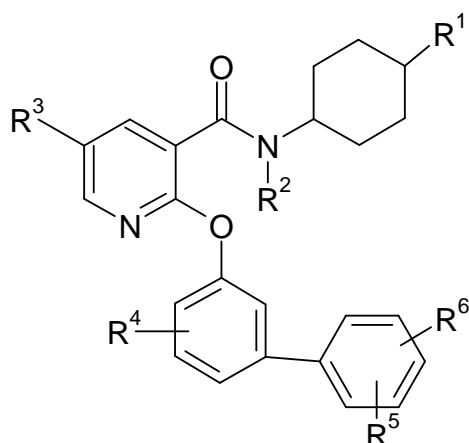
- 25 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es hidrógeno, hidroxil o C_{1-4} alcoxi (tal como metoxi).

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es hidrógeno, hidroxil o C_{1-4} alcoxi (tal como metoxi) o C_{1-6} alquil opcionalmente sustituido por heterociclicil.

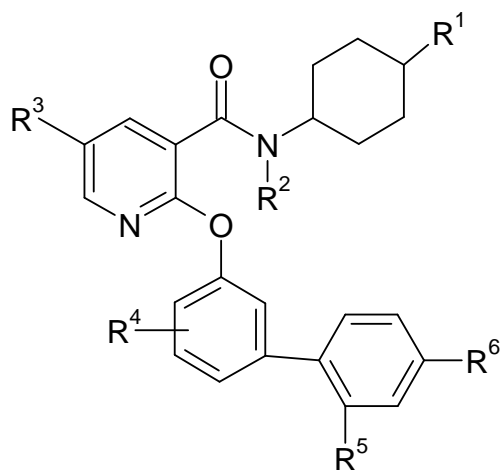
En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es hidroxil o C_{1-6} alquil opcionalmente sustituido por piperidinil, piperazinil, morfolinil, homomorfolinil u homopiperazinil.

- 30 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es o C_{1-6} alquil opcionalmente sustituido por morfolinil u homomorfolinil.

En aún un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo de fenil que porta los grupos R^5 y R^6 está en la posición meta del fenil que porta el grupo R^4 , o sea, este es como se muestra inmediatamente a continuación:

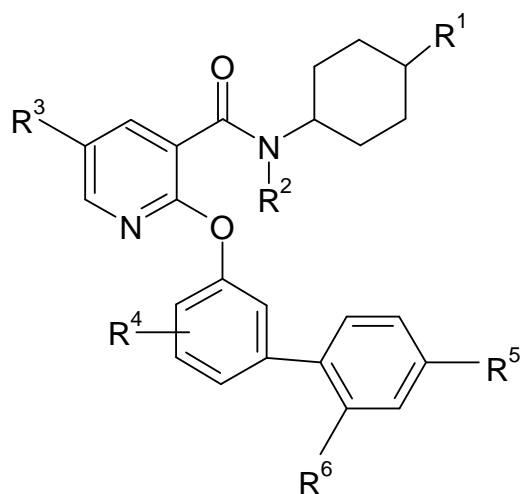


En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es como se definió anteriormente (por ejemplo hidroxil o metoxi; tal como hidroxil) y está en la posición para, y R^5 está en la posición orto, o sea, como se muestra inmediatamente a continuación:

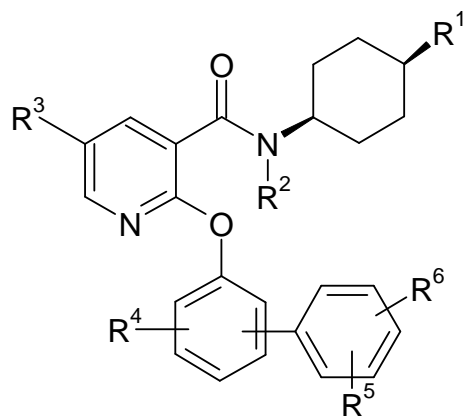


5

En otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde R^6 es como se definió anteriormente y está en la posición orto, y R^5 es está en la posición para, o sea, como se muestra inmediatamente a continuación:

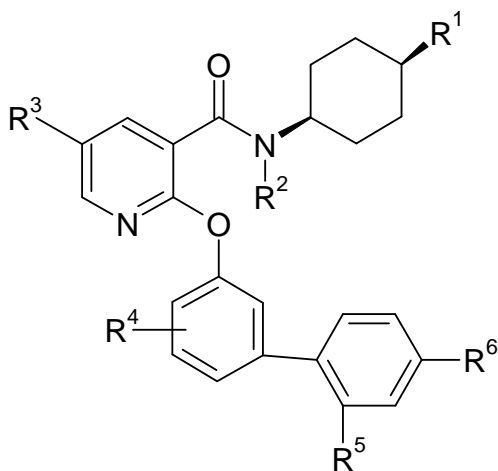


En aún otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde los sustituyentes son dispuestos en cis en el anillo ciclohexil de la fórmula (I), o sea, como se muestra inmediatamente a continuación:



5

En un aspecto adicional la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) donde los sustituyentes son dispuestos como se muestra inmediatamente a continuación:



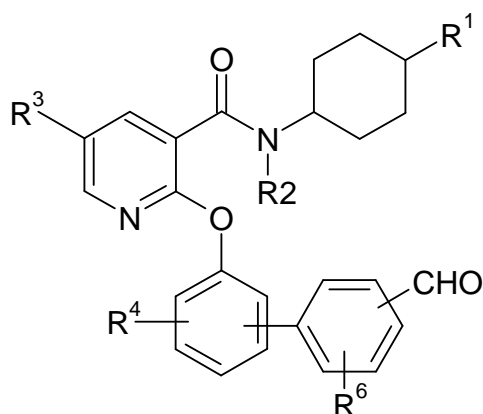
Los compuestos de la invención son descritos en los Ejemplos. Cada uno de los compuestos de los Ejemplos es un

aspecto adicional de la presente invención. En otro aspecto la presente invención proporciona cada compuesto individual de un Ejemplo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, cuando el compuesto individual de un Ejemplo es una sal de un compuesto de la fórmula (I) la invención proporciona además cada compuesto principal de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable diferente de este.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados como es descrito a continuación, adaptando los métodos conocidos en el arte, o usando o adaptando los métodos preparativos descritos en los Ejemplos.

Método A

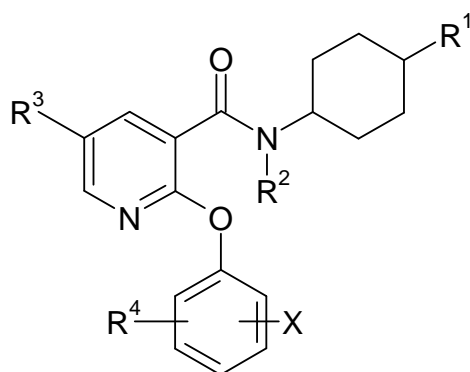
- 10 Los compuestos de la fórmula (I), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 son como se definió en la fórmula (I) y donde R^5 es C_1 alquil sustituido además por $NR^{11}R^{12}$ o heterociclil como se definió en la fórmula (I), pueden ser preparados por la reacción de los compuestos de la fórmula (II), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 son como se definió en la fórmula (I),



(II)

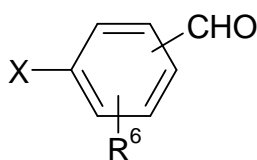
- 15 con aminas adecuadas bajo condiciones de aminación reductiva usando por ejemplo un agente de reducción adecuado en presencia de un catalizador ácido adecuado y en un solvente adecuado en presencia o ausencia de un agente de secado adecuado y a una temperatura adecuada. Los ejemplos de agentes de reducción adecuados incluyen triacetoxi borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio. Preferiblemente el triacetoxi borohidruro de sodio es usado. Los ejemplos de un catalizador ácido adecuado incluyen los ácidos carboxílicos tales como aquellos de ácido acético, etanoico o propanoico. Preferiblemente es usado el ácido acético. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen solventes clorados como DCM, cloroformo, o 1,2-dicloroetano, o éteres tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dietiléter, 1,4-dioxano, glima o diglima. Preferiblemente es usado el DCM.
- 20 Los ejemplos de agentes de secado adecuados incluyen tamices moleculares, sulfato de sodio o sulfato de magnesio. Preferiblemente es usado el sulfato de sodio. Las reacciones pueden ser llevadas a cabo a temperaturas ambiente o de reflujo. Preferiblemente la temperatura ambiente es usada.

- 25 Los compuestos de la fórmula (II), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 son como se definió en la fórmula (I), pueden ser preparados por la reacción de los compuestos de la fórmula (IX), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 son como se definió en la fórmula (I) y X es un bromuro, yoduro o un ácido borónico / derivado éster,



(IX)

con compuestos de la fórmula (X), donde R^6 es como se definió en la fórmula (I), usando la química de acoplamiento cruzado.



(X)

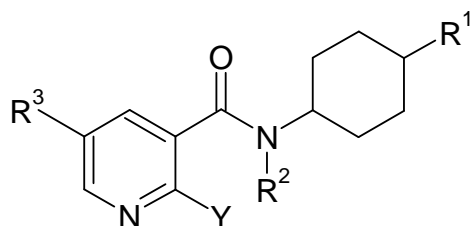
5

Los ejemplos de condiciones de reacción de acoplamiento cruzado incluyen condiciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio donde una parte es un cloruro, bromuro o yoduro con un ácido borónico o derivado éster como la otra parte o condiciones de acoplamiento tipo Ullman donde ambas partes son derivados de cloruro, bromuro o yoduro usando un catalizador de cobre. Los ejemplos de catalizadores mediados por paladio, ligandos, sales, bases y solventes adecuados incluyen diacetato de paladio o complejo de bis(difenilfosfina)ferroceno-II)dicloruro DCM o paladio tetrakis(trifenil fosfina); con ligandos tri-ciclohexilfosfina, o 2,2'-bis-diciclohexil-fosfino-1,1'-bifenil o di-t-butil-fosfino-1,1'-bifenil o tri-t-butilfosfina; con sales de fosfato de potasio (K_3PO_4) o fluoruro de potasio en solventes tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, agua o acetonitrilo.

10

15

Los compuestos de la fórmula (IX), donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definió en la fórmula (I) y X es un cloruro, bromuro o yoduro, pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XI) donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la fórmula (I) y Y es un grupo de salida adecuado tal como un halógeno, mediante la reacción

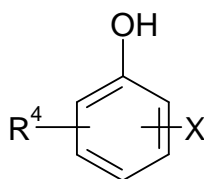


(XI)

20

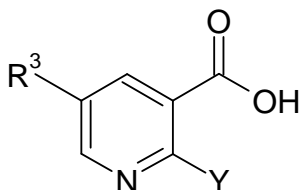
con los compuestos de la fórmula (XII), donde R^4 es como se definió en la fórmula (I) y X es un cloruro, bromuro o yoduro, en un solvente adecuado con una base y temperatura adecuada. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirolidinona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, alcoholes tales como etanol, propanol o butanol. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o trialkilaminas tales como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Las temperaturas oscilando desde la temperatura ambiente a la de reflujo. Preferiblemente es usado el DMF como solvente con carbonato de cesio como base a 60–70°C.

25



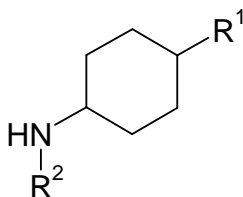
(XII)

5 Los compuestos de la fórmula (XI), donde R^1 y R^2 y R^3 son como se definió en la fórmula (I) y Y es un grupo de salida adecuado tal como un halógeno, pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XIII) donde R^3 es como se definió en la fórmula (I) y Y es un grupo de salida tal como un halógeno,



(XIII)

mediante la reacción con los compuestos de la fórmula (XIV), donde R^1 y R^2 son como se definió en la fórmula (I) usando un agente de acoplamiento adecuado en un solvente adecuado a una temperatura adecuada.

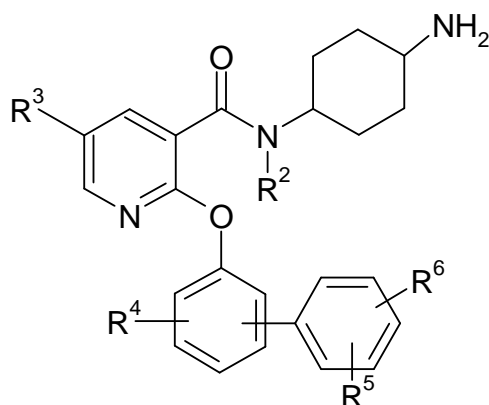


(XIV)

10

15 Los ejemplos de agentes de acoplamiento adecuados incluyen HATU, PYBOP® , PyBrOP® , DCCl, CDI, opcionalmente en presencia de un exceso de amina tales como trietilamina o N,N-diisopropilamina. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen solventes clorados como DCM, cloroformo, o 1,2-dicloroetano, o éteres tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dietiléter, 1,4-dioxano, glima o diglima o alquinitrilos tales como acetonitrilo o butironitrilo. Preferiblemente es usado HATU en acetonitrilo usando un exceso de N-etildisopropilamina como base a temperatura ambiente.

Método B



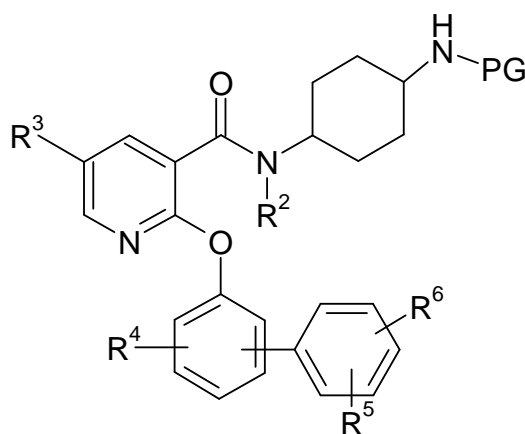
(III)

5 Los compuestos de la fórmula (I), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I), por la reacción de los compuestos de la fórmula (III) donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I), con agentes de acilación adecuados tal como cloruros ácidos o con ácidos carboxílicos adecuados usando agentes de acoplamiento adecuados para dar compuestos donde R^1 es $NR^7C(O)R^8$ o mediante la reacción con sulfonil cloruros adecuados para dar compuestos donde R^1 es $NR^7S(O)_2R^8$ o mediante la reacción con aldehídos adecuados bajo condiciones de aminación reductiva adecuadas para dar compuestos donde R^1 es $NR^9R^{10}R^1$.

10 Los ejemplos de agentes de acoplamiento adecuados incluyen HATU, PYBOP®, PyBrOP®, DCCI, CDI, opcionalmente en presencia de un exceso de amina tales como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen los solventes clorados como DCM, cloroformo, o 1,2-dicloroetano, o éteres tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dietiléter, 1,4-dioxano, glima o diglima o alquilnitrilos tales como acetonitrilo o butironitrilo. Preferiblemente es usado HATU en acetonitrilo usando exceso de N-etildisopropilamina como base a temperatura ambiente.

15 Los ejemplos de condiciones de aminación reductiva adecuadas incluyen el uso de un agente de reducción adecuado en presencia de un catalizador ácido adecuado y en un solvente adecuado en presencia o ausencia de un agente de secado adecuado y a una temperatura adecuada. Los ejemplos de agentes de reducción adecuados incluyen triacetoxi borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio. Preferiblemente es usado el triacetoxi borohidruro de sodio. Los ejemplos de un catalizador ácido adecuado incluyen ácidos carboxílicos como aquellos de ácido acético, etanoico o propanoico. Preferiblemente es usado el ácido acético. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen solventes clorados como DCM, cloroformo, o 1,2-dicloroetano, o éteres tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dietiléter, 1,4-dioxano, glima o diglima o alcoholes tales como etanol, propanol o butanol. Preferiblemente es usado el DCM. Los ejemplos de agentes de secado adecuados incluyen tamices moleculares, sulfato de sodio o sulfato de magnesio. Preferiblemente es usado el sulfato de sodio. Las reacciones pueden ser llevadas a cabo a temperaturas ambiente o de reflujo. Preferiblemente es usada la temperatura ambiente.

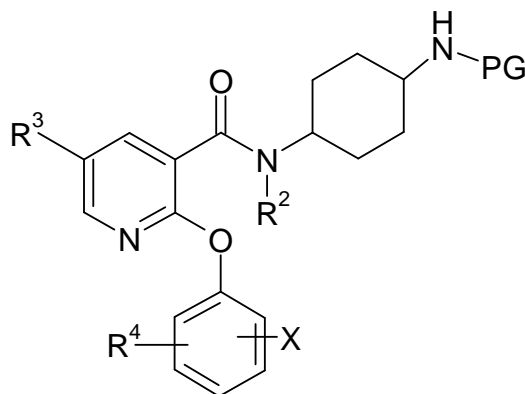
30 Los compuestos de la fórmula (III) donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I), pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XV) donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I), y PG es un grupo de protección adecuado. Los ejemplos de grupos de protección adecuados incluyen tert-butoxicarbonil, trifluoroacetamida o benciloxicarbonil. Preferiblemente es usado el tert-butoxicarbonil.



(XV)

5 Condiciones de desprotección adecuadas son empleadas. Por ejemplo para el grupo de protección tert-butoxicarbonil, condiciones de reacción de desprotección ácida adecuadas son empleadas tal como ácido clorhídrico o TFA en presencia o ausencia de un solvente tal como DCM o tetrahydrofurano.

Los compuestos de la fórmula (XV), donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I), pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XVII), donde R^2 , R^3 , R^4 son como se definió en la fórmula (I) y X es un cloruro, bromuro, yoduro o ácido borónico /derivado éster mediante la reacción



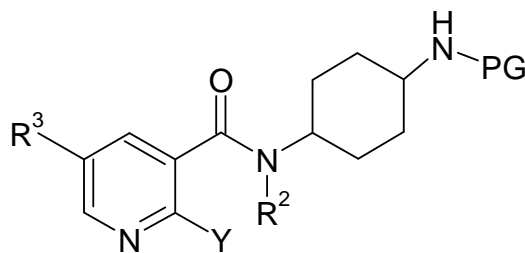
(XVII)

10 con los compuestos de la fórmula (V) donde R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I) y X es un cloruro, bromuro, yoduro o ácido borónico / derivado éster usando la química de acoplamiento cruzado.

15 Los ejemplos de condiciones de reacción de acoplamiento cruzado incluyen condiciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio donde una parte es un cloruro, bromuro o yoduro con un ácido borónico o derivado éster como la otra parte o condiciones de acoplamiento tipo Ullman donde ambas partes son derivados de cloruro, bromuro o yoduro usando un catalizador de cobre. Los ejemplos de catalizadores mediados por paladio, ligandos, sales, bases y solventes adecuados incluyen diacetato de paladio o complejo de bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro DCM o paladio tetrakis(trifenil fosfina); con ligandos tri-ciclohexilfosfina, o 2,2'bis-diciclohexil-fosfino-1,1'-bifenil o di-t-butil-fosfino-1,1'-bifenil o tri-t-butilfosfina; con sales de fosfato de potasio (K_3PO_4) o fluoruro de potasio en solventes tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, agua o acetonitrilo.

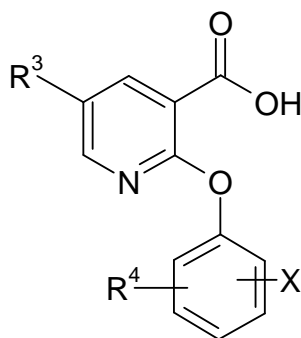
25 Como alternativa, los compuestos de la fórmula (XV), donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I), pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XVI), donde R^2 y R^3 son como se definió en la fórmula (I) y Y es un grupo de salida tal como un halógeno mediante la reacción con los compuestos de la fórmula (VI) donde R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I), en un solvente adecuado con una base y temperatura adecuada. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirolidinona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, alcoholes tales como etanol, propanol o butanol. Los ejemplos de bases adecuadas

incluyen carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o trialkilaminas tales como trietilamina o N,N-diisopropilamina. Las temperaturas oscilando desde la temperatura ambiente a la de reflujo.



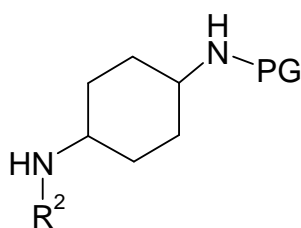
(XVI)

- 5 Los compuestos de la fórmula (XVII), donde R^2 , R^3 , R^4 son como se definió en la fórmula (I) y X es un cloruro, bromuro o yoduro pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XVIII), donde R^3 y R^4 son como se definió en la fórmula (I) y X es cloruro, bromuro o yoduro mediante la reacción



(XVIII)

- 10 con los compuestos de la fórmula (XIX),



(XIX)

- 15 donde R^2 es como se definió en la fórmula (I) y PG es un grupo de protección adecuado usando un agente de acoplamiento adecuado en un solvente adecuado a una temperatura adecuada.

- Los ejemplos de agentes de acoplamiento adecuados incluyen HATU, PYBOP® , PyBOP® , DCCl, CDI, opcionalmente en presencia de un exceso de amina tales como trietilamina o N,N-diisopropilamina. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen solventes clorados como DCM, cloroformo, o 1,2-dicloroetano, o éteres tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dietiléter, 1,4-dioxano, glima o diglima o alquilnitrilos tales como acetonitrilo o butironitrilo. Preferiblemente es usado HATU en acetonitrilo usando un exceso de N-etildisopropilamina como base a temperatura ambiente.

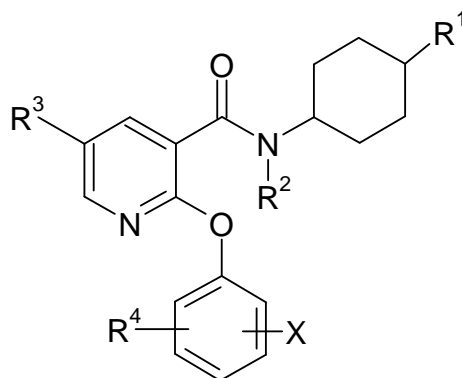
- 20

Los ejemplos de grupos de protección adecuados incluyen tert-butoxicarbonil, trifluoroacetamida o benciloxicarbonil.

Preferiblemente es usado el tert-butoxicarbonil.

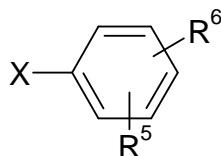
Los compuestos de la fórmula (XVIII), donde R^3 y R^4 son como se definió en la fórmula (I) y X es un cloruro, bromuro o yoduro o ácido borónico / derivado éster pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XIII), donde R^3 es como se definió en la fórmula (I) y Y es un grupo de salida tal como un halógeno mediante la reacción con los compuestos de la fórmula (XIII) en un solvente adecuado con una base y temperatura adecuada. Ejemplos de solventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirolidinona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, alcoholes tales como etanol, propanol o butanol. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o trialkilaminas tales como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Las temperaturas oscilando desde la temperatura ambiente a la de reflujo. Preferiblemente DMF como solvente con carbonato de cesio como base a 60–70°C es usado.

Método C



(IV)

Los compuestos de la fórmula (I), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (IV), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 son como se definió en la fórmula (I) y X es cloruro, bromuro, yoduro o ácido borónico / derivado éster mediante la reacción con los compuestos de la fórmula (V), donde R^4 y R^5 son como se definió en la fórmula (I) y X es un cloruro, bromuro, yoduro, o un ácido borónico / derivado éster bajo condiciones de reacción de acoplamiento cruzado adecuadas.



(V)

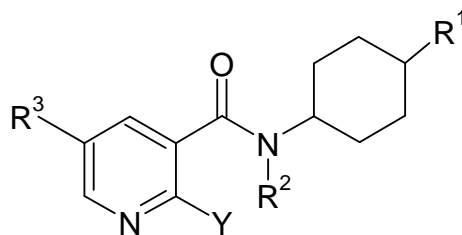
Los ejemplos de condiciones de reacción de acoplamiento cruzado incluyen condiciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio donde una parte es un cloruro, bromuro o yoduro con un ácido borónico o derivado éster como la otra parte o condiciones de acoplamiento tipo Ullman donde ambas partes son derivados cloruro, bromuro, o yoduro usando un catalizador de cobre. Los ejemplos de catalizadores mediados por paladio, ligandos, sales, bases y solventes adecuados incluyen diacetato de paladio o complejo de bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II)dicloruro DCM o paladio tetrakis(trifenil fosfina); con ligandos tri-ciclohexilfosfina, o 2,2'-bis-diciclohexil-fosfina-1,1'-bifenil o di-tert-butil-fosfina-1,1'-bifenil o tri-tert-butilfosfina; con sales de fosfato de potasio (K_3PO_4) o fluoruro de potasio en solventes tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, agua o acetonitrilo.

Los compuestos de la fórmula (IV) donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se definió en la fórmula (I) y X es un cloruro, bromuro o yoduro pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (VI), donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definió en la fórmula (I) y Y es un grupo de salida tal como un halógeno mediante la reacción con los compuestos de la fórmula (XII) donde R^4 es como se definió en la fórmula (I) y X es un cloruro, bromuro, yoduro en un solvente adecuado con una base y temperatura adecuada. Ejemplos de solventes adecuados incluyen N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirolidinona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, alcoholes tales como etanol, propanol o butanol. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o

trialquilaminas tales como trietilamina o N,N–diisopropiletilamina. Las temperaturas oscilando desde la temperatura ambiente a la de reflujo.

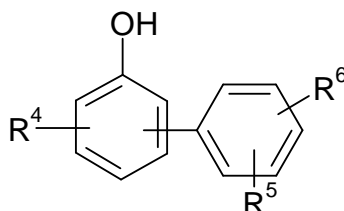
Método D

- 5 Los compuestos de la fórmula (I), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I) a partir de los compuestos de la fórmula (VI), donde R^1 , R^2 , y R^3 y Y es un grupo de salida adecuado tal como un halógeno



(VI)

- 10 mediante la reacción con los compuestos de la fórmula (VI) donde R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I) en un solvente adecuado con una base y temperatura adecuada. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen N,N–dimetilformamida (DMF), N–metilpirolidinona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, alcoholes tales como etanol, propanol o butanol. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o trialquilaminas tales como trietilamina o N,N–diisopropiletilamina. Las temperaturas oscilando desde la temperatura ambiente a la de reflujo.
- 15 usando una base y solvente adecuados.



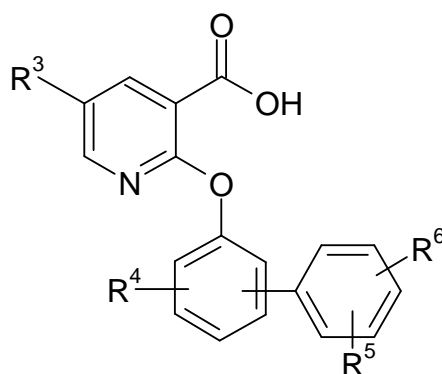
(VI)

- 20 Los compuestos de la fórmula (VI), donde R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (XII), donde R^4 es como se definió en la fórmula (I) y X es un cloruro, bromuro, yoduro o ácido borónico / derivado éster mediante la reacción con los compuestos de la fórmula (X) donde R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I), y X es un bromuro, yoduro o ácido borónico / derivado éster bajo condiciones de reacción de acoplamiento cruzado adecuadas.

- 25 Los ejemplos de condiciones de reacción de acoplamiento cruzado incluyen condiciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio donde una parte es un cloruro, bromuro o yoduro con un ácido borónico o derivado éster como la otra parte o condiciones de acoplamiento tipo Ullman donde ambas partes son derivados de cloruro, bromuro o yoduro usando un catalizador de cobre. Los ejemplos de catalizadores mediados por paladio, ligandos, sales, bases y solventes adecuados incluyen diacetato de paladio o complejo de bis(difenilfosfina)ferroceno–paladio(II)dicloruro DCM o paladio tetrakis(trifenil fosfina); con ligandos tri–ciclohexilfosfina, o 2,2'bis–díciclohexil–fosfina–1,1'–bifenil o di–t–butil–fosfina–1,1'–bifenil o tri–t–butilfosfina; con sales de fosfato de potasio (K_3PO_4) o fluoruro de potasio en
- 30 solventes tal como tetrahidrofurano, 1,4–dioxano, agua o acetonitrilo.

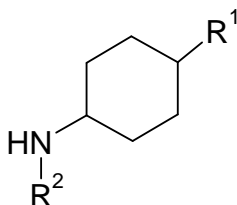
Método E

Los compuestos de la fórmula (I) donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I) pueden ser preparados a partir de los compuestos de la fórmula (VII), donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula (I)



(VII)

mediante la reacción con los compuestos de la fórmula (VIII) donde R^1 y R^2 son como se definió en la fórmula (I)



(VIII)

5

usando un agente de acoplamiento y solvente y temperatura adecuados.

Los ejemplos de agentes de acoplamiento adecuados incluyen HATU, PYBOP® , PyBrOP® , DCCl, CDI, opcionalmente en presencia de un exceso de amina tales como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen solventes clorados como DCM, cloroformo, o 1,2-dicloroetano, o éteres tales como tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dietiléter, 1,4-dioxano, glima o diglima o alquilonitrilos tales como acetonitrilo o butironitrilo. Preferiblemente es usado HATU en acetonitrilo usando un exceso de N-etildisopropilamina como base a temperatura ambiente.

10

Debe ser notado que en cualquiera de los métodos A – E anteriores, la conversión de los haluros aromáticos tal como cloruros, bromuros o yoduros pueden ser fácilmente convertidos a ácido borónico / derivados éster usando intercambios de halógeno-litio usando n-butillitio, o sec-butillitio o tert-butillitio en un solvente inerte tales como dietil éter o tetrahidrofurano a bajas temperaturas y apagando con un tri-alquil-borato tal como trimetilborato. Como alternativa, la conversión de haluros aromáticos tales como cloruros, bromuros o yoduros a ácido borónico / derivados éster es preferiblemente llevada a cabo usando un catalizador de paladio y un dioxaborolano tal como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano). Por ejemplo usando 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro DCM como el catalizador de paladio y es usado 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) como el dioxaborolano en dimetilsulfóxido como solvente en presencia de carbonato de potasio a 80°C es usado.

15

20

Los derivados de éster borónico pueden ser convertidos en derivados de ácido borónico usando condiciones de hidrólisis ácida o básica estándares a temperaturas ambiente o de reflujo con o sin solventes orgánicos bajo condiciones acuosas.

25

La preparación de varios productos intermedios y en particular los compuestos de la fórmula (V), (VIII), (X), (XII), (XIII) (XIV) o (XIX) donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definió en la fórmula, PG es un grupo de protección adecuado, y X y Y son halógenos son tanto comercialmente disponibles, bien conocidos en la literatura o pueden ser preparados usando métodos de la literatura conocidos o por adaptación rutinaria de métodos descritos en la literatura.

30

En los procesos anteriores puede ser deseable o necesario proteger un grupo ácido o un hidroxilo u otro grupo potencialmente reactivo. Los grupos de protección adecuados y detalles de los procesos para añadir y eliminar tales

grupos pueden ser encontrados en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ra Edición (1999) de Greene y Wuts.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor PDE4, y pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, asma o COPD.

5 Los ejemplos de estados de enfermedad que pueden ser tratados con un compuesto de la invención son:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: el asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo la inducida por NSAID y la aspirina) y asma inducida por el polvo, tanto intermitente y persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiper-respuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y bronquitis eosinofílica; enfisema, bronquiectasias; fibrosis quística, sarcoidosis; enfermedad del pulmón del agricultor y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis criptogénica fibrosante, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complican la terapia antineoplásica y la infección crónica, incluyendo la tuberculosis y la aspergilosis y otras infecciones por hongos; las complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos trombóticos y vasculíticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitusígena incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo la rinitis medicamentosa, y la rinitis vasomotora; rinitis alérgica estacional y perenne incluyendo la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado común, y la infección debida al virus sincicial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) o adenovirus; o esofaguitis esinofílica;
2. huesos y articulaciones: artritis asociada con o incluyendo la osteoartritis/osteoartrosis, tanto primarias como secundarias a, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor lumbar y de cuello; osteoporosis; artritis reumatoide y la enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo la espondilitis anquilosante, la artritis soriásica, la artritis reactiva y la espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías y trastornos óseos relacionados con infecciones, como la tuberculosis, incluyendo la enfermedad de Pott y el síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristal aguda y crónica incluyendo la gota úrica, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, inflamación sinovial y bursal del tendón relacionada con apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; la esclerosis sistémica y la esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico; enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad no diferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y la fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg–Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor lumbar, fiebre Mediterránea Familiar, síndrome de Muckle–Wells, y Fiebre Hiberniana Familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias, tendinitis, y miopatías inducidas por fármacos;
3. dolor y remodelación del tejido conectivo de los trastornos músculo esqueléticos originados por lesión [por ejemplo, lesiones deportivas] o enfermedad: artritis (por ejemplo la artritis reumatoide, osteoartritis, la gota o artropatía de cristal), otra enfermedad de las articulaciones (como la degeneración del disco intervertebral o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (como la osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, desorden mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (como periodontitis);
4. piel: soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo tardías; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenosa, sarcoidosis de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bulosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, patrón de calvicie masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber–Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosas y no infecciosas; paniculitis; los linfomas cutáneos, cáncer cutáneo no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijas medicamentosas;
5. ojos: blefaritis, conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis vernal y alérgica perenne; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmune; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis, infecciones incluyendo virales, micóticas y bacterianas;
6. tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, la enfermedad de Crohn, colitis incluyendo la colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos fuera del

intestino (por ejemplo, la migraña, rinitis o eczema);

7. abdominal: hepatitis, incluyendo la autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;

5 8. genitourinario: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo la cistitis aguda y crónica (intersticial) y la úlcera de Hunner; uretritis agudas y crónicas, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto en hombres como en mujeres);

9. rechazo al injerto: agudo y crónico después, por ejemplo, del trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, la piel o la córnea o después de la transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto contra huésped;

10 10. CNS: la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales incluyendo la CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis, arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico), incluyendo el dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de huesos articulares, dolor derivados de cáncer e invasión del tumor, los síndromes de dolor neuropático incluyendo el
15 diabético, postherpético, y neuropatías asociadas a VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;

11. otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyendo la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, trombocitopenia púrpura idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolipídico;

20 12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la lepra, el síndrome de Sezary, y los síndromes paraneoplásicos;

25 13. cardiovascular: arteriosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías autoinmunes e inflamatorias incluyendo sarcoidosis miocárdica; lesiones de reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis incluyendo la infecciosa (por ejemplo sifilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximal y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo la trombosis venosa profunda y las complicaciones de las venas varicosas;

30 14. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo el de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y tumores malignos que afectan la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, como el linfoma de Hodgkin y linfoma de no-Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y recidivas tumorales, y los síndromes paraneoplásicos; o

15. tracto gastrointestinal: Enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos fuera del intestino, por ejemplo, la migraña, rinitis y eczema.

35 De acuerdo a una característica adicional de la presente invención se proporciona un método para tratar un estado de enfermedad mediado por la PDE 4 en un mamífero, tal como el hombre, que sufre de, o con riesgo de, dicho estado de enfermedad, el cual comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 La invención también proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

En otro aspecto la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia (por ejemplo modulando la actividad enzimática de la PDE 4).

45 La invención proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: el asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo la inducida por NSAID y la aspirina) y asma inducida por el polvo, tanto intermitente y persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiper-respuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis,

- 5 incluyendo bronquitis infecciosa y bronquitis eosinofílica; enfisema, bronquiectasias; fibrosis quística, sarcoidosis; enfermedad del pulmón del agricultor y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis criptogénica fibrosante, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complican la terapia antineoplásica y la infección crónica, incluyendo la tuberculosis y la aspergilosis y otras infecciones por hongos; las complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos trombóticos y vasculíticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar; actividad antitumorigénica incluyendo el tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretoras de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo la rinitis medicamentosa, y la rinitis vasomotora; rinitis alérgica estacional y perenne incluyendo la rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfrío común, y la infección debida al virus sincicial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) o adenovirus; o esofaguitis esinofílica;
- 10
2. huesos y articulaciones: artritis asociada con o incluyendo la osteoartritis/osteoartrosis, tanto primarias como secundarias a, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor lumbar y de cuello; osteoporosis; artritis reumatoide y la enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo la espondilitis anquilosante, la artritis sorriásica, la artritis reactiva y la espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías y trastornos óseos relacionados con infecciones, como la tuberculosis, incluyendo la enfermedad de Pott y el síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristal aguda y crónica incluyendo la gota úrica, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, inflamación sinovial y bursal del tendón relacionada con apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; la esclerosis sistémica y la esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico; enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad no diferenciada del tejido conectivo; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y la fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg–Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor lumbar, fiebre Mediterránea Familiar, síndrome de Muckle–Wells, y Fiebre Hiberniana Familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias, tendinitis, y miopatías inducidas por fármacos;
- 15
3. dolor y remodelación del tejido conectivo de los trastornos músculo esqueléticos originados por lesión [por ejemplo, lesiones deportivas] o enfermedad: artritis (por ejemplo la artritis reumatoide, osteoartritis, la gota o artropatía de cristal), otra enfermedad de las articulaciones (como la degeneración del disco intervertebral o degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (como la osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, desorden mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (como periodontitis);
- 20
4. piel: soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo tardías; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenosa, sarcoidosis de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bulosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, patrón de calvicie masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber–Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosas y no infecciosas; paniculitis; los linfomas cutáneos, cáncer cutáneo no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijas medicamentosas;
- 25
5. ojos: blefaritis, conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis vernal y alérgica perenne; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmune; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis, infecciones incluyendo virales, micóticas y bacterianas;
- 30
6. tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, la enfermedad de Crohn, colitis incluyendo la colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos fuera del intestino (por ejemplo, la migraña, rinitis o eczema);
- 35
7. abdominal: hepatitis, incluyendo la autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica;
- 40
8. genitourinario: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo la cistitis aguda y crónica (intersticial) y la úlcera de Hunner; uretritis agudas y crónicas, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto en hombres como en mujeres);
- 45
9. rechazo al injerto: agudo y crónico después, por ejemplo, del trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, la piel o la córnea o después de la transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto contra

huésped;

5 10. CNS: la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales incluyendo la CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis, arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico), incluyendo el dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia del trigémino, dolor facial atípico, dolor de huesos articulares, dolor derivados de cáncer e invasión del tumor, los síndromes de dolor neuropático incluyendo el diabético, postherpético, y neuropatías asociadas a VIH; neurosarcooidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;

10 11. otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyendo la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, trombocitopenia púrpura idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolípido;

12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la lepra, el síndrome de Sezary, y los síndromes paraneoplásicos;

15 13. cardiovascular: arteriosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías autoinmunes e inflamatorias incluyendo sarcoidosis miocárdica; lesiones de reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis incluyendo la infecciosa (por ejemplo sifilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximal y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo la trombosis venosa profunda y las complicaciones de las venas varicosas;

20 14. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo el de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y tumores malignos que afectan la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, como el linfoma de Hodgkin y linfoma de no-Hodgkin; incluyendo la prevención y el tratamiento de la enfermedad metastásica y recidivas tumorales, y los síndromes paraneoplásicos; o,

25 15. tracto gastrointestinal: Enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno del intestino irritable, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos fuera del intestino, por ejemplo, la migraña, rinitis y eczema;

en un mamífero (por ejemplo el hombre).

30 En un aspecto adicional la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o por polvo, particularmente asma crónica o empedernida (por ejemplo asma tardía o hiper-respuesta de las vías respiratorias)}; o COPD.

En aún un aspecto adicional un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil en el tratamiento de la COPD.

35 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o por polvo, particularmente asma crónica o empedernida (por ejemplo asma tardía o hiper-respuesta de las vías respiratorias)}; o COPD.

40 Para usar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento terapéutico de un mamífero, tal como el hombre, dicho ingrediente es normalmente formulado de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. Por lo tanto en otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (ingrediente activo), y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

45 En un aspecto adicional la presente invención proporciona un proceso para la preparación de dicha composición el cual comprende mezclar el ingrediente activo con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En dependencia del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá, por ejemplo, de 0.05 a 99 %p (por ciento por peso), tal como de 0.05 a 80 %p, por ejemplo de 0.10 a 70 %p, tal como de 0.10 a 50 %p, de ingrediente activo, todos los porcentajes por peso estando basados en la composición total.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas de manera estándar para la

5 enfermedad o afección que se desea tratar, por ejemplo por administración tópica (tal como al pulmón y/o las vías respiratorias o a la piel), inhalación, oral, rectal o parenteral. Para estos propósitos los compuestos de esta invención pueden ser formulados por medios conocidos en el arte. Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una adecuada para la administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo una tableta o cápsula que contiene entre 0.1 mg y 1 g de ingrediente activo.

Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis de 0.001 mgkg^{-1} a 100 mgkg^{-1} , por ejemplo en el rango de 0.1 mgkg^{-1} a 20 mgkg^{-1} , del ingrediente activo administrado, por ejemplo, 1 a 4 veces al día.

10 La invención se relaciona además con una terapia de combinación donde un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, es administrada concurrentemente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas.

15 En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tal como (pero no restringido a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), soriasis, y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden ser combinados con los agentes enumerados a continuación.

20 Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (en lo adelante NSAID) incluyendo inhibidores no selectivos de ciclooxigenasa COX-1 / COX-2 si se aplican de manera tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tal como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores COX-2 selectivos (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico que inhiben la ciclooxigenasa (CINOD); glucocorticoesteroides (si son administrados por rutas tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intraarticular); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranofin u otras preparaciones de oro parenterales u orales; analgésicos; diacerein; terapias intraarticulares tales como los derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tal como glucosamina.

25

30 La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de la citoquina, (incluyendo agentes que actúan en las vías de señalización de la citoquina tales como los moduladores del sistema SOCS) incluyendo los interferones alfa, beta, y gamma; factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1); interleuquinas (IL) incluyendo IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de la interleuquina tal como anakinra; inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tales como los anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y antagonistas del receptor TNF incluyendo moléculas de inmunoglobulina (tal como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tal como pentoxifilina.

35 Además la invención se relaciona con una combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un anticuerpo monoclonal dirigido a los Linfocitos B (tales como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y Linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

40 La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un modulador de la función del receptor de la quimoquina tales como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

45 La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de la metaloproteasa de la matriz (MMP), es decir, las estromelisin, las colagenasas, y las gelatinasas, así como la agrecanasa; por ejemplo colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisin-1 (MMP-3), estromelisin-2 (MMP-10), y estromelisin-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tal como la doxiciclina.

50 La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la biosíntesis del leucotrieno, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tales como; zileuton; ABT-761; fenleutón; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; un N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-tert-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto piridinil-sustituido 2-cianoftaleno tal como L-739,010; un compuesto 2-cianoquinolina tal como L-

746,530; o un compuesto de indol o quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

5 La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antagonista del receptor para los leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄ seleccionados del grupo que consiste de fenotiazin-3-i1s tal como L-651,392; compuestos amidino tal como CGS-25019c; benzoxalaminas tal como ontazolast; bencenocarboximidamidas tal como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

10 La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantamina incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de la isoenzima PDE incluyendo un inhibidor de la PDE₄, un inhibidor de la isoforma PDE_{4D}, o un inhibidor de PDE₅.

15 La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antagonista del receptor de la histamina tipo 1 tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicada de manera oral, tópica o parenteral.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de la bomba de protones (tales como omeprazol) o un antagonista del receptor de la histamina gastroprotectiva tipo 2.

20 La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antagonista del receptor de la histamina tipo 4.

25 La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor alfa-1/alfa-2, tales como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidroclicloruro de nafazolina, hidroclicloruro de oximetazolina, hidroclicloruro de tetrahidrozolina, hidroclicloruro de xilometazolina, hidroclicloruro de tramazolina o hidroclicloruro de etilnorepinefrina.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anticolinérgico incluyendo un antagonista del receptor muscarínico (M₁, M₂, y M₃) tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

30 La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agonista del adrenoceptor beta (incluyendo los subtipos de receptor beta 1-4) tales como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, pirbuterol, o indacaterol o un enantiómero quiral del mismo.

35 La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cromona, tales como cromoglicato de sodio o nedocromil sodio.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tales como flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona o ciclesonida.

40 La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente que modula un receptor de la hormona nuclear tal como PPAR.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

45 La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiinflamatorio aplicado de manera tópica o sistémica, tal como talidomida o un derivado del mismo, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridinas tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tal como las tiopurinas, y corticosteroides tal como budesonida.

5 La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de la penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tales como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido tales como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido tales como nevirapina o efavirenz.

15 La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente cardiovascular tales como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del adrenoceptor beta, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina-2; un agente de reducción de lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células de la sangre tal como pentoxifilina; trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

20 La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente del CNS tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco contra el Parkinson (tales como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor MAOB tales como selegina y rasagilina, un inhibidor comP tal como tasmar, un inhibidor A-2, un inhibidor de reabsorción de la dopamina, un antagonista NMDA, un agonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un inhibidor de la óxido sintasa nítrica neuronal), o un fármaco contra el Alzheimer tales como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de la COX-2, propentofilina o metrifonato.

25 La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico que actúa de manera central o periférica (por ejemplo un opioide o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoina, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes antidepresivos, paracetamol, o un agente antiinflamatorio no esteroide.

30 La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente anestésico local aplicado de manera parenteral o tópica (incluyendo inhalado) tal como lignocaina o un derivado del mismo.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede ser usado en combinación con un agente contra la osteoporosis incluyendo un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

35 La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación plaquetario (PAF); (iii) inhibidor de la enzima de conversión de la interleuquina (ICE); (iv) inhibidor IMPDH; (v) inhibidores de la molécula de adhesión incluyendo el antagonista VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de la quinasa tal como un inhibidor de la tirosina quinasa (tales como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o Imatinib mesilato), una serina / treonina quinasa (tal como un inhibidor de una quinasa MAP tales como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de la glucosa-6 fosfato dehidrogenasa; (ix) antagonista del receptor de kinina-B.sub1. o B.sub2.; (x) agente anti-gota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfpirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento fibroblástico por ejemplo factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de la colonia de macrófago granulocito (GM-CSF); (xviii) crema capsaicina; (xix) antagonista del receptor de la taquiquina NK.sub1. o NK.sub3. tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de la elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima de conversión TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la sintasa óxido nítrico inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células TH2, (tal como un antagonista CRTH2); (xxiv) inhibidor de p38; (xxv) agente modulador de la función de los receptores similares a Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de los receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFκB, API, o STATS; o (xxviii) un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide (GR-receptor).

55 En una realización adicional la presente invención proporciona un producto farmacéutico que comprende, en

combinación, un primer ingrediente activo el cual es un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describió aquí anteriormente, y al menos un ingrediente activo adicional seleccionado de:–

- un agonista del adrenoceptor β_2 ;
- 5
- un modulador de la función del receptor de la quimoquina;
 - un inhibidor de la función de la quinasa;
 - un inhibidor de la proteasa;
 - un agonista del receptor glucocorticoide esteroide,
 - un agente anticolinérgico, y
- 10
- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide.

El producto farmacéutico de acuerdo con esta realización puede ser, por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende el primer y otros ingredientes activos en mezcla. Como alternativa, los productos farmacéuticos pueden, por ejemplo, comprender el primer y otros ingredientes activos en preparaciones farmacéuticas separadas adecuadas para la administración simultánea, secuencial o separada a un paciente en necesidad del mismo.

- 15
- El producto farmacéutico de esta realización es de particular uso en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma, COPD o rinitis.

Los ejemplos de un agonista del adrenoceptor β_2 que puede ser usado en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol (por ejemplo como sulfato), formoterol (por ejemplo como fumarato), salmeterol (por ejemplo como xinafoato), terbutalina, orciprenalina, bitolterol (por ejemplo como mesilato), pirbuterol o indacaterol. El agonista del adrenoceptor β_2 de esta realización pueden ser agonistas β_2 de larga acción, por ejemplo salmeterol (por ejemplo como xinafoato), formoterol (por ejemplo como fumarato), bambuterol (por ejemplo como hidrocloreuro), carmoterol (TA 2005, químicamente identificado como 2(1H)-Quinolona, 8-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxi-fenil)-1-metiletil]-amino]etil]-monohidrocloreuro, [R-(R*,R*)] también identificado por el Número de Registro del Chemical Abstract Service 137888-11-0 y divulgado en la Patente U.S. No 4,579,854), indacaterol (CAS no 312753-06-3; QAB-149), derivados de formanilida por ejemplo 3-(4-[[6-((2R)-2-[3-(formilamino)-4-hidroxifenil]-2-hidroxi)etil]amino)hexil]oxi)-butil)-bencenosulfonamida como es divulgado en WO 2002/76933, derivados de bencenosulfonamida por ejemplo 3-(4-[[6-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroxi-metil)fenil]etil]amino)-hexil]oxi)butil)bencenosulfonamida como es divulgado en WO 2002/88167, agonistas del receptor de aril anilina como es divulgado en WO 2003/042164 y WO 2005/025555, derivados de indol como es divulgado en WO 2004/032921 y US 2005/222144, y compuestos GSK 159797, GSK 159802, GSK 597901, GSK 642444 y GSK 678007.

20

25

30

Los ejemplos de un modulador de la función del receptor de la quimoquina que pueden ser usados en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un antagonista del receptor CCR1.

- 35
- Los ejemplos de un inhibidor de la función de la quinasa que pueden ser usados en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de quinasa p38 y un inhibidor IKK.

Los ejemplos de un inhibidor de la proteasa que pueden ser usados en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen un inhibidor de la neutrófilo elastasa o un inhibidor de MMP12.

Los ejemplos de un agonista del receptor glucocorticoide esteroide que pueden ser usados en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen budesonida, fluticasona (por ejemplo como propionato éster), mometasona (por ejemplo como furoato éster), beclometasona (por ejemplo como 17-propionato o 17,21-dipropionato ésteres), ciclesonida, loteprednol (como por ejemplo etabonato), etiprednol (como por ejemplo dicloacetato), triamcinolona (por ejemplo como acetonida), flunisolida, zoticasona, flumoxonida, rofleponida, butixocort (por ejemplo como propionato éster), prednisolona, prednisona, tipredano, ésteres esteroides por ejemplo 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -ácido carbotiótico S-fluorometil éster, 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-17 α -propioniloxi-androsta-1,4-dieno-17 β -ácido carbotiótico S-(2-oxo-tetrahydro-furan-3S-il) éster y 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hidroxi-16 α -metil-17 α -

40

45

[(4-metil-1,3-tiazol-5-carbonil)oxi]-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17 β -ácido carbotiótico S-fluorometil éster, ésteres esteroideos de acuerdo a DE 4129535, esteroideos de acuerdo a WO 2002/00679, WO 2005/041980, o esteroideos GSK 870086, GSK 685698 y GSK 799943.

5 Los ejemplos de un agente anticolinérgico que pueden ser usados en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen por ejemplo un antagonista del receptor muscarínico (por ejemplo un antagonista M1, M2 o M3, tal como un antagonista M3) por ejemplo ipratropio (por ejemplo como bromuro), tiotropio (por ejemplo como bromuro), oxitropio (por ejemplo como bromuro), tolterodina, pirenzepina, telenzepina, glicopirronio bromuro (tal como R,R-glicopirronio bromuro o una mezcla de R,S- y S,R-glicopirronio bromuro); mepensolato (por ejemplo como bromuro), un derivado de quinuclidina tal como 3(R)-(2-hidroxi-2,2-ditien-2-ilacetoxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano bromuro como es divulgado en US 2003/0055080, derivados de quinuclidina como es divulgado en WO 2003/087096 y WO 2005/115467 y DE 10050995; o GSK 656398 o GSK 961081.

Los ejemplos de un modulador de un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide que pueden ser usados en el producto farmacéutico de acuerdo con esta realización incluyen aquellos descritos en WO 2006/046916.

15 Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también pueden ser usados en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo los agentes adecuados incluyen:

(i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de los mismos, como es usado en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracil o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimetabólico (por ejemplo un alcaloide vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);

(ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador hacia abajo del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista LHRH o agonista LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa tal como finasteride;

(iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo un inhibidor de la metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador de plasminógeno uroquinasa);

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erb b2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erb b1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o un inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab, un compuesto divulgado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que trabaja por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ o una angioestatina);

(vi) un agente perjudicial vascular tal como combrestatina A4, o un compuesto divulgado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) un agente usado en terapias antisentido, por ejemplo uno dirigido a uno de los objetivos enumerados anteriormente, tal como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

50 (viii) un agente usado en una aproximación de terapia génica, por ejemplo aproximaciones para reemplazar genes aberrantes tal como p53 aberrante o aproximaciones BRCA1 o BRCA2, GDEPT aberrantes (terapia con

profármacos enzimáticos dirigido al gen) tales como aquellas que usan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y aproximaciones para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tal como la terapia génica resistente a múltiples fármacos; o,

5 (ix) un agente usado en una aproximación inmunoterapéutica, por ejemplo aproximaciones ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como transfección con citoquinas tal como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor de estimulación de la colonia de macrófago granulocito, aproximaciones para disminuir la anergia de células T, aproximaciones usando células inmunes transfectadas tal como células dendríticas transfectadas con citoquina, aproximaciones usando líneas celulares de tumor transfectadas con citoquina y aproximaciones usando anticuerpos anti-idiotípicos.

10 La invención será ilustrada ahora por los siguientes Ejemplos no limitativos en los cuales, a menos que se declare lo contrario:

15 (i) cuando son dados, el dato $^1\text{H NMR}$ es citado y está en forma de valores delta para protones de diagnóstico mayores, dados en partes por millón (ppm) en relación al tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado a 300 MHz ó 400 MHz usando perdeuterio DMSO- D_6 (CD_3SOCD_3) o CDCl_3 como el solvente a menos que se declare lo contrario;

20 (ii) los espectros de masa (MS) fueron corridos con una energía del electrón de 70 voltios por electrones en el modo de ionización química (CI) usando una sonda de exposición directa. Cuando se indique, la ionización fue efectuada por ionización por electrospray (ES), o ionización química a presión atmosférica (APCI), o ionización multimodo, una combinación de ionización ES y APCI. Cuando los valores para m/z son dados, generalmente solo los iones que indican la masa principal son reportados, y los iones de masa citados son los iones de masa positivos o negativos: $[\text{M}]^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ o $[\text{M}-\text{H}]^-$;

(iii) Los ejemplos y métodos de los compuestos del título y del sub-título fueron nombrados usando Struct=Name 9.0.7 de CambridgeSoft Corporation.

25 (iv) A menos que se declare lo contrario, la HPLC de fase inversa fue conducida usando una columna de sílice de fase inversa SymmetryTM, o XterraTM, SunfireTM, X-bridgeTM, todas disponibles de Waters Corp.

(v) Todos los ejemplos del título fueron aislados como sales de ácido mono- o bis-trifluoro acético después de la HPLC a menos que se declare lo contrario

(v) las siguientes abreviaturas son usadas:

DMF	N,N-Dimetilformamida
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
DCM	Diclorometano
TA	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoro acético
BOC	tert-butoxicarbonil
HPLC	Cromatografía líquida a alta presión
D	Día(s)

(continuación)

H	Hora(s)
Min	Minuto(s)
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc	Etil acetato
EDCI	N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreuro
HOBt	1-hidroxi-benzotriazol hidrato

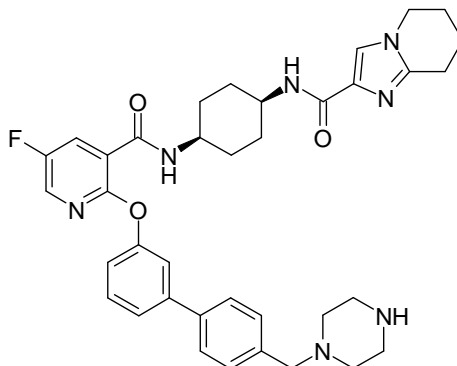
(vi) Columnas Gemini son disponibles de Phenomenex (<http://www.phenomenex.com>)

5 Los materiales de partida para los Ejemplos a continuación son comercialmente disponibles o rápidamente preparados por métodos estándares a partir de materiales de partida conocidos

Los ejemplos 9, 10, 11, 12, 21, 22, 23, 26, 30, 43, 44, 47, 50, 51, 52, 53, 73, 79, 105, 110, 115, 116, 128, 136, 152, 158, 159, 161 y 164 no forman parte de la presente invención pero se conservan a modo de referencia únicamente.

Ejemplo 1

10 **N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida**



Paso (a) tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

15 Una mezcla de ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (4.5 g, 25.63 mmol), carbonato de cesio (16.70 g, 51.27 mmol) y 3-yodofenol (5.64 g, 25.63 mmol) en un solvente de DMF (50 mL) fue calentada a 60°C durante 48 h. La mezcla fue vertida en agua (200 mL) y el producto extraído en EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio. La filtración y la evaporación dieron una espuma marrón (7.5 g). Este sólido fue disuelto en DMF (50 mL) y a la solución fue añadido DIPEA (13.43 mL, 76.90 mmol) seguido por HATU (9.75 g, 25.63 mmol) y la mezcla fue agitada a TA durante 10 min. A esta solución fue añadido tert-butil (1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamato (5.49 g, 25.63 mmol) y la mezcla fue agitada toda la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua y el producto recogido por filtración y secado al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido beige pálido. Rendimiento: 4.1 g

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (dd, J= 8.2, 3.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.65 (dt, J= 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J= 1.7 Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 6H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[M+H]⁺ – tBu =500 (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida

5 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (2 g, 3.60 mmol) en DCM (10 mL) fue añadido TFA (5.55 mL, 72.02 mmol) y la mezcla fue agitada a TA durante 1 h. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo tomado en agua y el pH ajustado a 10 por la adición de amoniacu acuoso 0.88. El sólido resultante fue recogido por filtración y secado al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 1.3 g

[M+H]⁺ =456 (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

10 A una solución de ácido 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (0.183 g, 1.10 mmol) en DMF seco (10 mL) fue añadido DIPEA (0.575 mL, 3.29 mmol) seguido por HATU (0.418 g, 1.10 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 10 min. a TA. A esta mezcla fue añadida la N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida (0.5 g, 1.10 mmol) y la mezcla fue agitada toda la noche, vertida en agua y el producto crudo recogido por filtración, secado al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0.354 g

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, J= 8.0, 3.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.64 (dt, J= 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.08 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 3.98 (t, J= 8.6 Hz, 3H), 2.85 (q, J= 6.2 Hz, 2H), 2.05 – 1.73 (m, 11H).

[M+H]⁺ =604 (MultiModo+)

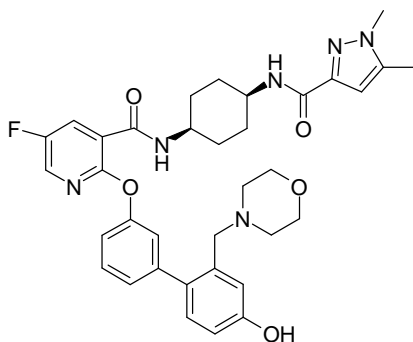
Paso (d) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

20 Una mezcla de diacetoxipaladio (8 mg, 0.04 mmol) y diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (30 mg, 0.07 mmol) fue agitada durante 10 min. en un solvente de acetonitrilo seco (7 mL). A esta mezcla fue añadido consecutivamente :- una solución de carbonato de potasio (151 mg, 1.09 mmol) en agua (15 mL), seguido por N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (220 mg, 0.36 mmol) y finalmente ácido 4-((4-(tert-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)fenilborónico (122 mg, 0.36 mmol). La mezcla resultante fue agitada y calentada a 70 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la TA. La capa orgánica fue extraída con EtOAc y lavada bien con agua. Los productos orgánicos fueron separados y evaporados hasta secarse. El residuo fue tomado en TFA (7 mL) y se dejó reposar durante 1 h. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Terra usando un gradiente 95-50% de TFA acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. Rendimiento:130 mg

30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.90 (s, 1H), 8.39 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 3.1 Hz, 2H), 8.06 – 7.94 (m, 2H), 7.70 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 7.56 – 7.43 (m, 4H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 4.06 (t, J= 10.6 Hz, 2H), 3.91 (d, J= 17.5 Hz, 4H), 3.23 (s, 4H), 2.88 (t, J= 6.1 Hz, 6H), 1.99 – 1.83 (m, 6H), 1.79 – 1.63 (m, 1H).

35 [M+H]⁺ =652 (MultiModo+)

Ejemplo 2**N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida**



Paso (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida

5 A una solución de ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (0.123 g, 0.88 mmol) en DMF seco (10 mL) fue añadido DIPEA (0.460 mL, 2.64 mmol) seguido por HATU (0.334 g, 0.88 mmol). La mezcla se dejó agitar durante 10 min. a TA. A esta mezcla fue añadido N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida (0.400g, 0.88 mmol) y la mezcla fue agitada toda la noche, vertida en agua y el producto crudo recogido por filtración, secado y usado en el paso (c) sin purificación.

[M+H]⁺ =577 (MultiModo+)

10 Paso (b) Ácido 4-hidroxi-2-(morfolinometil)fenilborónico

Morfolina (1.19 mL, 13.7 mmol) fue añadida a una solución de 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (2.5 g, 12.4 mmol) en DCM (20 mL) y agitada durante 20 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (2.90 g, 13.7 mmol) fue añadido y agitado durante 2h. La reacción fue apagada con metanol y agitada durante 1 h. La solución fue concentrada al vacío, disuelta en metanol y cargada en una columna SCX (50g), purgando con metanol. Eluir con amoníaco metanólico y la concentración del eluyente dieron el 4-bromo-3-(morfolinometil)fenol (3 g, 11.02 mmol), el cual fue disuelto en THF (60 mL) enfriado hasta -78 °C y tert-butillitio (19.45 mL, 33.07 mmol) (1.7M) fue añadido en forma de gotas. La mezcla de reacción fue agitada durante 10 min. y luego calentada hasta 0 °C durante 15 min. La reacción fue luego enfriada hasta -78 °C y triisopropil borato (7.63 mL, 33.07 mmol) fue añadido. La reacción fue calentada hasta la TA y agitada durante 1hr. Hidróxido de amonio acuoso saturado fue añadido y la reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (200 mL), las fases fueron separadas, la acuosa fue adicionalmente extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera saturada (200 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 2.45 g

MS: [M+H]⁺ =238 (MultiModo+)

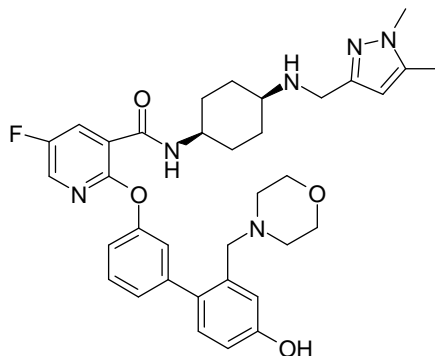
25 Paso (c) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

30 A una solución de diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (28 mg, 0.07 mmol) en acetonitrilo (15.00 mL) fue añadido acetato de paladio (II) (8 mg, 0.03 mmol) y la mezcla fue agitada durante 10 min. a TA. A esta solución fue añadida una solución de carbonato de potasio (144 mg, 1.04 mmol) en agua (5 mL) seguido por N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida (200 mg, 0.35 mmol) y ácido 4-hidroxi-2-(morfolinometil)fenilborónico (82 mg, 0.35 mmol). La mezcla fue luego calentada a 70 °C durante 3 h. La mezcla fue vertida en agua, extraída en EtOAc, y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Terra usando un gradiente 95-5% de amoníaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. Rendimiento: 21 mg

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.33 – 8.23 (m, 2H), 8.07 – 8.00 (m, 1H), 7.43 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 4H), 7.06 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.72 (d, J= 1.2 Hz, 4H), 3.49 – 3.22 (m, 4H), 2.24 (d, J= 12.9 Hz, 8H), 1.78 – 1.56 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺ =643 (MultiModo+)

Ejemplo 3

N-((1s,4s)-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metilamino)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-ilo)nicotinamida trifluoroacetato

5 **Paso (a) tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-ilo)nicotinamido)ciclohexilcarbamato**

A una solución de diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0.177 g, 0.43 mmol) en acetonitrilo (60.0 mL) fue añadido acetato de paladio (II) (0.049 g, 0.22 mmol) y la mezcla fue agitada durante 10 min. a TA. A esta solución fue añadida una solución de carbonato de potasio (0.896 g, 6.48 mmol) en agua (20 mL) seguido por tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (1.2 g) (del ejemplo 1 paso a) y ácido 4-hidroxi-2-(morfolinometil)fenilborónico (0.512 g, 2.16 mmol) (del ejemplo 2 paso b). La mezcla fue luego calentada a 70 °C durante 3 h. La mezcla fue vertida en agua, extraída en EtOAc y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Terra usando un gradiente 95-5% de amoniaco acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón. Rendimiento: 490 mg

MS: $[M+H]^+$ = 621 (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-ilo)nicotinamida dihidrocloruro

20 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-ilo)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (478 mg, 0.77 mmol) en DCM (3 mL) fue añadido TFA (3 mL, 38.94 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue evaporada hasta secarse y HCl etereal añadido. La mezcla fue evaporada hasta secarse y luego el proceso repetido dos veces más para convertir el compuesto a la sal de HCl. Esto dio un polvo beige y fue usado sin purificación adicional en el paso (c). Rendimiento: 550 mg

MS: $[M+H]^+$ = 521 (MultiModo +)

25 **Paso (c) N-((1s,4s)-4-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metilamino)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-ilo)nicotinamida trifluoroacetato**

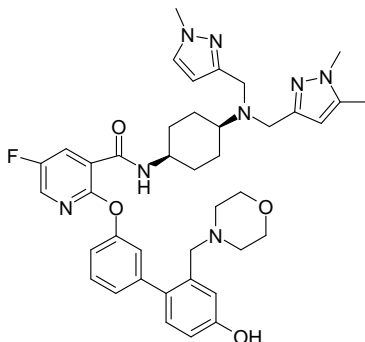
A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-ilo)nicotinamida, 2HCl (100 mg, 0.17 mmol) en DCM (3 mL) fue añadida trietilamina (0.047 mL, 0.34 mmol), 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbaldehído (21 mg, 0.17 mmol) y luego ácido acético (9.65 µL, 0.17 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 50 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (71.4 mg, 0.34 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada durante 3 h. La mezcla fue añadida a metanol/agua y luego purificada usando HPLC preparativa de fase inversa (eluente = TFA(ac)/MeCN, Columna Xbridge), las fracciones apropiadas fueron combinadas y concentradas *al vacío* para dar un aceite. Después de la trituración con éter esto dio un sólido blanco el cual fue filtrado y secado toda la noche a 40 °C para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 52 mg

35 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 4H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.77 – 3.73 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.16 – 3.07 (m, 3H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.05 – 1.89 (m, 6H), 1.75 – 1.66 (m, 2H).

MS: $[M+H]^+ = 629$ (MultiModo +).

Ejemplo 4

N-((1s,4s)-4-(bis((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)amino)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida trifluoroacetato



5

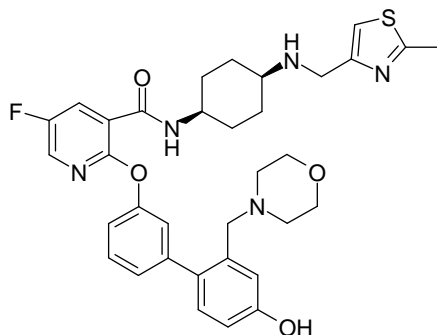
A una solución/suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida, 2HCl (250 mg, 0.42 mmol) en DCM (10 mL) fue añadido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbaldehído (105 mg, 0.84 mmol), trietilamina (0.059 mL, 0.42 mmol) y luego ácido acético (0.024 mL, 0.42 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 10 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (89 mg, 0.42 mmol) fuera añadido y la mezcla se dejó agitar a TA durante 2 h. La mezcla fue concentrada *al vacío* y luego disuelta en etilacetato y lavada con NaHCO₃ saturado (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar un residuo. Este fue disuelto en metanol y purificado por HPLC preparativa de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN) las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un aceite el cual después de la trituración con éter fue filtrado y secado toda la noche a 40 °C al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 120 mg

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 2H), 7.45 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J= 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J= 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J= 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.38 – 4.34 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.81 (s, 4H), 3.72 (s, 6H), 3.16 – 3.06 (m, 3H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.27 – 2.20 (m, 8H), 2.15 – 2.06 (m, 5H), 1.64 – 1.55 (m, 2H).

$[M+H]^+ = 737$ (MultiModo +) (calc=737.3173)

20 Ejemplo 5

5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-((2-metiltiazol-4-il)metilamino)ciclohexil)nicotinamida



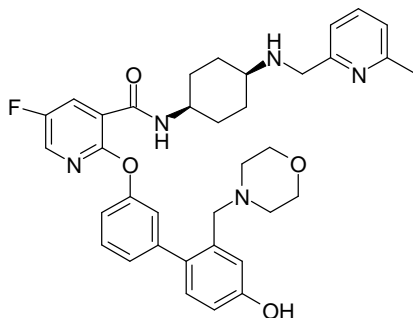
25 A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida, bis-trifluoroacetato (150 mg, 0.20 mmol) en DCM (5mL) fue añadida trietilamina (0.056 mL, 0.40 mmol). Después de 5 min 2-metil-1,3-tiazol-4-carbaldehído (25.5 mg, 0.20 mmol) y ácido acético (0.011 mL, 0.20 mmol) fueron añadidos. La mezcla fue agitada a TA durante 30 min antes que triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0.40 mmol) fuera añadido y la mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue evaporada y el residuo disuelto en metanol y purificado por HPLC prep de fase inversa (eluyente = NH₃(ac)/MeCN). Las fracciones apropiadas fueron

combinadas y evaporadas para dar un aceite. Este fue disuelto en el mínimo de acetonitrilo y luego precipitado usando agua. Esta suspensión fue luego evaporada y el sólido secado toda la noche a 40 °C al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 32 mg

MS: $[M+H]^+ = 632.2$ (calc=632.2707) (MultiModo+)

5 Ejemplo 6

5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-((6-metilpiridin-2-il)metilamino)ciclohexil)nicotinamida



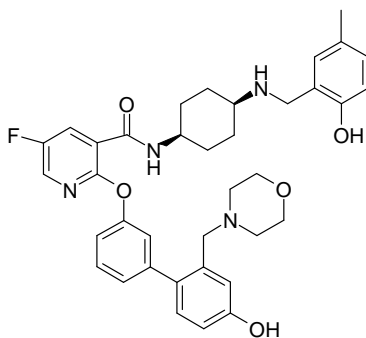
A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida, bis-trifluoroacetato (150 mg, 0.20 mmol) en DCM (5mL) fue añadida trietilamina (0.056 mL, 0.40 mmol). Después de 5 min. 6-metilpiridina-2-carboxaldehído (24.27 mg, 0.20 mmol) y ácido acético (0.011 mL, 0.20 mmol) fueron añadidos. La mezcla fue agitada a TA durante 30 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0.40 mmol) fuera añadido y la mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue evaporada y el residuo disuelto en metanol y purificado por HPLC prep de fase inversa (eluyente = $NH_3(ac)/MeCN$). Las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un aceite. Este fue disuelto en el mínimo de acetonitrilo y luego precipitado usando agua. La suspensión fue luego evaporada y el sólido secado toda la noche a 40 °C al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 31 mg

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.11 – 8.03 (m, 2H), 7.46 (dt, J= 33.3, 7.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J= 11.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.63 (d, J= 6.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.54 (s, 4H), 3.32 (s, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.31 (s, 4H), 1.91 – 1.55 (m, 8H).

MS: $[M+H]^+ = 626.2$ (calc=626.3142) (MultiModo+)

Ejemplo 7

5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-(2-hidroxi-5-metilbencilamino)ciclohexil)nicotinamida



A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida, bis-trifluoroacetato (150 mg, 0.20 mmol) en DCM (5mL) fue añadida trietilamina (0.056 mL, 0.40 mmol). Después de 5 min 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (27.3 mg, 0.20 mmol) y ácido acético (0.011 mL, 0.20 mmol) fueron añadidos. La mezcla fue agitada a TA durante 30 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (85

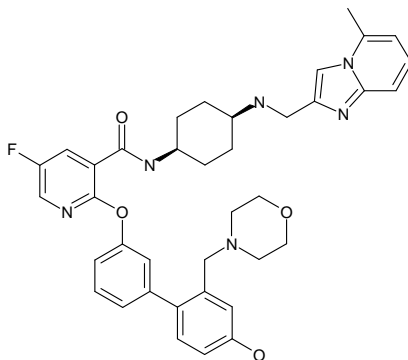
5 mg, 0.40 mmol) fuera añadido y la mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue evaporada y el residuo disuelto en metanol y purificado por HPLC prep de fase inversa (eluyente = NH₃(ac)/MeCN). Las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un aceite. Este fue disuelto en el mínimo de acetonitrilo y luego precipitado por la adición de agua. La suspensión fue evaporada y el sólido secado toda la noche a 40 °C al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 22 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 2H), 7.47 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 7.00 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 6.78 – 6.73 (m, 2H), 6.67 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.23 – 4.17 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.57 (t, J= 4.2 Hz, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.72 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 2.34 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.86 – 1.74 (m, 6H), 1.53 – 1.44 (m, 2H).

10 MS: [M+H]⁺=641.2 (calc=641.3139) (MultiModo+)

Ejemplo 8

5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-((5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilamino)ciclohexil)nicotinamida



15 A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida, bis-trifluoroacetato (150 mg, 0.20 mmol) en DCM (5mL) fue añadida trietilamina (0.056 mL, 0.40 mmol). Después de 5 min. 5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carbaldehído (32.1 mg, 0.20 mmol) y ácido acético (0.011 mL, 0.20 mmol) fueron añadidos. La mezcla fue agitada a TA durante 30 min antes que triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0.40 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue evaporada y el residuo disuelto en metanol y purificado por HPLC prep de fase inversa (eluyente = NH₃(ac)/MeCN). Las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un aceite. Este fue disuelto en el mínimo de acetonitrilo y luego precipitado usando agua. Esta suspensión fue luego evaporada y el sólido secado toda la noche a 40 °C al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 62 mg

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, J= 8.8, 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.66 – 6.59 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.54 – 3.46 (m, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.32 – 2.24 (m, 4H), 1.88 – 1.69 (m, 6H), 1.62 – 1.52 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=665.3 (calc=665.3251) (MultiModo+)

30 **Paso (b) tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(2'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato**

35 Acetato de paladio (II) (0.092 g, 0.41 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (S-Fos) (0.336 g, 0.82 mmol) fueron agitados en acetonitrilo (20 mL) durante 15 min., luego una solución de carbonato de potasio (4.24 g, 30.68 mmol) en agua (40 mL) fue añadida, seguido por 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (2.467 g, 12.27 mmol) y una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (5.68 g, 10.23 mmol) en acetonitrilo (27 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 70 °C durante 8 h y luego se dejó reposar toda la noche. El acetonitrilo fue evaporado y EtOAc añadido al residuo acuoso. Las capas fueron separadas y el material acuoso extraído con EtOAc (x 8). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y filtrada para eliminar el agente de secado, dejando una suspensión fina. Los volátiles fueron evaporados y la goma resultante parcialmente disuelta en acetona. La suspensión fue filtrada para proporcionar una muestra del

compuesto del subtítulo (3.646 g) como un polvo blanco hueso. El filtrado fue adsorbido en 22 g de sílice y purificado por cromatografía flash en sílice (Combi-Flash Companion, Columna Biotage SNAP 100 g), gradiente de elución 20 a 60% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar una muestra adicional del compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (0.797 g). Rendimiento: 4.443 g

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 10.07 (br s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.26 – 8.25 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 3H), 7.15 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.61 – 6.59 (m, 1H), 3.89 – 3.85 (m, 1H), 3.38 – 3.34 (m, 1H), 1.74 – 1.53 (m, 8H), 1.36 (s, 9H).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^- = 548$ (MultiModo+)

10 **Paso (c) tert-butil (1s,4s)-4-(2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato**

- 15 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(2'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (1.2 g, 2.18 mmol) en DCM (10 mL) fue añadido solución de dimetilamina 2M en THF (5.46 mL, 10.92 mmol) y ácido acético (0.125 mL, 2.18 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 10 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (0.926 g, 4.37 mmol) fuera añadido y la mezcla fue agitada durante 1 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con solución de NaHCO_3 saturado (ac) (x2), secada (MgSO_4) y evaporada para dar el compuesto del subtítulo como una espuma. Rendimiento: 1.2g

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 579$ (MultiModo+)

20 **Paso (d) N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida bis hidrocloreto**

- 25 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato (1.2 g, 2.07 mmol) en DCM (10 mL) fue añadido TFA (10 mL, 129.80 mmol). La mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue evaporada hasta secarse para dar una espuma. La espuma fue luego disuelta en DCM y HCl etereal añadido (10mL de HCl 2M en éter). La suspensión resultante fue evaporada hasta secarse y el proceso repetido dos veces más para dar un sólido el cual fue triturado con éter, aislado por filtración y secado toda la noche a 40 °C al vacío para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 850 mg

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479$ (MultiModo+)

30 **Paso (e) N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metilazol-4-carboxamida trifluoroacetato**

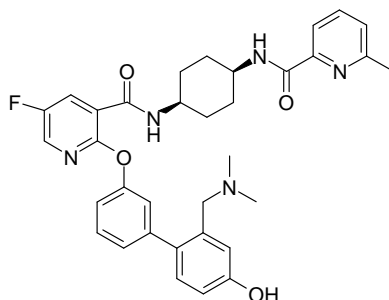
- 35 A una solución de ácido 2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico (38.9 mg, 0.27 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fue añadido DIPEA (0.095 mL, 0.54 mmol) y HATU (103 mg, 0.27 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 10 min. antes que una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida, 2HCl (150 mg, 0.27 mmol) en MeCN (5mL) con 2eq de DIPEA fuera añadida y la mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA (ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un aceite. Después de la trituración con éter el aceite dio el compuesto del título como un sólido incoloro el cual fue secado. Rendimiento: 105 mg

- 40 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 – 4.21 (m, 3H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.58 (s, 6H), 1.97 – 1.83 (m, 6H), 1.71 – 1.62 (m, 2H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 604.2$ (calc=604.2394) (MultiModo+)

Ejemplo 10

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6-metilpicolinamida



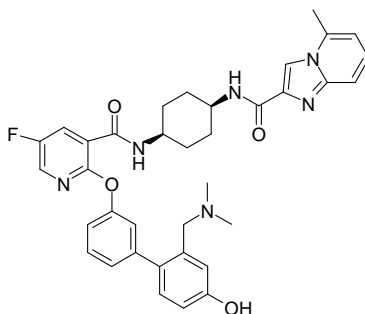
5 A una solución de ácido 6-metilpicolínico (37.3 mg, 0.27 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fue añadido DIPEA (0.095 mL, 0.54 mmol) y HATU (103 mg, 0.27 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 10 min. antes que una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(2'-(dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida, 2HCl (150 mg, 0.27 mmol) en MeCN (5mL) con 2eq de DIPEA fuera añadida y la mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA (ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un aceite. Después de la trituración con éter el aceite dio el compuesto del título como un sólido incoloro el cual fue secado. Rendimiento: 83 mg

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (dd, $J= 8.2, 3.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J= 7.4$ Hz, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 2H), 7.95 (d, $J= 7.7$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J= 7.7$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J= 7.8$ Hz, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.21 (dd, $J= 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J= 8.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J= 7.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J= 1.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J= 8.2$ Hz, 1H), 4.28 – 4.25 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.07 – 4.02 (m, 1H), 2.56 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 1.99 – 1.86 (m, 6H), 1.75 – 1.66 (m, 2H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=598.2$ (calc=598.2829) (MultiModo+)

Ejemplo 11

15 N-((1s,4s)-4-(2-(2'-(dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



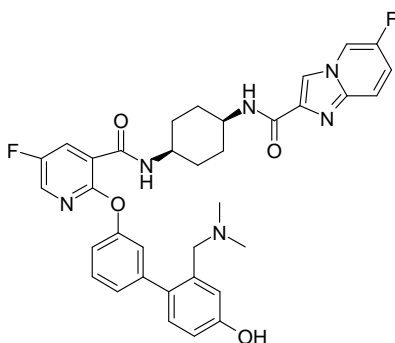
20 A una solución de ácido 5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (47.9 mg, 0.27 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fue añadido DIPEA (0.095 mL, 0.54 mmol) y HATU (103 mg, 0.27 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 10 min. antes que una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(2'-(dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida, 2HCl (150 mg, 0.27 mmol) en MeCN (5mL) con 2eq de DIPEA fuera añadida y la mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA (ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un aceite. Después de la trituración con éter el aceite dio el compuesto del título como un sólido incoloro el cual fue secado toda la noche al vacío a 40°C. Rendimiento: 32 mg

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1H), 8.25 (dd, $J= 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J= 3.1$ Hz, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 3H), 7.24 – 7.09 (m, 5H), 7.01 (d, $J= 6.2$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J= 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 1.94 – 1.79 (m, 8H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=651.2$ (calc=637.2938) (MultiModo+)

30 **Ejemplo 12**

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



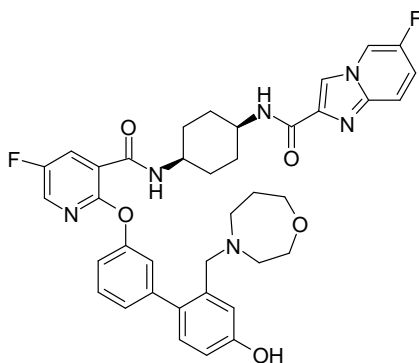
5 A una solución de ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico, HCl (58.9 mg, 0.27 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fue añadido DIPEA (0.142 mL, 0.82 mmol) y HATU (103 mg, 0.27 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 10 min. antes que una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida, 2HCl (150 mg, 0.27 mmol) en MeCN (5mL) con 2eq de DIPEA fuera añadida y la mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA (ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un aceite. Después de la trituración con éter el aceite dio el compuesto del título como un sólido incoloro el cual fue secado toda la noche al vacío a 40 °C. Rendimiento: 102 mg

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 8.25 (t, J= 2.7 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03 (d, J= 3.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J= 10.0, 4.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J= 9.9, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.14 – 7.09 (m, 3H), 6.86 (dd, J= 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.25 – 4.20 (m, 3H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 2.61 (s, 6H), 1.95 – 1.84 (m, 6H), 1.81 – 1.70 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=641.2 (calc=641.2688) (MultiModo+)

Ejemplo 13

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



20 **Paso (a) tert-butil (1s,4s)-4-(2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato**

25 Homomorfolina hidrocloreto (0.445 g, 3.23 mmol), sulfato de sodio anhidro (3.32 g, 23.35 mmol) y tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(2'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (1.281 g, 2.33 mmol) fueron suspendidos en DCM (15 mL). Ácido acético (0.14 mL, 2.45 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a TA durante 1 h antes que triacetoxiborohidruro de sodio (0.988 g, 4.66 mmol) fuera añadido. La mezcla fue agitada durante 1.5 h y luego diluida con DCM y lavada con agua, hidrógeno carbonato de sodio saturado, agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El material crudo fue disuelto en metanol y cargado en un cartucho SCX de 10g lavado previamente. El material neutral fue lavado completamente con metanol (100 mL). El producto fue eluido con amoniaco metanólico

1N (50 mL) y el solvente evaporado *al vacío* para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 0.92g

MS: $[M+H]^+ = 635$ (MultiModo+)

5 **Paso (b) 2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoronicotinamida**

tert-Butil (1s,4s)-4-(2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.92 g, 1.45 mmol) fue disuelto en DCM (3.5 mL) y enfriado en hielo. TFA (3.5 mL, 45.43 mmol) fue añadido lentamente y luego la mezcla de reacción fue agitada a TA durante 3 h. Los volátiles fueron evaporados y el residuo particionado entre hidrógeno carbonato de sodio saturado y DCM. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto crudo del subtítulo (0.500 g) como una espuma blanca, la cual fue usada sin purificación adicional. El material acuoso se volvió a extraer exhaustivamente para producir unos 0.232 g adicionales. Rendimiento: 0.732 g

MS: $[M+H]^+ = 535$ (MultiModo+)

15 **Paso (c) N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida trifluoroacetato**

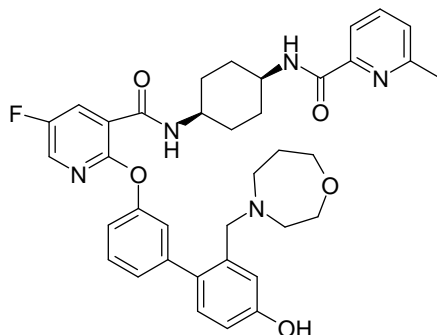
HATU (0.089 g, 0.23 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.121 mL, 0.70 mmol) fueron añadidos a una solución de ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico hidrocioruro (0.051 g, 0.23 mmol) en acetonitrilo (4 mL). La mezcla fue agitada durante 10 min. y luego una solución de 2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoronicotinamida (0.125 g, 0.23 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fue añadida y la reacción fue agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido color crema. Rendimiento: 82 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.57 (br s, 1H), 8.83 – 8.81 (m, 1H), 8.38 – 8.35 (m, 2H), 8.26 – 8.24 (m, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.8, 2.9$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.67 – 7.63 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 4H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.33 – 4.29 (m, 2H), 3.01 – 2.80 (m, 2H), 1.95 – 1.66 (m, 10H). Los protones restantes oscurecidos por el pico del solvente.

30 MS: $[M+H]^+ = 697.2$ (calc=697.295) (MultiModo+)

Ejemplo 14

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6-metilpicolinamida



35 HATU (0.089 g, 0.23 mmol) y DIPEA (0.081 mL, 0.47 mmol) fueron añadidos a una solución de ácido 6-metilpicolínico (0.032 g, 0.23 mmol) en acetonitrilo (4 mL). La mezcla fue agitada durante 10 min. y luego una solución de 2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoronicotinamida (0.125 g, 0.23 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fue añadida y la reacción fue agitada a TA durante dos

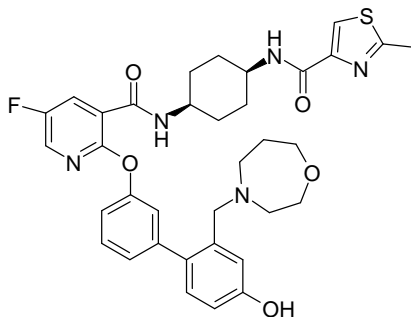
días. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95–5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como una espuma amarillo pálido. Rendimiento: 109mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.90 (br s, 1H), 8.40 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 4H), 6.90 (dd, J= 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.35 – 4.27 (m, 2H), 4.04 – 3.99 (m, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 1H), 3.64 – 3.46 (m, 4H), 3.02 – 2.80 (m, 2H), 1.94 – 1.68 (m, 10H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

10 MS: [M+H]⁺=654.2 (calc=654.3091) (MultiModo+)

Ejemplo 15

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida



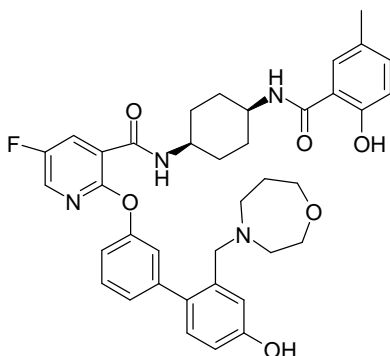
15 HATU (0.089 g, 0.23 mmol) y DIPEA (0.081 mL, 0.47 mmol) fueron añadidos a una solución de ácido 2-metilthiazol-4-carboxílico (0.033 g, 0.23 mmol) en acetonitrilo (4 mL). La mezcla fue agitada durante 10 min. y luego una solución de 2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoronicotinamida (0.125 g, 0.23 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fue añadida y la reacción fue agitada a TA durante 2 días. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95–5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco hueso. Rendimiento: 0.134 g

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.94 (br s, 1H), 8.35 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.22 (m, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 4H), 6.92 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 4.33 – 4.28 (m, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 3.64 – 3.53 (m, 4H), 3.02 – 2.80 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.96 – 1.64 (m, 10H). Los protones restantes oscurecidos por el pico del agua.

MS: [M+H]⁺=660.2 (calc=660.2656) (MultiModo+)

Ejemplo 16

30 2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoro-N-((1s,4s)-4-(2-hidroxi-5-metilbenzamido)ciclohexil)nicotinamida



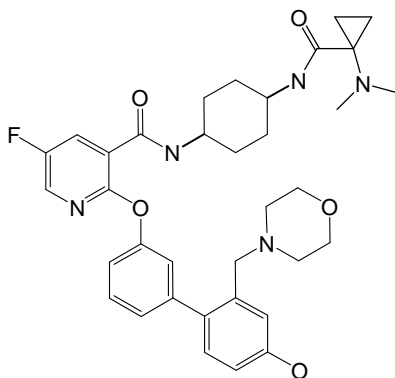
5 HATU (0.089 g, 0.23 mmol) y DIPEA (0.081 mL, 0.47 mmol) fueron añadidos a una solución de ácido 2-hidroxi-5-metilbenzoico (0.036 g, 0.23 mmol) en acetonitrilo (4 mL). La mezcla fue agitada durante 10 min. y luego una solución de 2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoronicotinamida (0.125 g, 0.23 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fue añadida y la reacción fue agitada a TA toda la noche. Adicionalmente ácido (18 mg), DIPEA (0.04 mL) y HATU (45 mg) fueron añadidos y la reacción fue agitada toda la noche nuevamente. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 16 mg

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 11.42 (br s, 1H), 8.45 – 8.39 (m, 2H), 8.24 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J= 7.8, 3.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.24 – 7.09 (m, 6H), 6.92 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 2H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.62 – 3.55 (m, 2H), 3.02 – 2.78 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.94 – 1.68 (m, 10H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=669.2$ (calc=669.3088) (MultiModo+)

Ejemplo 17

N-((1s,4s)-4-(1-(dimetilamino)ciclopropanocarboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



20 N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida trifluoroacetato (250 mg, 0.33 mmol) fue disuelto en metanol (1 mL) y pasado a través de un cartucho Stratosfere PL-HCO₃ MP SPE (precondicionado con metanol, eluyendo con más metanol 2mL). El solvente fue evaporado y el residuo fue tomado en acetonitrilo (2 mL), y tratado con ácido 1-(dimetilamino)ciclopropanocarboxílico (52 mg, 0.40 mmol) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinan-2,4,6-trióxido (T3P, 1.57M en THF) (0.277 mL, 0.43 mmol) con agitación a TA. Trietilamina (0.279 mL, 2.00 mmol) fue añadida y la agitación se continuó durante 2 h. El solvente fue evaporado y el residuo fue tomado en EtOAc, lavado con solución de bicarbonato de sodio acuoso 2M, secado y evaporado. El residuo fue tomado en acetonitrilo, filtrado y purificado por RPHPLC (Columna ACE 5C8, TFA ac. 0.2% – acetonitrilo, gradiente 80%-40%). Las fracciones que contenían el producto fueron combinadas, el acetonitrilo evaporado y el agua residual eliminada por liofilización proporcionando el compuesto del título como una

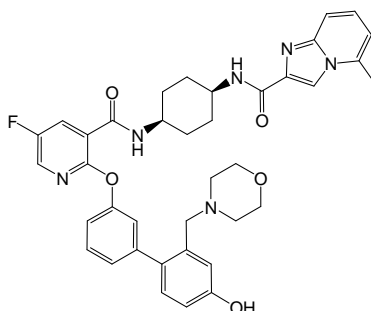
goma higroscópica. Rendimiento: 9 mg

^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.30 (dd, $J= 8.2, 3.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J= 3.1$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J= 7.2$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J= 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J= 7.4$ Hz, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 6H), 6.98 (dd, $J= 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 2H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 3.89 – 3.78 (m, 6H), 2.61 – 2.57 (m, 4H), 1.87 – 1.72 (m, 4H), 1.64 – 1.47 (m, 2H), 1.33 – 1.16 (m, 4H). Otras resonancias oscurecidas por las señales del agua y DMSO.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=632.3$ (calc=632.3248) (MultiModo+)

Ejemplo 18

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



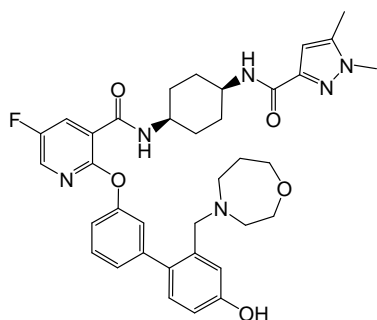
A una solución de ácido 5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (84 mg, 0.48 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fue añadido DIPEA (0.166 mL, 0.95 mmol) y HATU (181 mg, 0.48 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 10 min. antes que una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (283 mg, 0.48 mmol) en MeCN (5mL) con 2eq de DIPEA fuera añadida y la mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA (ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un aceite. Después de la trituración con éter el aceite dio el compuesto del título como un sólido incoloro el cual fue secado toda la noche al vacío a 40 °C. Rendimiento: 156 mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 8.22 (dd, $J= 2.9, 1.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J= 6.9$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J= 8.1, 2.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J= 7.2$ Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (t, $J= 7.9$ Hz, 1H), 7.23 – 7.20 (m, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 3H), 7.04 (d, $J= 2.3$ Hz, 1H), 6.91 – 6.87 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.02 – 3.96 (m, 2H), 3.64 (t, $J= 4.2$ Hz, 4H), 2.86 – 2.81 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.82 – 1.73 (m, 8H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=679.2$ (calc=679.3044) (MultiModo+)

Ejemplo 19

2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoronicotinamida



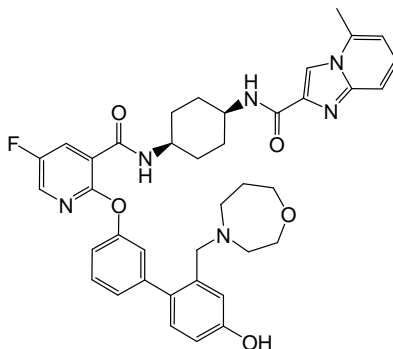
5 HATU (0.083 g, 0.22 mmol) y DIPEA (0.075 mL, 0.43 mmol) fueron añadidos a una solución de ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (0.030 g, 0.22 mmol) en acetonitrilo (4 mL). La mezcla fue agitada durante 10 min. y luego una solución de 2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoronicotinamida (0.116 g, 0.22 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fue añadida y la reacción fue agitada a TA durante 2 días. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como una crema de color crema. Rendimiento: 120 mg

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.93 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.33 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.19 – 7.10 (m, 3H), 6.93 – 6.91 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 2H), 4.00 – 3.95 (m, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.01 – 2.80 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 – 1.61 (m, 10H). Los protones restantes oscurecidos por el pico del solvente.

15 MS: [M+H]⁺=657.3 (calc=657.32) (MultiModo+)

Ejemplo 20

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



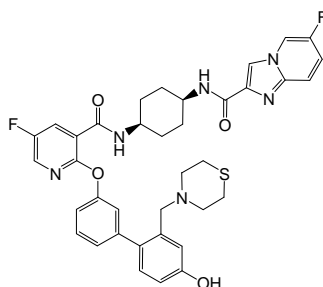
20 HATU (0.083 g, 0.22 mmol) y DIPEA (0.075 mL, 0.43 mmol) fueron añadidos a una solución de ácido 5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (0.038 g, 0.22 mmol) en acetonitrilo (4 mL). La mezcla fue agitada durante 10 min. y luego una solución de 2-(2'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoronicotinamida (0.116 g, 0.22 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fue añadida y la reacción fue agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 21 mg

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.94 (br s, 1H), 9.45 (br s, 1H), 8.40 – 8.36 (m, 2H), 8.25 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.24 (dd, J= 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 3H), 7.00 – 6.96 (m, 1H), 6.92 (dd, J= 8.5, 2.6 Hz, 1H), 4.33 – 4.29 (m, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 2H), 3.01 – 2.80 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.93 – 1.67 (m, 10H). Los protones restantes oscurecidos por el pico del solvente.

35 MS: [M+H]⁺=693.3 (calc=693.32) (MultiModo+)

Ejemplo 21

6-fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



Paso (a) tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

5 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(2'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.52 g, 0.95 mmol) en DCM (10 mL) fueron añadidos tiomorfolina (0.190 mL, 1.89 mmol) y ácido acético (0.054 mL, 0.95 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 10 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (0.401 g, 1.89 mmol) fuera añadido y la mezcla fue agitada durante 1 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con solución de NaHCO₃ saturado (ac) (x2), secada (MgSO₄) y evaporada para dar el compuesto del subtítulo como una espuma. Rendimiento: 0.5 g

MS: [M+H]⁺=637.2 (calc=637.286) (MultiModo+)

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, J = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 4.47 – 4.44 (m, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.62 – 2.58 (m, 4H), 2.55 – 2.51 (m, 4H), 1.86 – 1.66 (m, 6H), 1.54 – 1.47 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

Paso (b) N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (0.130 g, 0.21 mmol) dihidrocloruro

20 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (450 mg, 0.71 mmol) en DCM (10 mL) fue añadido cloruro de hidrógeno, solución 2.0M en éter (5 mL, 10.00 mmol). DCM (5 mL) fue añadido y la reacción se dejó agitar a TA toda la noche. La mezcla fue evaporada hasta secarse para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo. Rendimiento: 470 mg

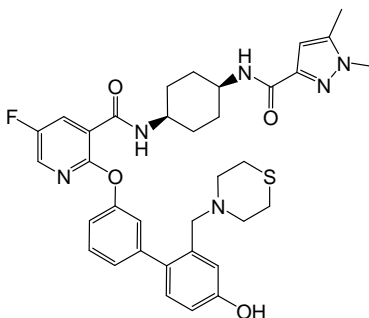
MS: [M+H]⁺=537.3 (MultiModo+)

Paso (c) 6-fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

25 HATU (0.081 g, 0.21 mmol) y DIPEA (0.184 mL, 1.07 mmol) fueron añadidos a una suspensión de ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (0.046 g, 0.21 mmol) hidrocloreto en acetonitrilo (4 mL). La mezcla fue agitada durante 10 min. y luego N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (0.130 g, 0.21 mmol) dihidrocloruro fue añadido, seguido por acetonitrilo (6 mL) y la reacción fue agitada a TA toda la noche. Amoníaco acuoso 880 (~3 mL) fue añadido, seguido por suficiente metanol para llevar los sólidos precipitados a una solución (~2 mL). La mezcla fue agitada durante unas 4 h adicionales y luego diluida con DCM y lavada con agua y salmuera saturada. Los productos orgánicos fueron evaporados para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa pálido. Rendimiento: 73 mg

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.90 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.37 – 8.27 (m, 3H), 8.05 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.66 – 7.62 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 – 7.04 (m, 4H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.27 – 4.23 (m, 1H), 4.02 – 3.90 (m, 1H), 2.87 – 2.61 (m, 4H), 1.80 – 1.66 (m, 8H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

MS: [M+H]⁺=699.2 (calc=699.2565) (MultiModo+)

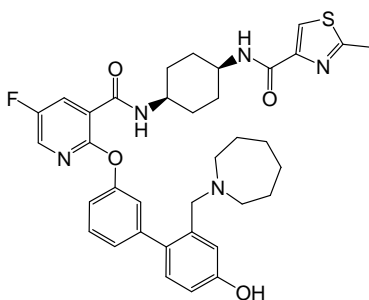
Ejemplo 22**N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida**

5

HATU (0.062 g, 0.16 mmol) y DIPEA (0.114 mL, 0.66 mmol) fueron añadidos a una solución de ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (0.023 g, 0.16 mmol) en acetonitrilo (4 mL). La mezcla fue agitada durante 10 min. y luego una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (0.100 g, 0.16 mmol) dihidrocloruro en acetonitrilo (4 mL) fue añadida y la reacción fue agitada a TA durante 2 días. Amoníaco acuoso 880 (~2 mL) fue añadido, seguido por suficiente metanol para llevar los sólidos precipitados a una solución (~2 mL). La mezcla fue agitada durante unas 4 h adicionales, luego diluida con DCM y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como una crema de color crema. Rendimiento: 63 mg.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.93 (br s, 1H), 8.33 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 7.8, 3.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 3H), 7.05 – 7.04 (m, 1H), 6.92 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.28 – 4.23 (m, 2H), 3.99 – 3.95 (m, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.87 – 2.61 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.75 – 1.62 (m, 8H). Los protones restantes oscurecidos por el pico del solvente.

MS: [M+H]⁺=659.2 (calc=659.2816) (MultiModo+)

Ejemplo 23**N-((1s,4s)-4-(2-(2'-(azepan-1-ilmetil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida****Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida**

Trietilamina (4 mL, 28.78 mmol) fue añadida a una suspensión agitada de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida (1.655 g, 3.64 mmol) y ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (0.625 g, 4.36 mmol), con lo cual la mezcla de reacción se hizo homogénea. Esta fue agitada durante 40 min., tiempo durante el cual se formó un precipitado, luego anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P, 1.57M en THF) (3.01 mL, 4.73 mmol) fue

añadido lentamente. La mezcla de reacción se hizo homogénea una vez más y la mezcla fue agitada toda la noche. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y redisuelta en EtOAc, luego lavada con hidrógeno carbonato de sodio saturado, ácido clorhídrico 2M, agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 2.16 g

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.63 (dt, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 3H), 4.25 – 4.20 (m, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.96 – 1.77 (m, 6H), 1.67 – 1.61 (m, 2H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 581$ (MultiModo+)

10 **Paso (b) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida**

15 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (0.105 g, 0.19 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) DCM (0.152 g, 0.19 mmol) fueron agitados juntos en dimetilsulfóxido seco (5 mL) durante 10 min., luego acetato de potasio (1.099 g, 11.20 mmol), una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (2.166 g, 3.73 mmol) en dimetilsulfóxido (10.00 mL) y bis(pinacolato)diboro (1.260 g, 4.96 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción calentada a 80 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se dejó a TA durante 3 días y luego agua fue añadida y la mezcla extraída con EtOAc (x 5). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice (Combi-Flash Companion, cartucho de 100g Biotage SNAP), gradiente de elución 50 a 100% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 1.09 g

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 7.9, 2.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.25 – 4.21 (m, 1H), 4.12 – 4.06 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.94 – 1.76 (m, 6H), 1.67 – 1.60 (m, 2H), 1.32 (s, 12H).

30 **Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(2'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida**

35 Acetato de paladio (II) (0.017 g, 0.08 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (S-Fos) (0.062 g, 0.15 mmol) fueron agitados en acetonitrilo (4 mL) durante 15 min, luego una solución de carbonato de potasio (0.781 g, 5.65 mmol) en agua (8 mL) fue añadida, seguido por 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (0.454 g, 2.26 mmol) y una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (1.093 g, 1.88 mmol) en acetonitrilo (8 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 70 °C durante 10 h y luego se dejó reposar durante 2 días. El acetonitrilo fue evaporado y EtOAc añadido al residuo acuoso. Las capas fueron separadas y el material acuoso extraído con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. Este fue purificado por cromatografía flash en sílice (Combi-Flash Companion, columna de 100 g), gradiente de elución 20 a 90% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse y azeotropizadas con DCM para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma marrón pálido. Rendimiento: 0.75 g

40 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.19 – 7.18 (m, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 1H), 4.27 – 4.22 (m, 1H), 4.11 – 4.06 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.97 – 1.83 (m, 6H), 1.69 – 1.61 (m, 2H).

45 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 575$ (MultiModo+)

50 **Paso (d) N-((1s,4s)-4-(2-(2'-(azepan-1-ilmetil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida**

N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(2'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (0.130 g, 0.23 mmol) y sulfato de sodio anhidro (0.321 g, 2.26 mmol) fueron agitados en DCM (5 mL) durante 20 min. y luego hexametilenoimina (homopiperidina) (0.031 mL, 0.27 mmol) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada durante unas 2 h adicionales. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.072 g, 0.34 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a TA toda la noche. Metanol (2 mL) fue añadido, seguido por DCM y los productos orgánicos

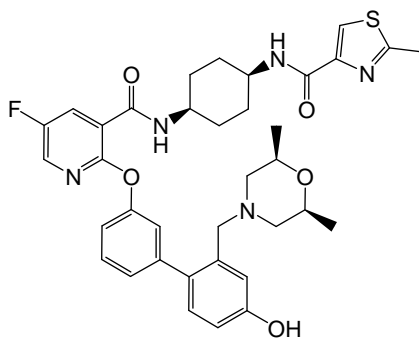
fueron lavados con hidrógeno carbonato de sodio saturado y salmuera saturada. El solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 122 mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.35 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (dd, J= 7.9, 2.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 4H), 6.91 (dd, J= 8.3, 2.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J= 4.9 Hz, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 3.19 – 3.12 (m, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.76 – 1.64 (m, 8H), 1.49 – 1.44 (m, 4H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=658.2$ (calc=658.2863) (MultiModo+)

Ejemplo 24

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida



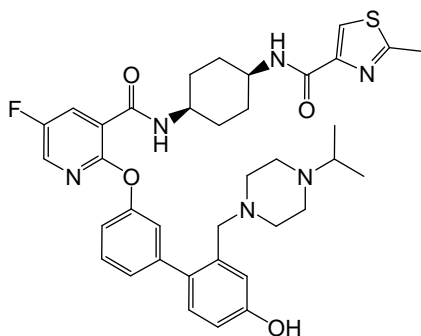
N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(2'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida (0.130 g, 0.23 mmol) y sulfato de sodio anhidro (0.321 g, 2.26 mmol) fueron agitados en DCM (5 mL) durante 20 min. y luego cis-2,6-dimetilmorfolina (0.034 mL, 0.27 mmol) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada durante unas 2 h adicionales. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.072 g, 0.34 mmol) fue añadido. La mezcla de reacción fue agitada a TA toda la noche y luego metanol (2 mL) fue añadido y la mezcla diluida con DCM. Los productos orgánicos fueron lavados con hidrógeno carbonato de sodio saturado, agua y salmuera saturada. El solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 54 mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (dd, J= 7.8, 2.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 4H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 6.94 – 6.89 (m, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 1H), 4.01 – 3.96 (m, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.17 – 3.06 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 8H), 1.01 – 0.96 (m, 6H). Los protones restantes oscurecidos por el pico del solvente.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=674.2$ (calc=674.2812) (MultiModo+)

Ejemplo 25

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida



5 N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(2'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida (0.130 g, 0.23 mmol) y sulfato de sodio anhidro (0.321 g, 2.26 mmol) fueron agitados en DCM (5 mL) durante 20 min. y luego 1-isopropilpiperazina (0.035 g, 0.27 mmol) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada durante unas 2 h adicionales. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.072 g, 0.34 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a TA toda la noche. Metanol (~2 mL) y DCM fueron añadidos y los productos orgánicos fueron lavados con hidrógeno carbonato de sodio saturado, agua y salmuera saturada. El solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 161 mg

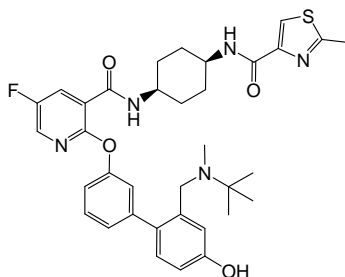
15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 3H), 7.09 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 6.88 – 6.86 (m, 1H), 6.76 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 1H), 3.52 – 3.25 (m, 6H), 2.90 – 2.80 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.31 – 2.21 (m, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 8H), 1.19 (d, J= 6.7 Hz, 6H). El protón restante oscurecido por el pico del solvente.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=687.3$ (calc=687.3129) (MultiModo+)

Ejemplo 26

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((tert-butil(metil)amino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida

20



25 N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(2'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida (0.130 g, 0.23 mmol) y sulfato de sodio anhidro (0.321 g, 2.26 mmol) fueron agitados en DCM (5 mL) durante 20 min. y luego N-metil-tert-butilamina (0.033 mL, 0.27 mmol) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada durante unas 2 h adicionales. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.072 g, 0.34 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a TA toda la noche. Adicionalmente N-metil-tert-butilamina (0.033 mL, 0.27 mmol) y sulfato de sodio anhidro (0.321 g, 2.26 mmol) fueron añadidos, seguido después de 2 h por triacetoxiborohidruro de sodio adicional (0.072 g, 0.34 mmol) y la mezcla fue agitada toda la noche. Metanol (~ 2 mL) y DCM fueron añadidos y los productos orgánicos fueron lavados con hidrógeno carbonato de sodio saturado, agua y salmuera saturada. El solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 75-25% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 53 mg

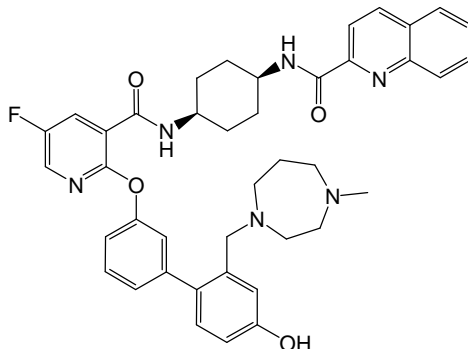
35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.96 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (d, J= 7.0, 1H), 8.23 (d, J= 3.0, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (dd, J= 3.0, 8.0, 1H), 7.59 (d, J= 8.2, 1H), 7.52 (t, J= 7.9, 1H), 7.24 (dd, J= 1.7, 8.0, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 3H),

6.99 (s, 1H), 6.93 (dd, J= 2.4, 8.4, 1H), 4.51 (d, J= 12.6, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.92 – 3.78 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.32 (d, J= 4.9, 3H), 1.78 – 1.61 (m, 8H), 1.19 (s, 9H).

MS: $[M+H]^+$ =646.2 (calc=646.2863) (MultiModo+)

Ejemplo 27

5 **N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)quinolina-2-carboxamida**



10 **Paso (a) tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato**

Tert-Butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(2'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (750 mg, 1.36 mmol) y 1-metil-1,4-diazepano (0.255 mL, 2.05 mmol) fueron agitados juntos en diclorometano (20 mL) a TA durante 15 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (868 mg, 4.09 mmol) y una gota de ácido acético glacial fueron añadidos y la reacción fue agitada toda la noche. Agua (10ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (10ml) fueron añadidas y la mezcla fue agitada durante 1 hora. La fase orgánica fue separada y evaporada proporcionando el compuesto del subtítulo como una espuma color canela la cual fue usada sin purificación adicional. Rendimiento: 760 mg

1H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 8.36 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.52 – 4.40 (m, 1H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 3.68 – 3.56 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.76 – 2.56 (m, 9H), 2.34 (s, 3H), 1.88 – 1.64 (m, 9H), 1.53 – 1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

25 **Paso (b) N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida dihidrocloruro**

Una solución de 10% TFA en DCM (10 mL) fue añadida a tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (750 mg, 1.16 mmol) a 25°C. La solución resultante fue agitada a 25 °C durante 2 horas. Más TFA (2ml) fue añadido y la agitación se continuó toda la noche. Todos los volátiles fueron eliminados al vacío y el residuo fue redisolto en DCM; la solución fue lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, y luego secada. Las soluciones acuosas combinadas fueron extraídas en EtOAc, y luego la solución acuosa fue evaporada hasta secarse. El residuo sólido fue minuciosamente triturado con acetonitrilo caliente el cual fue filtrado y evaporado. El residuo de espuma pegajoso fue disuelto en isopropanol caliente y acidificado con HCl conc.. El precipitado resultante fue eliminado y el filtrado fue evaporado hasta secarse. Más HCl conc. fue añadido y la solución resultante fue nuevamente evaporada minuciosamente hasta secarse proporcionando el compuesto del subtítulo como una espuma. Rendimiento: 550 mg

1H NMR (400 MHz, DMSO) □ 11.85 – 11.03 (m, 2H), 8.48 – 8.23 (m, 5H), 8.12 – 8.01 (m, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 1H), 7.25 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.79 – 2.94 (m, 10H), 2.76 – 2.60 (m, 2H), 2.08 – 1.58 (m, 10H). Otras resonancias oscurecidas por gran señal del agua.

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)quinolina-2-carboxamida

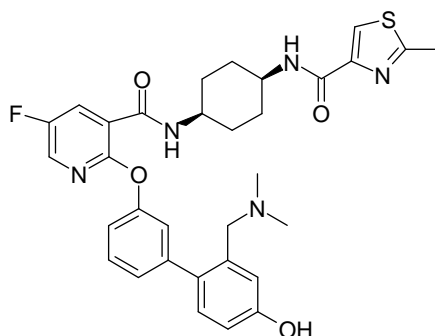
A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida dihidrocloruro (110 mg, 0.18 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a TA fue añadido ácido quinolina-2-carboxílico (33.8 mg, 0.19 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P, 1.57M en THF) (0.141 mL, 0.22 mmol) con agitación. Después de 20 min trietilamina (0.247 mL, 1.77 mmol) fue añadida y la reacción fue agitada a TA toda la noche. La reacción fue diluida con EtOAc (5 mL) y solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (2mL) fue añadida. Después de agitar durante 15 min. la solución homogénea fue concentrada para eliminar los solventes orgánicos y el residuo acuoso fue extraído minuciosamente en DCM. La evaporación del solvente orgánico dejó una espuma la cual fue redisuelta en acetonitrilo, filtrada y purificada (RPHPLC Columna ACE 5C8, 80-40% TFA acuoso 0.2%-acetonitrilo). Las fracciones que contienen el producto fueron combinadas, y evaporadas hasta secarse. El residuo fue triturado con éter para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. Rendimiento: 11mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 8.10 – 8.00 (m, 3H), 7.88 – 7.83 (m, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.45 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.08 (m, 3H), 7.08 – 7.00 (m, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 1H), 6.78 – 6.62 (m, 1H), 4.12 – 3.93 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.92 – 1.69 (m, 8H). Otras resonancias oscurecidas por las señales del agua y DMSO

MS: [M+H]⁺=703.3 (calc=703.3408) (MultiModo+)

Ejemplo 9

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida



Paso (a) tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (0.202 g, 0.36 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) DCM (0.294 g, 0.36 mmol) fueron agitados juntos en dimetilsulfóxido seco (12 mL) durante 10 min., luego acetato de potasio (2.121 g, 21.61 mmol), una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (4.00 g, 7.20 mmol) en dimetilsulfóxido (24 mL) y bis(pinacolato)diboro (2.432 g, 9.58 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción calentada a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó reposar durante ~4 h y luego agua (~20 mL) fue añadida y la mezcla fue agitada durante 1 h. El sólido fue eliminado por filtración y lavado con agua (3 x 10 mL) luego purificado por cromatografía flash en sílice (Combi-Flash Companion, 100g SNAP), gradiente de elución 50 a 60% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse hasta el compuesto del subtítulo como una espuma color crema. Rendimiento: 3.51 g

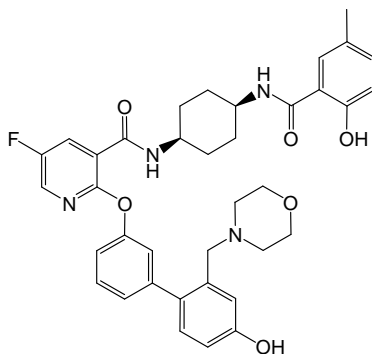
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.06 – 8.03 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 4.44 – 4.38 (m, 1H), 4.19 – 4.14 (m, 1H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 1.85 – 1.67 (m, 8H), 1.42 (s, 9H), 1.35 (s, 12H).

MS: $[M+H]^+ = 556$ (MultiModo+)

Ejemplo 28

5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-(2-hidroxi-5-metilbenzamido)ciclohexil)nicotinamida

5



10 A una solución de ácido 2-hidroxi-5-metilbenzoico (61.5 mg, 0.40 mmol) en THF (1 mL) fue añadido HOBt (61.9 mg, 0.40 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (64.6 mg, 0.34 mmol) la mezcla fue agitada durante 10 min. a TA. Esta mezcla fue luego añadida a una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida, dihidrocloreto (200 mg, 0.34 mmol) y trietilamina (0.188 mL, 1.35 mmol) en THF (1 mL) y N-metil-2-pirrolidinona (1 mL). La mezcla de reacción fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue diluida con acetonitrilo y purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un aceite el cual después de la trituración con éter proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 84 mg

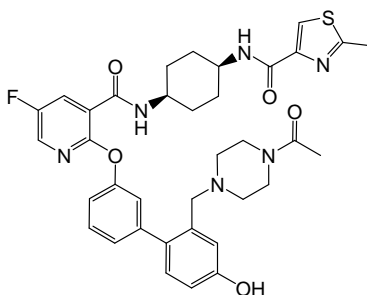
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 4H), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 3H), 4.06 – 4.01 (m, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 4H), 3.14 – 2.48 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.98 – 1.86 (m, 6H), 1.75 – 1.66 (m, 2H).

20 MS: $[M+H]^+ = 655.2$ (calc=655.2932) (MultiModo+)

Ejemplo 29

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

25



30 N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(2'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (0.109 g, 0.19 mmol) y sulfato de sodio anhidro (0.269 g, 1.90 mmol) fueron agitados en DCM (5 mL) durante 20 min. y luego 1-acetilpiperazina (0.039 g, 0.30 mmol) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada durante unas 2 h adicionales. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.060 g, 0.28 mmol) fue añadido. La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 3 días y luego metanol (2 mL) fue añadido y la mezcla diluida con EtOAc. Los productos orgánicos fueron lavados con hidrógeno carbonato de sodio saturado, agua y salmuera saturada. El solvente fue evaporado y

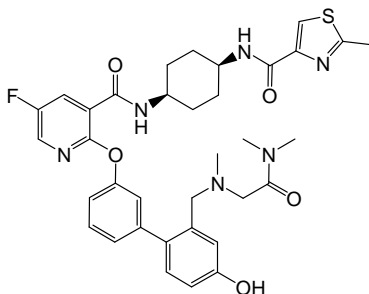
el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95–5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 111 mg

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.92 (br s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.34 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (dd, J= 3.0, 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.01 (m, 6H), 6.90 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.08 (m, 2H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.90 – 3.74 (m, 2H), 2.93 – 2.80 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.83 – 1.58 (m, 8H). Los protones restantes oscurecidos por el pico del solvente.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=687.2$ (calc=687.2765) (MultiModo+)

10 Ejemplo 30

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-(((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(metil)amino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida



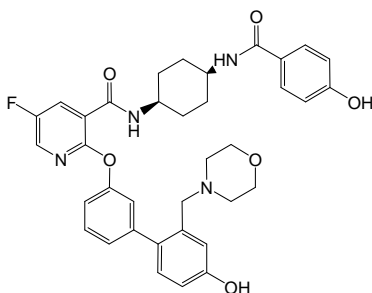
- 15 N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(2'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (0.109 g, 0.19 mmol) y sulfato de sodio anhidro (0.269 g, 1.90 mmol) fueron agitados en 1,2-dicloroetano (5 mL) durante 20 min. y luego N,N-dimetil-2-(metilamino)acetamida (0.026 g, 0.23 mmol) fue añadida y la mezcla de reacción fue agitada durante unas 2 h adicionales. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.060 g, 0.28 mmol) fue añadido.
- 20 La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 3 días y luego metanol (2 mL) fue añadido y la mezcla diluida con EtOAc. Los productos orgánicos fueron lavados con hidrógeno carbonato de sodio saturado, agua y salmuera saturada. El solvente fue evaporado y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95–5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento 103 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.92 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.34 (d, J= 7.2, 1H), 8.25 (d, J= 3.1, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (dd, J= 3.1, 7.9, 1H), 7.63 (d, J= 8.1, 1H), 7.49 (t, J= 8.1, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 5H), 6.91 (dd, J= 2.4, 8.4, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 3H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.80 – 1.64 (m, 8H).

- 30 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=675.2$ (calc=675.2765) (MultiModo+)

Ejemplo 31

5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-(4-hidroxi-benzamido)ciclohexil)nicotinamida



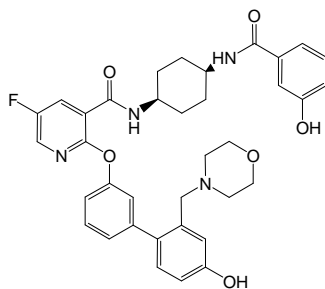
5 N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida dihidrocloruro (150 mg, 0.25 mmol), ácido 4-hidroxibenzoico (41.9 mg, 0.30 mmol), N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina hidrocloreto (53.3 mg, 0.28 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (46.4 mg, 0.30 mmol) fueron combinados en acetonitrilo (2.5 mL) y agitados, y luego trietilamina (0.176 mL, 1.26 mmol) fue añadida. La solución fue agitada a TA toda la noche. La reacción fue evaporada hasta secarse, y el residuo fue particionado entre DCM y solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica fue separada y evaporada. El residuo fue redissuelto en acetonitrilo, filtrado y purificado (RPHPLC Columna ACE 5C8, 95-25% TFA acuoso 0.2%-acetonitrilo). Las fracciones que contienen el producto fueron combinadas, (transferidas por lavado con metanol) y evaporadas hasta secarse, proporcionando el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 64 mg

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 – 9.86 (m, 2H), 9.82 – 9.65 (m, 1H), 8.34 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J= 9.2 Hz, 2H), 7.49 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.20 – 7.02 (m, 4H), 6.97 – 6.84 (m, 1H), 6.77 (d, J= 8.7 Hz, 2H), 4.39 – 4.19 (m, 2H), 4.01 – 3.87 (m, 1H), 3.87 – 3.66 (m, 4H), 2.81 – 2.61 (m, 2H), 1.87 – 1.57 (m, 8H). Otras resonancias oscurecidas por las señales del agua y DMSO. La NMR indicó la presencia de 1 mol de metanol.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=641.2$ (calc=641.2775) (MultiModo+)

Ejemplo 32

20 **5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-(3-hidroxibenzamido)ciclohexil)nicotinamida**



25 N-((1s,4s)-4-(3-hidroxibenzamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida dihidrocloruro (150 mg, 0.25 mmol), ácido 3-hidroxibenzoico (41.9 mg, 0.30 mmol), HOBt (46.4 mg, 0.30 mmol) y EDCI (53.3 mg, 0.28 mmol) fueron combinadas en acetonitrilo (2.5 mL) y agitadas. Trietilamina (0.176 mL, 1.26 mmol) fue añadida y la solución fue agitada a TA toda la noche. Más HOBt (46mg) y EDCI (53mg) fueron añadidos y la agitación se continuó toda la noche. Agua (1mL) fue añadida y la reacción fue agitada 1 h y luego evaporada hasta secarse. El residuo fue redissuelto en acetonitrilo, filtrado y purificado (RPHPLC Columna ACE 5C8, 95-25% TFA acuoso 0.2%-acetonitrilo). Las fracciones que contienen el producto fueron combinadas, (transferidas por lavado con metanol) y evaporadas hasta secarse proporcionando el compuesto del título como un vidrio. Rendimiento: 37 mg

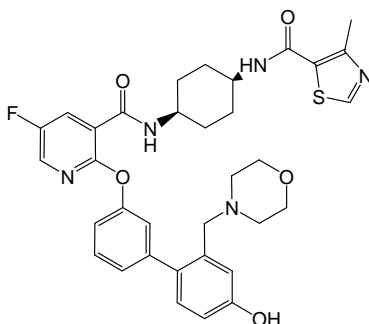
35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02 – 9.80 (m, 1H), 9.67 – 9.57 (m, 1H), 8.33 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 1H), 7.27 – 7.09 (m, 8H), 6.95 – 6.84 (m, 2H), 4.34 – 4.18 (m, 1H), 4.01 – 3.88 (m, 1H), 3.85 – 3.57 (m, 5H), 2.78 – 2.57 (m, 1H), 1.90 – 1.57 (m, 10H). Otras resonancias oscurecidas por las señales del agua y DMSO. La NMR indica la presencia de 1 mol de

metanol

MS: $[M+H]^+ = 641.2$ (calc=641.2775) (MultiModo+)

Ejemplo 33

5 **N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4-metiltiazol-5-carboxamida**



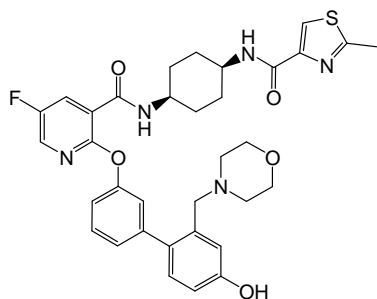
10 N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida dihidrocloruro (150 mg, 0.25 mmol) fue suspendido en acetonitrilo (2 mL) y tratado con ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (43.4 mg, 0.30 mmol). Después de agitar durante un tiempo anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P, 1.57M en THF) (0.241 mL, 0.38 mmol) fue añadido y luego trietilamina (0.281 mL, 2.02 mmol) y la reacción fue agitada toda la noche. Adicionalmente T3P (0.24mL) y trietilamina (0.28mL) fueron añadidos y la agitación se continuó toda la noche. Adicionalmente ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (43.4 mg, 0.30 mmol) fue añadido y la agitación se continuó durante un fin de semana. Adicionalmente ácido 4-metiltiazol-5-carboxílico (43.4 mg, 0.30 mmol), T3P (0.24mL) y trietilamina (0.28mL) fueron añadidos, y la agitación se continuó toda la noche. Más ácido tiazol (215mg), T3P (1.2mL) y trietilamina (2mL) fueron añadidos y la mezcla fue agitada a TA toda la noche. Toda la materia volátil fue evaporada y el residuo aceitoso fue tomado en acetonitrilo, filtrado y purificado (RPHPLC Columna ACE 5C8, 95-25% TFA acuoso 0.2%-acetonitrilo). Las fracciones que contienen el producto fueron combinadas, (transferidas por lavado con metanol) y evaporadas hasta secarse proporcionando el compuesto del título como un vidrio. Rendimiento: 26 mg

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (s, 1H), 8.38 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.50 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.04 (m, 5H), 6.93 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 3.66 – 3.43 (m, 2H), 3.26 – 3.04 (m, 2H), 2.85 – 2.61 (m, 2H), 1.85 – 1.58 (m, 8H). Otras resonancias oscurecidas por las señales del agua y DMSO

25 MS: $[M+H]^+ = 646.2$ (calc=646.2499) (MultiModo+)

Ejemplo 34

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida



30

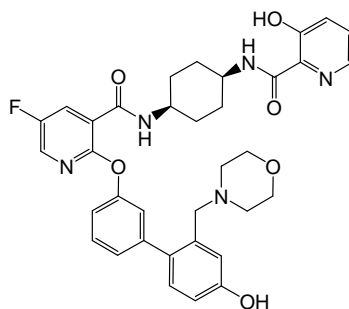
HATU (0.064 g, 0.17 mmol) y DIPEA (0.06 mL, 0.34 mmol) fueron añadidos a una solución de ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (0.024 g, 0.17 mmol) en acetonitrilo (4 mL). La mezcla fue agitada durante 10 min. y luego una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida dihidrocloruro (0.100 g, 0.17 mmol) y DIPEA (0.09 mL, 0.52 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fue añadida y la reacción fue agitada a TA durante 2 días. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 87 mg.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.92 (br s, 1H), 9.67 (br s, 1H), 8.35 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (dd, J= 3.0, 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 2H), 4.01 – 3.96 (m, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 2H), 3.62 – 3.51 (m, 2H), 3.20 – 3.07 (m, 2H), 2.77 – 2.62 (m, 5H), 1.78 – 1.63 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=646.2 (calc=646.2499) (MultiModo+)

15 Ejemplo 35

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-3-hidroxipicolinamida



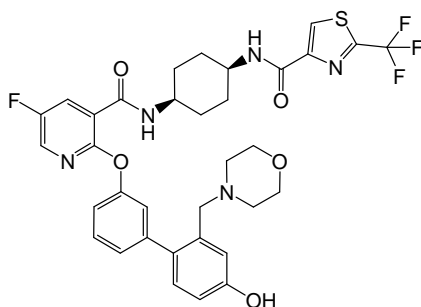
EDCI (0.043 g, 0.22 mmol) y HOBt (0.037 g, 0.24 mmol) fueron añadidos a una suspensión agitada de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida dihidrocloruro (0.120 g, 0.20 mmol) y ácido 3-hidroxipicolínico (0.034 g, 0.24 mmol) en acetonitrilo (4 mL). Trietilamina (0.15 mL, 1.08 mmol) fue añadida lentamente, seguido por acetonitrilo adicional (4 mL) para dar una solución amarilla. La reacción fue agitada a TA durante 5 días y luego diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 38 mg

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.45 (br s, 1H), 9.93 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.49 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, J= 1.0, 4.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J= 2.9, 7.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.43 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J= 1.7, 8.2 Hz, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 3H), 7.06 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 6.92 (dd, J= 1.4, 8.4 Hz, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 4.03 – 3.88 (m, 2H), 3.79 – 3.65 (m, 2H), 3.19 – 3.06 (m, 2H), 2.76 – 2.61 (m, 2H), 1.86 – 1.66 (m, 8H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

MS: [M+H]⁺=642.2 (calc=642.2728) (MultiModo+)

Ejemplo 36

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida



5 EDCI (0.036 g, 0.19 mmol) y HOBt (0.031 g, 0.20 mmol) fueron añadidos a una suspensión agitada de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida dihidrocloruro (0.100 g, 0.17 mmol) y ácido 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxílico (Atlantic Research Chemicals Ltd) (0.040 g, 0.20 mmol) en acetonitrilo (8 mL). Trietilamina (0.141 mL, 1.01 mmol) fue añadida lentamente. La reacción fue agitada a TA toda la noche y luego diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja pálido. Rendimiento: 41 mg

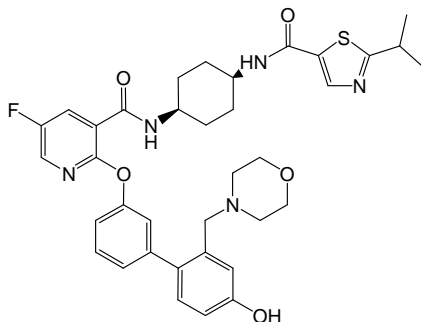
15 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.92 (br s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J= 3.0, 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 4H), 6.90 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 1.83 - 1.62 (m, 8H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

MS: [M+H]⁺=700.2 (calc=700.2217) (MultiModo+)

Ejemplo 37

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-isopropiltiazol-5-carboxamida

20



25 A una solución agitada de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida dihidrocloruro (100 mg, 0.17 mmol) y ácido 2-isopropiltiazol-5-carboxílico (37.5 mg, 0.22 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fue añadido 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano-2,4,6-trióxido (T3P, 1.57M en THF) (0.215 mL, 0.34 mmol) y luego trietilamina (0.234 mL, 1.68 mmol) fue introducida. La reacción fue agitada a TA toda la noche. Adicionalmente ácido 2-isopropiltiazol-5-carboxílico (37mg), T3P (0.215mL) y trietilamina (0.5mL) fueron añadidos y la agitación se continuó toda la noche. Una segunda adición extra de ácido 2-isopropiltiazol-5-carboxílico (37mg), T3P (0.215mL) y trietilamina (0.5mL) fue hecha, y la reacción fue agitada toda la noche. Todos los componentes volátiles fueron evaporados y el residuo fue tomado en DCM y lavado con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso, secado y evaporado. El material gomoso restante fue disuelto en acetonitrilo, filtrado y purificado por RPHPLC (Columna ACE 5C8, 95-25% TFA acuoso 0.2%-acetonitrilo). Las fracciones que contenían el producto fueron combinadas (lavadas juntas con metanol) y evaporadas proporcionando el compuesto del título como una goma. Rendimiento: 26 mg

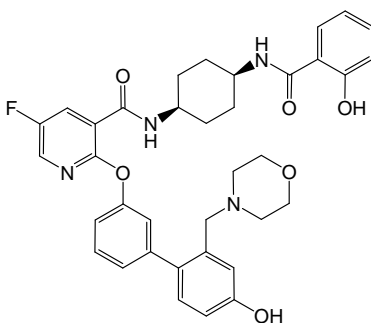
30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 8.28 – 8.25 (m, 2H), 8.23 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.03 (m, 5H), 6.97 – 6.86 (m, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 2H), 4.01 – 3.89 (m, 2H), 3.84 – 3.65 (m, 4H), 2.80 – 2.62 (m, 2H), 1.87 – 1.58 (m, 8H), 1.32 (d, J= 6.9 Hz, 6H). Otras resonancias oscurecidas por las señales del agua y DMSO. La NMR indica que el material contiene 1 mol de metanol

5 MS: [M+H]⁺=674.2 (calc=674.2812) (MultiModo+)

Ejemplo 38

5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-(2-hidroxibenzamido)ciclohexil)nicotinamida



10

A una solución de ácido 2-hidroxibenzoico (27.9 mg, 0.20 mmol) en THF (1 mL) fue añadido HOBt (37.2 mg, 0.24 mmol) y EDCI (38.8 mg, 0.20 mmol) y la mezcla fue agitada durante 10 min. a TA. Esta mezcla fue luego añadida a una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida dihidrocloruro (120 mg, 0.20 mmol) y trietilamina (0.113 mL, 0.81 mmol) en THF (1 mL) y N-metil-2-pirrolidiona (3 mL). La mezcla de reacción fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue diluida con 1mL agua y purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluente = TFA(ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un aceite el cual después de la trituración con éter proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 58 mg

15

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.29 (s, 1H), 8.43 (dd, J= 19.5, 6.7 Hz, 2H), 8.26 (d, J= 2.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.38 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 3H), 7.03 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 4H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 3.98 – 3.88 (m, 2H), 3.66 – 3.56 (m, 3H), 3.49 – 3.33 (m, 6H), 1.83 – 1.65 (m, 8H).

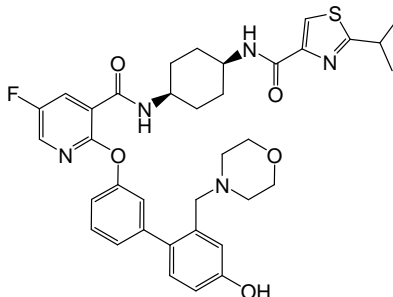
20

MS: [M+H]⁺=641.2 (calc=641.2775) (MultiModo+)

Ejemplo 39

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-isopropiltiazol-4-carboxamida

25



30

HATU (0.064 g, 0.17 mmol) y DIPEA (0.06 mL, 0.34 mmol) fueron añadidos a una solución de ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico (ChemBridge Corporation) (0.029 g, 0.17 mmol) en acetonitrilo (4 mL). La mezcla fue

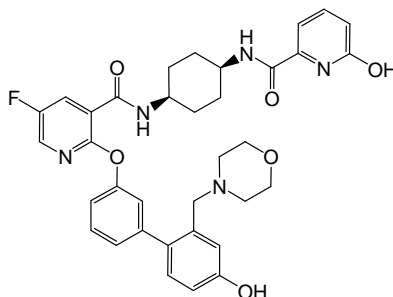
agitada durante 10 min. y luego una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida dihidrocloruro (0.100 g, 0.17 mmol) y DIPEA (0.09 mL, 0.52 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fue añadida y la reacción fue agitada a TA durante 2 días. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 59 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.00 – 9.61 (m, 2H), 8.38 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.28 – 8.24 (m, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 1H), 8.04 (dd, J= 1.9, 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.03 (m, 5H), 6.93 – 6.88 (m, 1H), 4.31 – 4.15 (m, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 1H), 3.90 – 3.83 (m, 1H), 2.85 – 2.64 (m, 2H), 1.82 – 1.65 (m, 8H), 1.34 (d, J= 6.8 Hz, 6H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

MS: [M+H]⁺=674.2 (calc=674.2812) (MultiModo+)

Ejemplo 40

15 **N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-6-hidroxicolinamida**



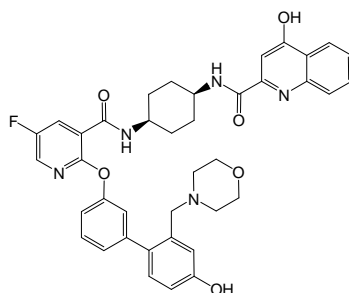
20 EDCI (0.039 g, 0.20 mmol) y HOBt (0.034 g, 0.22 mmol) fueron añadidos a una suspensión agitada de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida dihidrocloruro (0.110 g, 0.19 mmol) y ácido 6-hidroxicolinico (0.031 g, 0.22 mmol) en acetonitrilo (4 mL). Trietilamina (0.129 mL, 0.93 mmol) fue añadida, seguido por acetonitrilo adicional (4 mL). La reacción fue agitada a TA durante 2 días y luego EDCI adicional (40 mg) fue añadido. La mezcla de reacción fue agitada toda la noche y luego HATU (0.070 g, 0.19 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada toda la noche. Amoniacco 880 fue añadido y la mezcla fue agitada durante una noche adicional y luego la mezcla fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 13 mg

30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 3.1, 7.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, J= 7.4, 8.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.11 (m, 5H), 7.06 – 7.04 (m, 1H), 6.92 (dd, J= 2.5, 8.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 3.97 – 3.51 (m, 5H), 2.91 – 2.74 (m, 2H), 1.93 – 1.71 (m, 8H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

35 MS: [M+H]⁺=642.2 (calc=642.2728) (MultiModo+)

Ejemplo 41

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4-hidroxiquinolina-2-carboxamida



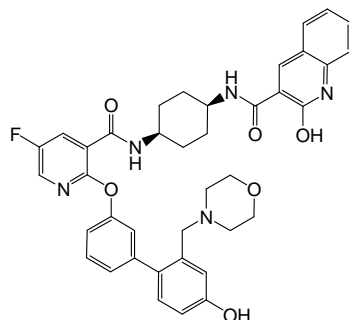
5 A una solución de ácido 4-hidroxiquinolina-2-carboxílico hidrato (38.2 mg, 0.20 mmol) en N-metil-2-pirrolidiona (2 mL) fueron añadidos HOBt (37.2 mg, 0.24 mmol) y EDCI (38.8 mg, 0.20 mmol) la mezcla fue agitada durante 10 min. a TA. Esta mezcla fue luego añadida a una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida, dihidrocloruro (120 mg, 0.20 mmol) y trietilamina (0.113 mL, 0.81 mmol) en N-metil-2-pirrolidiona (2 mL). La mezcla de reacción fue agitada a TA toda la noche. Una alícuota adicional de 0.5 eq del ácido, EDCI y HOBt fue realizada y luego añadida la mezcla de reacción. La mezcla fue diluida con ~1mL agua y purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un aceite el cual después de la trituración con éter proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 23 mg.

10 $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, J = 7.0Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.2Hz, 0.9Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.1Hz, 1H), 8.11 – 8.07 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.57 (t, J = 7.9Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.1Hz, 2.2Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 7.04 (d, J = 2.5Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.06 – 3.98 (m, 1H), 3.87 – 3.57 (m, 4H), 3.22 – 2.78 (m, 4H), 1.99 – 1.76 (m, 8H).

15 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 692.2$ (calc=692.2884) (MultiModo+)

Ejemplo 42

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-hidroxiquinolina-3-carboxamida



20 EDCI (0.039 g, 0.20 mmol) y HOBt (0.034 g, 0.22 mmol) fueron añadidos a una suspensión agitada de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida dihidrocloruro (0.110 g, 0.19 mmol) y ácido 2-hidroxiquinolina-3-carboxílico (Maybridge Chemical Company) (0.042 g, 0.22 mmol) en acetonitrilo (4 mL). Trietilamina (0.129 mL, 0.93 mmol) fue añadida, seguido por acetonitrilo adicional (4 mL). La reacción fue agitada a TA durante 2 días y luego EDCI adicional (40 mg) fue añadido. La mezcla de reacción fue agitada toda la noche y luego HATU (0.070 g, 0.19 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada toda la noche. Amoníaco 880 fue añadido y la mezcla fue agitada durante una noche adicional y luego la mezcla fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 59 mg

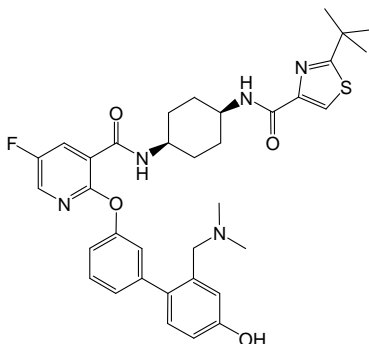
35 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 12.38 (s, 1H), 9.99 – 9.86 (m, 2H), 9.69 – 9.56 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 3.1, 7.9 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 –

7.43 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.23 – 7.01 (m, 5H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 3.80 – 3.67 (m, 2H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 1.80 (s, 8H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

MS: $[M+H]^+ = 692.2$ (calc=692.2884) (MultiModo+)

5 Ejemplo 43

2-tert-butil-N-((1s,4s)-4-(2-(2'-(dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)tiazol-4-carboxamida



10

Paso (a) 2,2-dimetilpropanotioamida

Sulfuro de fósforo (V) (1.330 mL, 12.51 mmol) fue añadido a una suspensión agitada de pivalamida (5 g, 49.43 mmol) en metil t-butil éter (100 mL) y la reacción fue agitada durante el fin de semana a TA. La mezcla fue filtrada a través de celita y evaporada al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido gomoso amarillo. Rendimiento: 9.27 g

15

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 1.32 (s, 9H).

MS: $[M+H]^+ = 118$ (MultiModo+)

Paso (b) etil 2-tert-butiltiazol-4-carboxilato

Etil 3-bromo-2-oxopropanoato (6.20 mL, 49.40 mmol) fue añadido muy cuidadosamente a una solución agitada de 2,2-dimetilpropanotioamida (5.79 g, 49.40 mmol) en etanol (60 mL). La solución fue luego calentada bajo reflujo durante 16h. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc, lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y evaporada al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Biotage, 100g) eluyendo con EtOAc: isohexano, 1:10 dio el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento: 6.56 g

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.39 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H).

25

MS: $[M+H]^+ = 214$ (MultiModo+)

Paso (c) ácido 2-tert-butiltiazol-4-carboxílico

Hidróxido de litio (2.8 g, 120.25 mmol) fue añadido a una mezcla agitada de etil 2-tert-butiltiazol-4-carboxilato (6.56 g, 30.76 mmol) en THF (100 mL) y agua (40 mL). Después de 16h, HCl (62.5 mL, 125 mmol) fue añadido y la solución concentrada a ~40 mL. La mezcla de reacción fue particionada entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa fue extraída con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y evaporadas al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco hueso/amarillo. Rendimiento: 5.41 g

30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 1.46 (s, 9H).

MS: $[M+H]^+ = 186$ (MultiModo+)

Paso (d) 2-tert-butil-N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)tiazol-4-carboxamida

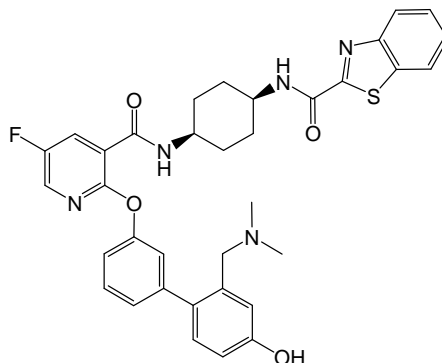
5 A una solución de ácido 2-tert-butiltiazol-4-carboxílico (0.074 g, 0.40 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fue añadido DIPEA (0.138 mL, 0.79 mmol) y HATU (0.151 g, 0.40 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 10 min. antes que una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.19 g, 0.40 mmol) en MeCN (5mL) con 2eq de DIPEA (0.139 mL, 0.79 mmol) fuera añadida y la mezcla fue agitada a TA toda la noche. Amoníaco (1mL) fue añadido y después de agitar durante 1 h. Agua (1mL) fue añadida y luego la reacción cruda purificada por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco esponjoso. Rendimiento 10 174 mg

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 8.40 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.23 – 7.03 (m, 6H), 6.90 (dd, J= 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J= 4.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.50 (s, 6H), 1.71 (s, 8H), 1.39 (s, 9H).

15 MS: [M+H]⁺=646 (calc=646) (MultiModo+)

Ejemplo 44

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)benzo[d]tiazol-2-carboxamida

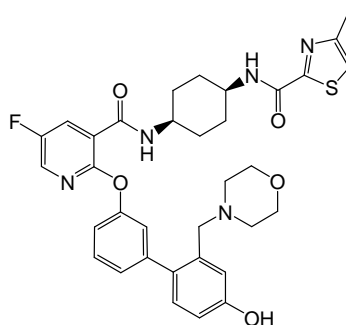


20 A una solución de ácido benzo[d]tiazol-2-carboxílico (0.071 g, 0.40 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fueron añadidos DIPEA (0.138 mL, 0.79 mmol) y HATU (0.151 g, 0.40 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 10 min. antes que una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.19 g, 0.40 mmol) en MeCN (5mL) con 2eq de DIPEA (0.139 mL, 0.79 mmol) fuera añadida y la mezcla fue agitada a TA durante 2 h. Adicionalmente un 1eq HATU (0.151 g, 0.40 mmol) fue añadido y la reacción fue agitada durante 1 h adicional. Agua (1mL) fue añadida y luego la reacción cruda fue purificada por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de amoníaco acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo esponjoso. Rendimiento: 33 mg

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.41 (s, 1H), 8.51 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 8.33 – 8.21 (m, 3H), 8.11 – 8.04 (m, 2H), 7.61 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 7.44 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.18 (t, J= 8.8 Hz, 3H), 7.05 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.68 (dd, J= 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.89 – 1.78 (m, 4H), 1.74 – 1.65 (m, 4H). MS: [M+H]⁺=640.1 (calc=640.2394) (MultiModo+)

35 **Ejemplo 45**

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4-metiltiazol-2-carboxamida



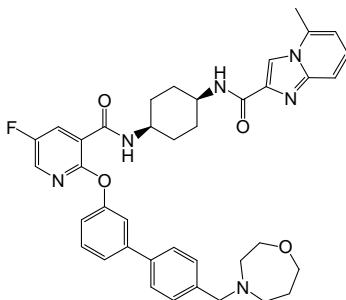
5 Una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (200 mg, 0.34 mmol), etil 4-metiltiazol-2-carboxilato (57.7 mg, 0.34 mmol) y trietilamina (0.094 mL, 0.67 mmol) en etanol (1 mL) fue calentada hasta 100°C en un tubo sellado en el microondas durante 24 h. La mezcla fue purificada usando HPLC preparativa de fase inversa (eluyente = MeCN/ NH₃(ac)), las fracciones apropiadas fueron combinadas, evaporadas para dar un sólido blanco el cual fue secado toda la noche a 40°C al vacío y proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 23 mg

10 ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.0 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.3 Hz, 2.5 Hz, 1H), 4.08 – 4.04 (m, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.44 – 3.41 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 4H), 1.86 – 1.72 (m, 6H), 1.69 – 1.62 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=646.2 (calc=646.2499) (MultiModo+)

Ejemplo 46

15 **N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida**



20 **Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida**

A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida. hidrocloreto (1.8 g, 3.66 mmol) en acetonitrilo (100 mL) fue añadido ácido 5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (0.645 g, 3.66 mmol) y trietilamina (5.10 mL, 36.61 mmol). Después de la adición de trietilamina la mezcla de reacción. Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (2.448 mL, 3.84 mmol) fue luego añadida y la mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en EtOAc (750mL) y lavado con NaHCO₃ saturado (ac), salmuera, secado (MgSO₄) y evaporado para dar el compuesto del subtítulo como una espuma. Rendimiento: 1.8 g

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 – 8.06 (m, 2H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (dt, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.55 (m, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 6.69 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.99 – 1.80 (m, 6H), 1.73 – 1.67 (m, 2H).

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

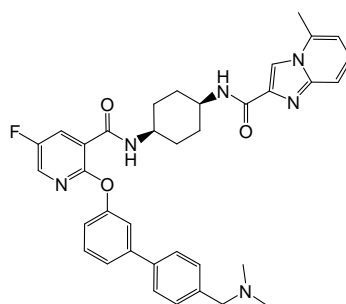
5 Acetato de paladio (0.033 g, 0.15 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (0.120 g, 0.29 mmol) fue añadido a acetonitrilo (22.92 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante fue agitada durante 10 min. A esta solución fue añadido carbonato de potasio (1.217 g, 8.80 mmol) disuelto en agua (22.92 mL), seguido por ácido 4-formilfenilborónico (0.660 g, 4.40 mmol) y N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (1.8 g, 2.93 mmol) y la mezcla calentada a 80 °C durante 24 h. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y evaporadas hasta una espuma amarilla. Esta fue purificada usando cromatografía de columna (eluyente = EtOAc) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 1.5 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 8.39 (ddd, J = 8.0, 3.3, 0.2 Hz, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.17 (m, 5H), 6.68 (dd, J = 6.9, 0.8 Hz, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.19 – 4.12 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.01 – 1.85 (m, 6H), 1.75 – 1.67 (m, 2H).

15 Paso (c) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

A una solución de homomorfina hidrocloreto (52.3 mg, 0.38 mmol) en DCM (3 mL) fue añadida trietilamina (0.035 mL, 0.25 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 10 min. antes que N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (150 mg, 0.25 mmol) fuera añadida. Después de 40 min. triacetoxiborohidruro de sodio (81 mg, 0.38 mmol) fue añadido y la reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar una espuma. Esta fue purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas, evaporadas y el residuo triturado con éter para dar un sólido. El sólido fue secado toda la noche a 40 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 93 mg

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 3H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 3H), 7.41 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.09 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.36 – 3.19 (m, 14H), 2.75 (s, 3H), 1.96 – 1.83 (m, 8H).
MS: [M+H]⁺=677.2 (calc=677.3251) (MultiModo+)

30 Ejemplo 47**N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((dimetilamino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida**

35 A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (150 mg, 0.25 mmol) en DCM (3 mL) fue añadida dimetilamina, solución 2M en MTBE (0.190 mL, 0.38 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (81 mg, 0.38 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar una espuma. Esta espuma fue luego purificada usando HPLC preparativa de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN). Las fracciones apropiadas fueron combinadas, evaporadas y el residuo triturado con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 89

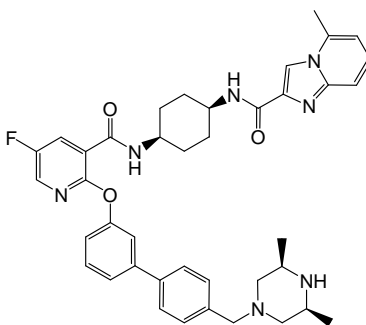
mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (dd, $J=8.1, 3.2$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.53 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 3H), 7.42 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.04 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.06 – 3.92 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 1.96 – 1.82 (m, 8H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=621.1$ (calc=621.2989) (MultiModo+)

Ejemplo 48

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



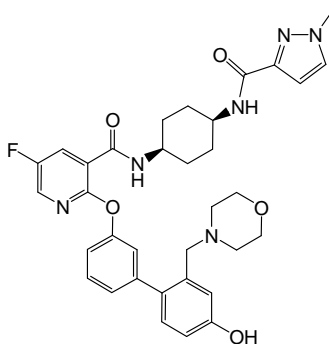
A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (150 mg, 0.25 mmol) en DCM (3 mL) fue añadida (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (43.4 mg, 0.38 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min.. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (81 mg, 0.38 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO_3 sat. (ac), secada (MgSO_4) y evaporada para dar una espuma. Esta espuma fue purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN). Las fracciones apropiadas fueron combinadas, evaporadas y el residuo triturado con éter para dar un sólido. El sólido fue secado toda la noche a 40 °C para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 131 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J=8.2, 3.1$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 2H), 7.98 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.65 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.53 – 7.45 (m, 3H), 7.41 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 7.14 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.30 – 4.27 (m, 1H), 4.22 – 4.15 (m, 3H), 3.84 – 3.77 (m, 2H), 3.41 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 2.77 (s, 4H), 1.95 – 1.84 (m, 8H), 1.34 (d, $J=6.4$ Hz, 6H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=690.2$ (calc=690.3568) (MultiModo+)

Ejemplo 49

5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)nicotinamida



HATU (0.141 g, 0.37 mmol) fue añadido a una solución de ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (0.042 g, 0.34 mmol), N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida 2HCl (0.2 g, 0.34 mmol) y DIPEA (0.235 mL, 1.35 mmol) en DMF (5 mL) y la solución agitada a TA durante 20 h. La reacción fue tratada con NH₃ 7M/MeOH (1 mL) y agitada durante 1 h y evaporada al vacío y la solución de DMF restante purificada por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeCN como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 169 mg

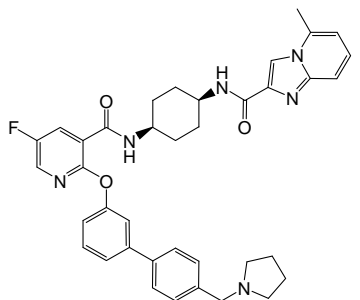
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.34 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 – 7.10 (m, 3H), 7.07 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.44 – 3.46 (m, 6H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.28 – 2.48 (m, 4H), 1.87 – 1.56 (m, 8H).

MS: APCI (+vo): 629 (M+1)

Ejemplo 50

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(pirrolidin-1-ilmetil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

15



A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (150 mg, 0.25 mmol) en DCM (3 mL) fue añadido pirrolidina (0.032 mL, 0.38 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (81 mg, 0.38 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para proporcionar el compuesto del título como una espuma. Rendimiento: 97 mg

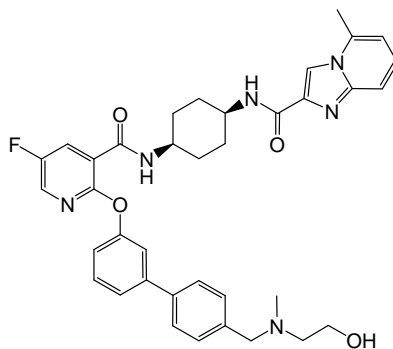
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.08 (s, 1H), 8.33 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 3H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 7.40 (t, J= 1.9 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J= 7.9, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 4.30 – 3.95 (m, 4H), 3.72 – 3.65 (m, 2H), 2.91 – 2.83 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.19 – 2.11 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=647.1 (calc=647.3146) (MultiModo+)

Ejemplo 51

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((2-hidroxi-etil)(metil)amino)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

30



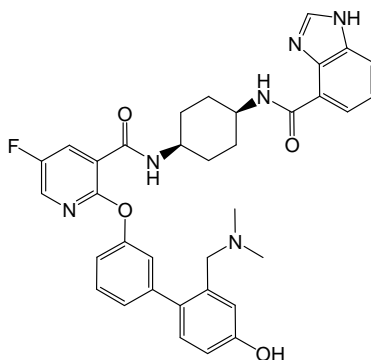
A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (150 mg, 0.25 mmol) en DCM (3 mL) fue añadido 2-(metilamino)etanol (0.030 mL, 0.38 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (81 mg, 0.38 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para proporcionar el compuesto del título como una espuma. Rendimiento: 36 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.32 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 2H), 7.99 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 3H), 7.54 – 7.46 (m, 4H), 7.43 (d, J= 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 4.31 – 4.15 (m, 6H), 3.97 (t, J= 4.6 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.96 – 1.84 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=651.1 (calc=651.3095) (MultiModo+)

Ejemplo 52

N-((1s,4s)-4-(2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



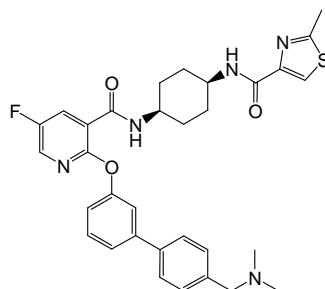
DIPEA (0.081 mL, 0.46 mmol) y HATU (0.176 g, 0.46 mmol) fueron añadidos a ácido 1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (Apollo Scientific Limited) (0.075 g, 0.46 mmol) en acetonitrilo (1 mL). La mezcla fue agitada durante 10 min. y luego una solución de DIPEA (0.081 mL, 0.46 mmol) y N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(2'-((dimetilamino)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida dihidrocloruro (0.085 g, 0.15 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadida. Después de 6 h más ácido (30 mg) fue activado con HATU (60 mg) y DIPEA (0.05 mL) en acetonitrilo (1.000 mL) y añadido a la mezcla de reacción. Esta fue agitada toda la noche y luego amoniaco 880 (2 mL) fue añadido y la reacción fue agitada durante 4 h. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 61 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.96 – 9.67 (m, 2H), 9.45 – 9.31 (m, 1H), 8.56 – 8.48 (m, 2H), 8.25 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J= 7.9, 3.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 3H), 7.02 – 7.00 (m, 1H), 6.89 (dd, J= 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.22 – 4.13 (m, 2H), 4.07 – 3.95 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 8H). Los protones restantes oscurecidos por los picos del solvente.

MS: [M+H]⁺=623.2 (calc=623.2782) (MultiModo+)

Ejemplo 53

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((dimetilamino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida



Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

5 Acetato de paladio (0.050 g, 0.22 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (0.184 g, 0.45 mmol) fueron añadidos a acetonitrilo (35.0 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante fue agitada durante 10 min. A esta solución fue añadido carbonato de potasio (1.857 g, 13.44 mmol) disuelto en agua (35.0 mL), seguido por ácido 4-formilfenilborónico (1.007 g, 6.72 mmol) y N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (2.6 g, 4.48 mmol) y la mezcla calentada a 80 °C durante 2 h. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar una espuma marrón claro. Esta fue purificada usando cromatografía de columna (eluyente = 80% EtOAc:hexano que va a EtOAc puro) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento 2.13 g

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.46 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.10 – 4.03 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.99 – 1.78 (m, 6H), 1.73 – 1.59 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 559 (MultiModo+).

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((dimetilamino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida trifluoroacetato

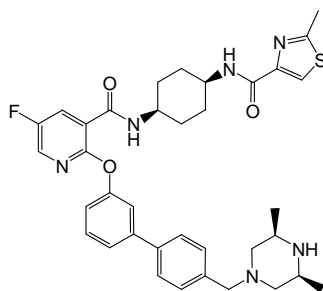
25 A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (150 mg, 0.27 mmol) en DCM (3 mL) fue añadida dimetilamina, solución 2M en MTBE (0.201 mL, 0.40 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0.40 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar un vidrio incoloro. Este fue purificado por HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 109 mg

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 3H), 7.39 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 4.29 – 4.21 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 1.98 – 1.75 (m, 6H), 1.73 – 1.57 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 588.3 (calc = 588.2444) (MultiModo+)

Ejemplo 54

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida



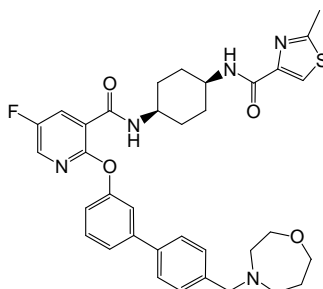
5 A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (150 mg, 0.27 mmol) en DCM (3 mL) fue añadida (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (46.0 mg, 0.40 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0.40 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar un vidrio amarillo. Este fue purificado por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 88 mg

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 – 7.48 (m, 3H), 7.44 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 4.24 (br s, 1H), 4.14 – 3.97 (m, 3H), 3.67 (br s, 2H), 3.35 – 3.17 (m, 2H), 3.01 (t, J= 12.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.00 – 1.74 (m, 6H), 1.73 – 1.56 (m, 2H), 1.38 – 1.23 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=657.3 (calc=657.3023) (MultiModo+)

Ejemplo 55

15 **N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((1,4-oxazepan-4-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida**

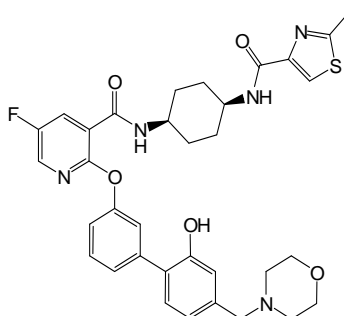


20 A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (150 mg, 0.27 mmol) en DCM (3 mL) fue añadido 1,4-oxazepane hidrocloreto (55.4 mg, 0.40 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0.40 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar una espuma blanca. Esta fue purificada por HPLC para dar el compuesto del título. Rendimiento: 75 mg

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (dd, J= 8.1, 3.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J= 8.2, 2H), 7.64 – 7.51 (m, 6H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 4.41 (d, J= 4.1 Hz, 2H), 4.01 (br s, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 2H), 3.81 – 3.64 (m, 3H), 3.55 – 3.43 (m, 1H), 3.43 – 3.33 (m, 1H), 3.31 – 3.19 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.16 – 1.98 (m, 2H), 1.83 – 1.58 (m, 8H).

30 MS: [M+H]⁺=644.3 (calc=644.2707) (MultiModo+)

Ejemplo 56

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(2'-hidroxi-4'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida**Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida**

5 Una solución de carbonato de potasio (0.643 g, 4.65 mmol) en agua (4.5 mL), 3-hidroxi-4-yodobenzaldehído (0.385 g, 1.55 mmol) y N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (0.9 g, 1.55 mmol) fueron añadidos secuencialmente a una solución agitada de acetato de paladio (II) (0.035 g, 0.16 mmol) y diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (0.127 g, 0.31 mmol) en acetonitrilo (6.0 mL) y calentada a 70 °C durante 1 h. La mezcla fue enfriada hasta la TA, extraída con EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada (MgSO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en sílice con 50 % EtOAc/isohexano como eluyente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón claro. Rendimiento: 139 mg

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 4H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.81 – 1.62 (m, 8H).

MS: APCI (+vo) 575 (M+1)

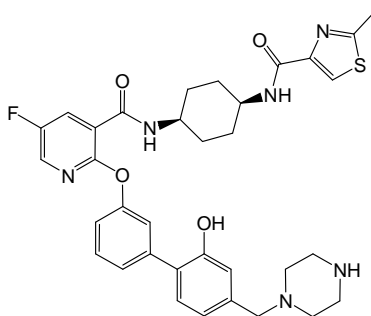
Paso (b) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(2'-hidroxi-4'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida trifluoroacetato

20 N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (65 mg, 0.11 mmol), morfolina (0.020 mL, 0.23 mmol) y ácido acético (0.013 mL, 0.23 mmol) fueron disueltos en DCM (5 mL) y agitados durante 10 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (47.9 mg, 0.23 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada durante 1 h adicional. La reacción fue diluida con DCM (50 mL), lavada con NaHCO₃ saturado (ac) y salmuera, secada (MgSO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa con MeCN/TFA ac como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 27 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 4.34 – 4.22 (m, 2H), 4.05 – 3.82 (m, 4H), 3.69 – 3.56 (m, 2H), 3.35 – 3.04 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 1.80 – 1.62 (m, 8H).

MS: APCI (+vo):646 (M+1).

Ejemplo 57**N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(2'-hidroxi-4'-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida**



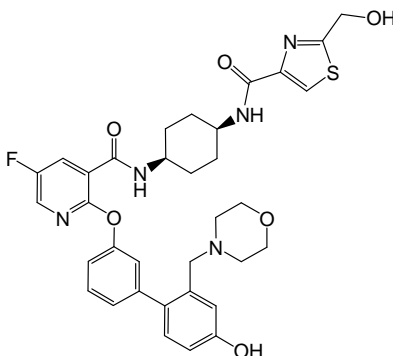
5 N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (65 mg, 0.11 mmol), piperazina (48.7 mg, 0.57 mmol) y ácido acético (0.032 mL, 0.57 mmol) fueron disueltos en DCM (5 mL) y agitados durante 10 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (47.9 mg, 0.23 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada durante 1 h adicional. La reacción fue diluida con DCM (50 mL), lavada con NaHCO₃ saturado (ac) y salmuera, secada (MgSO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa con MeCN/TFA ac como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 22 mg

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.72 (s, 1H), 8.34 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.59 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.84 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.79 – 3.55 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.85 – 2.68 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.79 – 1.61 (m, 8H).

MS: APCI (+vo) 645 (M+1)

Ejemplo 58

15 **N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxamida**



20 **Paso (a) Etil 2-(pivaloiloximetil)tiazol-4-carboxilato**

25 2-Amino-2-tioxoetil pivalato (3.0 g, 17.12 mmol) y ácido 3-bromo-2-oxopropanoico (3.14 g, 18.83 mmol) fueron disueltos en EtOH (20 mL), tamices moleculares de 4Å fueron añadidos y la mezcla de reacción calentada a reflujo durante 20 h y luego enfriada hasta la TA, filtrada, lavada con EtOH y evaporada al vacío. El semisólido residual fue tratado con 50 % EtOAc/DCM y el sólido marrón claro resultante filtrado. El filtrado fue evaporado al vacío y el residuo purificado por cromatografía en sílice con 20 % EtOAc/isohehexano como eluyente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 2.47 g

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H).

MS: APCI (+vo) 272 (M+1).

Paso (b) ácido 2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxílico

Una solución de NaOH (1.769 g, 44.23 mmol) en agua (20.0 mL) fue añadida a una solución agitada de etil 2-(pivaloiloximetil)tiazol-4-carboxilato (2.4 g, 8.85 mmol) en una mezcla de THF (20 mL) y MeOH (10.0 mL), y la reacción fue agitada durante 72 h. Acidificada con HCl 2M (10 mL) y evaporada al vacío para proporcionar ácido 2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxílico crudo como un sólido blanco. Purificado por cromatografía de fase inversa con MeCN/TFA ac como eluyente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 1.4 g

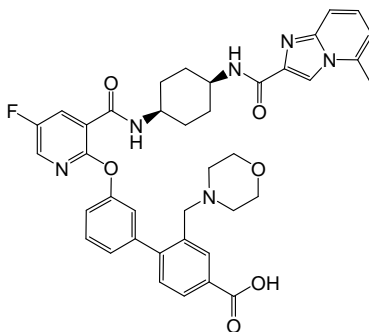
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (s, 1H), 4.73 (s, 2H).

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxamida trifluoroacetato

DCC (0.063 g, 0.30 mmol) fue añadido a una solución de ácido 2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxílico (0.044 g, 0.28 mmol) y HOBt (0.048 g, 0.30 mmol) en DMF (3 mL) y agitada durante 10 min. Una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (0.15 g, 0.25 mmol) y DIPEA (0.088 mL, 0.51 mmol) en DMF (2 mL) fue luego añadida y la reacción fue agitada durante 20 h. La mezcla fue evaporada al vacío y la solución de DMF restante purificada por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeCN como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 82 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.18 – 9.91 (m, 1H), 8.35 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.60 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 4H), 6.92 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.38 – 3.47 (m, 9H), 3.23 – 3.02 (m, 2H), 2.78 – 2.58 (m, 2H), 1.81 – 1.57 (m, 8H).

MS: APCI (+vo) 662 (M-1).

Ejemplo 59**Ácido 3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)-2-(morfolinometil)bifenil-4-carboxílico**

25

Paso (a) metil 3-(morfolinometil)-4-(trifluorometilsulfonilo)benzoato

A una suspensión de metil 4-hidroxi-3-(morfolinometil)benzoato, hidrocloreto (4 g, 13.90 mmol) en DMF (25 mL) fue añadida trietilamina (6.78 mL, 48.66 mmol). La mezcla se tornó de color beige y la suspensión cambió la forma pero no se aclaró y se convirtió en una solución homogénea. A esta suspensión, enfriada hasta 5 °C, fue luego añadida 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (10.93 g, 30.58 mmol). El baño de hielo fue eliminado y la mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue vertida en agua (400mL) y basicada usando NaHCO₃ saturado (ac). Los productos orgánicos fueron extraídos en éter (x3), combinados, lavados con salmuera, secados (MgSO₄) y evaporados para dar un sólido blanco. El producto crudo fue purificado usando cromatografía de columna (eluyente = 20% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 3.9 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.95 (s,

3H), 3.70 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.46 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H).

Paso (b) metil 3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)-2-(morfolinometil)bifenil-4-carboxilato

5 En un tubo de microondas fue cargado acetonitrilo (2 mL) seguido por tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamoilato (1 g, 1.80 mmol), metil 3-(morfolinometil)-4-(trifluorometilsulfonilo)benzoato (0.690 g, 1.80 mmol), carbonato de potasio (0.746 g, 5.40 mmol), agua (2 mL), 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenil (0.074 g, 0.18 mmol) y finalmente acetato de paladio (0.020 g, 0.09 mmol). La mezcla fue calentada en el microondas a 80°C durante 1 h. La mezcla fue diluida con EtOAc y luego lavada con NaHCO₃ (ac), salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada para dar un aceite. Este fue purificado usando cromatografía de columna (eluyente = 1:1 hexano:EtOAc) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento: 650 mg

MS: $[M+H]^+ = 663$ (MultiModo+)

Paso (c) metil 3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)-2-(morfolinometil)bifenil-4-carboxilato, dihidrocloruro

15 A una solución de metil 3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)-2-(morfolinometil)bifenil-4-carboxilato (.6 g, 0.91 mmol) en DCM (5 mL) fue añadido cloruro de hidrógeno, solución 4.0M en dioxano (3.39 mL, 13.58 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 3 días. La mezcla fue concentrada al vacío y el residuo triturado con éter. El éter fue eliminado al vacío y esto dio el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 0.52 g

20 MS: = 563 (MultiModo+)

Paso (d) ácido 3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)-2-(morfolinometil)bifenil-4-carboxílico

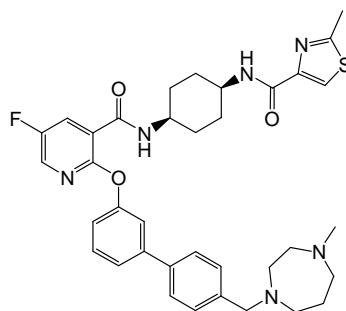
25 A una suspensión de metil 3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)-2-(morfolinometil)bifenil-4-carboxilato, hidrocloreuro (150 mg, 0.25 mmol) y ácido 5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (44.1 mg, 0.25 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fue añadida trietilamina (0.349 mL, 2.50 mmol). La mezcla fue agitada a TA hasta que se hizo homogénea. A esta solución fue luego añadido anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.167 mL, 0.26 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante una hora. A esta mezcla fue luego añadido hidróxido de litio (0.024 mL, 2.50 mmol), agua (1 mL) y metanol (1 mL). La mezcla fue colocada en un tubo de microondas y calentada hasta 80°C durante 30 min. La mezcla fue purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas, evaporadas y el residuo triturado con éter para dar un sólido blanco el cual fue secado toda la noche al vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 105 mg

35 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J = 7.8, 2.1, 0.3$ Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.78 – 3.63 (m, 4H), 3.13 – 2.90 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.96 – 1.79 (m, 8H).

MS: $[M+H]^+ = 707.2$ (calc=707.2993) (MultiModo+)

Ejemplo 60

40 **N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metilimidazol-4-carboxamida**



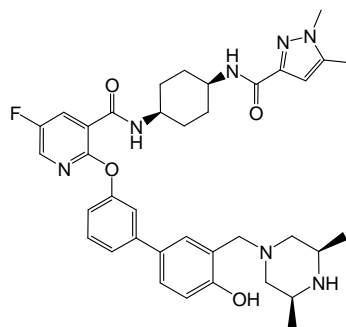
5 A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida (150 mg, 0.27 mmol) en DCM (3 mL) fue añadido 1-metil-1,4-diazepano (0.050 mL, 0.40 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0.40 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar un vidrio incoloro. Este fue purificado por HPLC para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 20 mg

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J= 8.1, 3.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 – 7.44 (m, 6H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.20 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 4.24 (br s, 1H), 4.18 – 4.03 (m, 3H), 3.83 – 3.20 (m, 8H), 2.87 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.48 (br s, 2H), 1.98 – 1.75 (m, 6H), 1.73 – 1.57 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=657.3 (calc=657.3023) (MultiModo+)

Ejemplo 61

15 **N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida**



Paso (a) N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida hidrocloreuro

20 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (5.29 g, 9.52 mmol) en DCM (35mL) fue añadido cloruro de hidrógeno 4.0 M en dioxano (23.81 mL, 95.25 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 24 h. La mezcla fue evaporada hasta secarse para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 4.56 g

MS: [M+H]⁺ = 456 (MultiModo+)

25 **Paso (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida**

30 A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida hidrocloreuro (1.5 g, 3.05 mmol) en acetonitrilo (100 mL) fue añadido ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (1.069 g, 7.63 mmol) y trietilamina (4.25 mL, 30.50 mmol). Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (T3P) (5.83 mL, 9.15 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue evaporada hasta

secarse y el residuo disuelto en DCM (150 mL) y lavado con NaHCO₃ saturado (ac), salmuera, secado (MgSO₄) y evaporado para dar una espuma. El producto fue purificado usando cromatografía de columna (eluente = EtOAc puro) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 1.04 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.64 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.95 – 1.73 (m, 6H), 1.67 – 1.58 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 578 (MultiModo+).

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamida

10 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (0.050 g, 0.09 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) DCM (0.074 g, 0.09 mmol) fueron agitados en dimetilsulfóxido seco (5 mL) bajo nitrógeno durante 10 min. Acetato de potasio (0.530 g, 5.40 mmol), N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida (1.04 g, 1.80 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.608 g, 2.40 mmol) fueron añadidos y la reacción fue calentada a 80°C toda la noche. La reacción fue enfriada y diluida con agua (100mL). La suspensión fue agitada a TA durante 30 min., y luego el precipitado fue filtrado. El precipitado fue disuelto en DCM, secado (MgSO₄) y el solvente eliminado para dar un aceite marrón. El material crudo fue purificado por Biotage (eluente = EtOAc puro) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma naranja después de la evaporación. Rendimiento: 0.81 g

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (dd, *J* = 8.3, 3.2 Hz, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 2H), 7.74 (dd, *J* = 6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.1, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 1H), 4.11 – 4.03 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.94 – 1.73 (m, 6H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.32 (s, 12H).

MS: [M+H]⁺ = 578 (MultiModo+)

Paso (d) 4-bromo-2-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenol

25 A una solución de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (1 g, 4.97 mmol) en DCM (50 mL) fue añadida (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (0.852 g, 7.46 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (1.582 g, 7.46 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 24 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar una espuma blanca. Esta fue purificada por Biotage (eluente = 2.5% amoníaco 7M en metanol / DCM) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 1.32 g

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.00 – 2.90 (m, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 2H), 1.74 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺ = 300 (MultiModo+).

Paso (e) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida

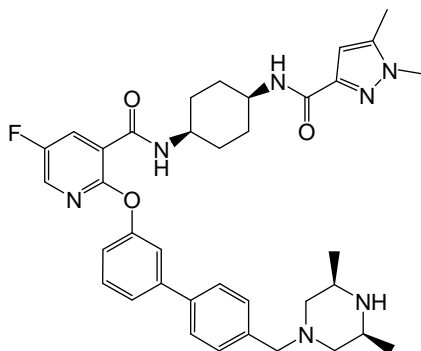
40 En un tubo de microondas fue cargado acetonitrilo (2 mL) seguido por N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamida (100 mg, 0.17 mmol), 4-bromo-2-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenol (51.8 mg, 0.17 mmol), carbonato de potasio (71.8 mg, 0.52 mmol), agua (2 mL), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (7 mg, 0.02 mmol) y finalmente acetato de paladio (2 mg, 8.66 μmol). La mezcla fue calentada en el microondas a 80°C durante 1 h. La mezcla fue diluida con EtOAc y luego lavada con NaHCO₃ (ac), salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada para dar un aceite amarillo. Este fue purificado por HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 7.5 mg

45 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J* = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 5H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.16 – 4.10 (m, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.51 – 3.40 (m, 3H), 2.34 – 2.25 (m, 6H), 1.92 – 1.77 (m, 6H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 8H).

MS: [M+H]⁺ = 670.3 (calc=670.3517) (MultiModo+)

Ejemplo 62

N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida



5

Paso (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamida

10 Acetato de paladio (4.86 mg, 0.02 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (17.78 mg, 0.04 mmol) fueron añadidos a acetonitrilo (3.38 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante fue agitada durante 10 min. A esta solución fue añadido carbonato de potasio (180 mg, 1.30 mmol) disuelto en agua (3.38 mL), seguido por ácido 4-formilfenilborónico (97 mg, 0.65 mmol) y N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida (250 mg, 0.43 mmol) y la mezcla calentada a 80 °C durante 2 h. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar un aceite amarillo. Este fue purificado usando cromatografía de columna (eluyente = EtOAc puro) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 187 mg

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.76 – 7.72 (m 2H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.30 – 4.27 (m, 1H), 4.10 – 4.01 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.98 – 1.76 (m, 6H), 1.70 – 1.56 (m, 2H).

20

MS: [M+H]⁺ = 556 (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida

25 A una solución de N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamida (150 mg, 0.27 mmol) en DCM (3 mL) fue añadida (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (46.2 mg, 0.40 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (86 mg, 0.40 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar un vidrio amarillo. Este fue purificado por HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 107 mg

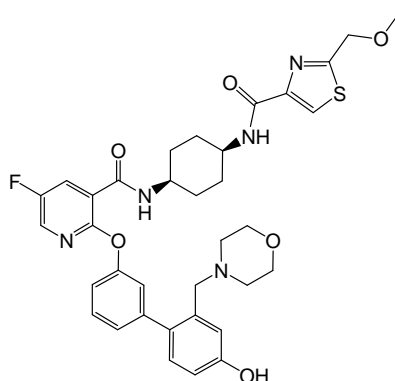
30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.59 – 7.43 (m, 4H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 6.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 4H), 3.31 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95 – 1.74 (m, 6H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

30

MS: [M+H]⁺ = 654.4 (calc = 654.3568) (MultiModo+)

35 Ejemplo 63

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-(metoximetil)tiazol-4-carboxamida



Paso (a) ácido 2-(metoximetil)tiazol-4-carboxílico

5 Hidruro de sodio (0.151 g, 3.77 mmol) fue añadido a una solución de ácido 2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxílico (0.2 g, 1.26 mmol) en DMF (2 mL) y agitada durante 20 min. Metil yoduro (0.236 mL, 3.77 mmol) fue añadido y la reacción fue agitada durante unas 2 h adicionales. Agua (2 mL) fue añadida, seguido por NaOH (0.251 g, 6.28 mmol) y agitada durante 20 h. La mezcla de reacción fue calentada a 60 °C durante 5 h y luego enfriada hasta la TA, acidificada con HCl 2M y purificada por HPLC de fase inversa con MeCN/TFA ac como eluyente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 31 mg

10 MS: APCI (+vo) 174 (M+1)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-(metoximetil)tiazol-4-carboxamida

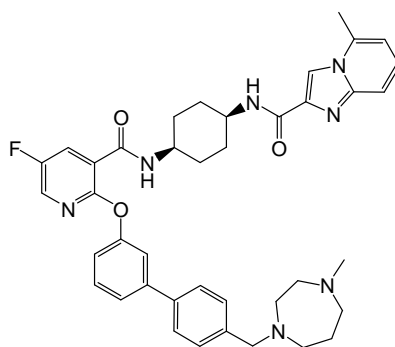
15 DCC (0.042 g, 0.20 mmol) fue añadido a una solución de ácido 2-(metoximetil)tiazol-4-carboxílico (0.029 g, 0.17 mmol) y HOBt (0.032 g, 0.20 mmol) en DMF (2 mL) y fue agitada durante 10 min. Una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (0.1 g, 0.17 mmol) y DIPEA (0.059 mL, 0.34 mmol) en DMF (1 mL) fue luego añadida y la reacción fue agitada durante 20 h. La mezcla fue evaporada al vacío y la solución de DMF restante purificada por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeCN como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 17 mg

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.63 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.26 – 6.85 (m, 6H), 4.70 (s, 2H), 4.38 – 4.17 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.82 – 3.03 (m, 7H), 3.41 (s, 3H), 2.81 – 2.48 (m, 2H), 1.81 – 1.60 (m, 8H).

MS: APCI (+vo) 676 (M+1)

Ejemplo 64

25 N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

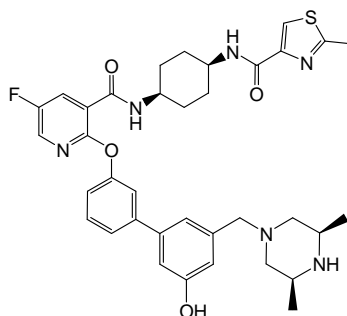


5 A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (150 mg, 0.25 mmol) en DCM (3 mL) fue añadido 1-metil-1,4-diazepano (0.047 mL, 0.38 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (81 mg, 0.38 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar una espuma. Esta espuma fue purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN). Las fracciones apropiadas fueron combinadas, evaporadas y el residuo triturado con éter para dar un sólido. El compuesto fue luego purificado por HPLC prep de fase inversa (eluyente = NH₃(ac)/MeCN). Las fracciones apropiadas fueron combinadas y el residuo triturado con éter para dar un sólido. El sólido fue secado toda la noche a 40°C para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 31 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J= 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 3H), 7.56 – 7.50 (m, 4H), 7.41 – 7.32 (m, 5H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 6.67 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 4.28 – 4.21 (m, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 2.75 – 2.69 (m, 6H), 2.66 – 2.63 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.98 – 1.64 (m, 12H). MS: [M+H]⁺=690.3 (calc=690.3568) (MultiModo+)

15 Ejemplo 65

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida



20

Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-formil-5'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

25 Acetato de paladio (3.87 mg, 0.02 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (14.14 mg, 0.03 mmol) fueron añadidos a acetonitrilo (4 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante fue agitada durante 10 min. A esta solución fue añadido carbonato de potasio (143 mg, 1.03 mmol) disuelto en agua (4 mL), seguido por N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (200 mg, 0.34 mmol) y 3-bromo-5-hidroxibenzaldehído (69.3 mg, 0.34 mmol) y la mezcla calentada a 80 °C durante 2 h. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar un aceite marrón. El material crudo fue purificado por Biotage (eluyente = EtOAc puro) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca después de la evaporación. Rendimiento: 102 mg

MS: [M+H]⁺ = 575 (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

35 A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-formil-5'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (104 mg, 0.18 mmol) en DCM (3 mL) fue añadida (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (31.0 mg, 0.27 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (57.5 mg, 0.27 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar un vidrio amarillo. Este fue purificado por HPLC para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 29 mg

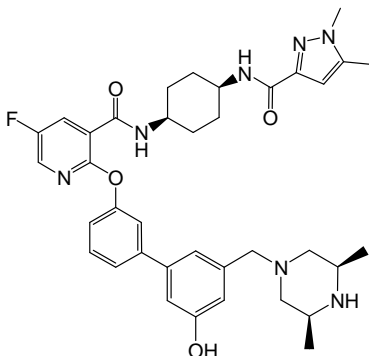
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 8.0, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.37 – 7.35 (m, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (t, J= 2.0

Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.16 – 4.10 (m, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 3.12 – 3.07 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.12 (t, J= 11.8 Hz, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 6H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.25 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

MS: $[M+H]^+$ =673.3 (calc=673.2972) (MultiModo+)

Ejemplo 66

5 **N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(3'-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida**



10 **Paso (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-formil-5'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamida**

Acetato de paladio (3.89 mg, 0.02 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (14.22 mg, 0.03 mmol) fueron añadidos a acetonitrilo (4 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante fue agitada durante 10 min. A esta solución fue añadido carbonato de potasio (144 mg, 1.04 mmol) disuelto en agua (4 mL), seguido por N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamida (200 mg, 0.35 mmol) y 3-bromo-5-hidroxibenzaldehído (69.6 mg, 0.35 mmol) y la mezcla calentada a 80 °C durante 2 h. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar una espuma marrón claro. El material crudo fue purificado por Biotage (eluente = EtOAc puro) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca después de la evaporación. Rendimiento: 144 mg

MS: $[M+H]^+$ = 572 (MultiModo+)

25 **Paso (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(3'-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-5'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida**

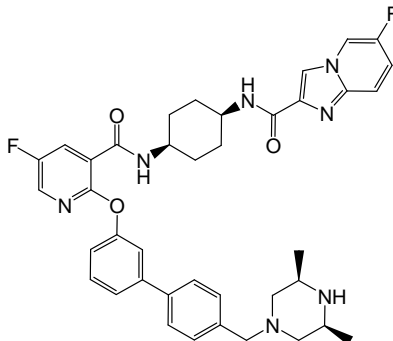
A una solución de N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-formil-5'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamida (159 mg, 0.28 mmol) en DCM (3 mL) fue añadida (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (47.6 mg, 0.42 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (88 mg, 0.42 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar un vidrio amarillo. Este fue purificado por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 65 mg

30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 7.38 – 7.36 (m, 1H), 7.16 (dt, J= 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70 – 3.67 (m, 2H), 3.47 – 3.35 (m, 2H), 3.16 (dd, J= 12.9, 2.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 6H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.27 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

35 MS: $[M+H]^+$ =670.4 (calc=670.3517) (MultiModo+)

Ejemplo 67

N-((1*s*,4*s*)-4-(2-(4'-(((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida



5

Paso (a) tert-butil (1*s*,4*s*)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

Pd-118 (0.117 g, 0.18 mmol) fue agitado en acetonitrilo (15 mL) durante 15 min., y luego carbonato de potasio (0.747 g, 5.40 mmol), ácido 4-formilfenilborónico (0.270 g, 1.80 mmol) y tert-butil (1*s*,4*s*)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (1 g, 1.80 mmol) fueron añadidos. La mezcla de reacción fue calentada a 80 °C durante 8 h y luego se dejó reposar toda la noche. El acetonitrilo fue evaporado y EtOAc añadido al residuo acuoso. Las capas fueron separadas y el material acuoso extraído con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y filtrada. El filtrado fue evaporado y el aceite resultante disuelto en DCM. El producto crudo fue purificado sobre Biotage (sílice, 50g) eluyendo con 50% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco hueso. Rendimiento: 0.78g

MS: [M-H]⁺=532 (MultiModo+)

Paso (b) tert-butil (1*s*,4*s*)-4-(2-(4'-(((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato

A una solución de tert-butil (1*s*,4*s*)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.78 g, 1.46 mmol) en DCM (5 mL) fue añadida (2*S*,6*R*)-2,6-dimetilpiperazina (0.250 g, 2.19 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 2 h. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.465 g, 2.19 mmol) fue luego añadido. Después de agitar durante 1 h, la reacción se completó. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar el compuesto del subtítulo como una espuma pálida. Rendimiento: 0.88 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, *J* = 3.1, 7.8 Hz, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.56 – 7.53 (m, 4H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 2H), 2.79 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H), 1.85 – 1.61 (m, 11H), 1.41 (s, 9H), 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=632 (MultiModo+)

Paso (c) N-((1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida hidrocloreto

A una solución de tert-butil (1*s*,4*s*)-4-(2-(4'-(((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.88 g, 1.39 mmol) en DCM (3 mL) fue añadido HCl 4M (en dioxano) (3.48 mL, 13.93 mmol). Después de un min., un sólido había comenzado a precipitarse. Metanol (3 mL) fue añadido para hacer la solución homogénea. La reacción fue agitada a TA toda la noche. La solución fue concentrada al vacío y luego triturada con éter. El sólido pálido fue filtrado para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0.71g

MS: [M-H]⁺=532 (MultiModo+)

Paso (d) N-((1*s*,4*s*)-4-(2-(4'-(((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida

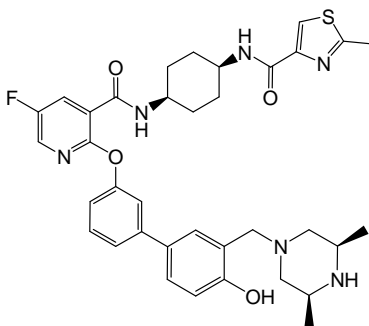
5 A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida hidrocloreto (0.1 g, 0.19 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fueron añadidos ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (0.041 g, 0.19 mmol) y trietilamina (0.262 mL, 1.88 mmol). Después de la adición de trietilamina la mezcla de reacción se convirtió en una solución homogénea. Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (T3P) (0.126 mL, 0.20 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 10 min. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en EtOAc y lavado con NaHCO₃ saturado (ac), salmuera, secada (MgSO₄) y evaporado para dar un aceite. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 69 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.82 – 8.80 (m, 1H), 8.37 – 8.35 (m, 2H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 3.1, 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 4H), 7.54 – 7.45 (m, 4H), 7.40 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.23 – 7.20 (m, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 3.15 – 3.08 (m, 2H), 2.52 – 2.47 (m, 3H), 2.33 – 2.32 (m, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 9H), 1.18 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

15 MS: [M+H]⁺=694.3 (calc=694.3317) (MultiModo+)

Ejemplo 68

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida



20

Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

25 N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (100 mg, 0.17 mmol), 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (34.6 mg, 0.17 mmol) y carbonato de sodio (148 mg, 0.52 mmol) fueron añadidos a THF (2.000 mL) y agua desgasificada (1 mL) bajo nitrógeno. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4 mg, 3.45 μmol) fue luego añadido y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo toda la noche. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar un aceite amarillo. El material crudo fue purificado por Biotage (eluyente = EtOAc puro) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco después de la evaporación. Rendimiento: 95 mg

30

MS: [M+H]⁺=575 (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

35 A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (88.2 mg, 0.15 mmol) en DCM (3 mL) fue añadida (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (26.3 mg, 0.23 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (48.8 mg, 0.23 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO₃ sat. (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar un vidrio amarillo. Este fue purificado por HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 27.4 mg

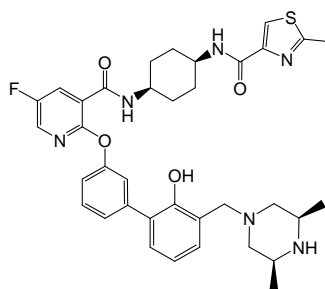
40

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 7.37 – 7.34 (m, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 6.88 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.53 (t, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.93 – 1.78 (m, 6H), 1.77 – 1.64 (m, 2H), 1.30 (d, $J=6.7$ Hz, 6H).

5 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=673.3$ (calc=673.2972) (MultiModo+)

Ejemplo 69

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida



10

Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-formil-2'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

15 N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (100 mg, 0.17 mmol), 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (34.6 mg, 0.17 mmol) y carbonato de sodio (148 mg, 0.52 mmol) fueron añadidos a THF (2 ml) y agua desgasificada (1 ml) bajo nitrógeno. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4 mg, 3.45 μmol) fue luego añadido y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo toda la noche. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y evaporadas para dar un aceite amarillo. El material crudo fue purificado por Biotage (eluyente = EtOAc puro) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco después de la evaporación. Rendimiento: 0.74g

20

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 575$ (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(2-(3'-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

25 A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-formil-2'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (86.2 mg, 0.15 mmol) en diclorometano (3 mL) fue añadida (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (25.7 mg, 0.23 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 minutos antes que triacetoxiborohidruro de sodio (47.7 mg, 0.23 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 horas. La mezcla fue diluida con diclorometano y lavada con NaHCO_3 sat.(ac), secada (MgSO_4) y evaporada para dar un vidrio amarillo. Este fue purificado por HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 14.7 mg

30

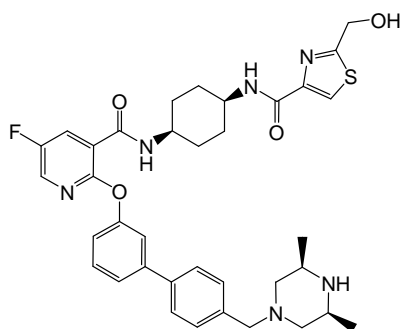
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J=7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 4H), 7.27 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.14 (dt, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=7.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.86 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.18 – 4.17 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.47 – 3.45 (m, 2H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 3.14 – 3.08 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.12 (t, $J=12.3$ Hz, 2H), 1.94 – 1.77 (m, 6H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.23 (d, $J=6.7$ Hz, 6H).

35

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=673.2$ (calc=673.2972) (MultiModo+)

Ejemplo 70

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxamida



5

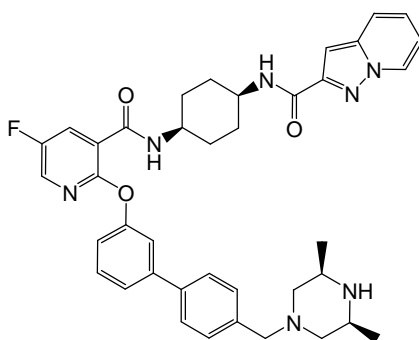
DCC (0.035 g, 0.17 mmol) fue añadido a una solución de ácido 2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxílico (0.027 g, 0.17 mmol) y HOBt (0.026 g, 0.17 mmol) en DMF (1 mL) y agitada durante 10 min. Una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida cruda (0.08 g, 0.14 mmol) y DIPEA (0.098 mL, 0.56 mmol) en DMF (1 mL) fue luego añadida y la reacción fue agitada durante 20 h. La solución fue concentrada al vacío, luego agua/metanol/DMSO fue añadido al residuo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 28 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (dd, J= 7.3, 3.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 3H), 7.37 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 7.21 – 7.18 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.36 – 3.27 (m, 2H), 3.05 – 2.97 (m, 2H), 2.53 – 2.47 (m, 6H), 2.15 – 2.03 (m, 2H), 1.80 – 1.63 (m, 8H), 1.17 (d, J= 8.9 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=673.2 (calc=673.2) (MultiModo+)

Ejemplo 71

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



HATU (0.069 g, 0.18 mmol) fue añadido en una porción a N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.08 g, 0.15 mmol), ácido pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (0.024 g, 0.15 mmol) y DIPEA (0.079 mL, 0.45 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 25°C bajo nitrógeno. La solución resultante fue agitada a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción fue concentrada y diluida con EtOAc, y lavada secuencialmente con NaHCO₃ saturado, salmuera saturada y agua. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el

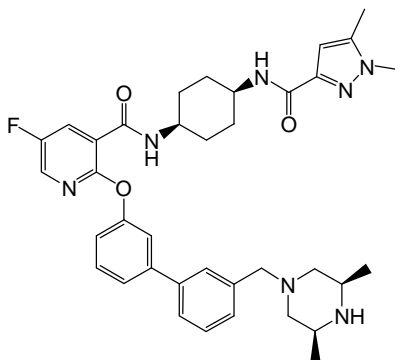
compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 70 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.61 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J=3.1, 7.3$ Hz, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 4H), 7.53 – 7.50 (m, 3H), 7.36 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.23 – 7.21 (m, 1H), 7.02 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.38 – 3.28 (m, 2H), 3.10 – 3.04 (m, 2H), 2.56 – 2.44 (m, 4H), 2.23 – 2.14 (m, 2H), 1.84 – 1.67 (m, 9H), 1.17 (d, $J=10.4$ Hz, 6H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=676.3$ (calc=676.3411) (MultiModo+)

Ejemplo 72

N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida



Paso (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamida

15 Acetato de paladio (3.89 mg, 0.02 mmol), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (14.22 mg, 0.03 mmol) fueron añadidos a acetonitrilo (3.38 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante fue agitada durante 10 min. A esta solución fue añadido carbonato de potasio (144 mg, 1.04 mmol) disuelto en agua (3.38 mL), seguido por ácido 3-formilfenilborónico (51.9 mg, 0.35 mmol) y N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida (200 mg, 0.35 mmol) y la mezcla calentada a 80 °C durante 2 h. La mezcla fue
20 vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y evaporadas para dar un aceite marrón. Este fue purificado usando cromatografía de columna (eluyente = EtOAc puro) para dar una espuma marrón claro. Rendimiento: 123 mg

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=556$ (MultiModo+).

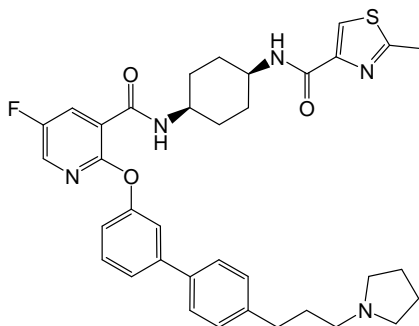
Paso (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida

25 A una solución de N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamida (121 mg, 0.22 mmol) en DCM (3 mL) fue añadida (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (37.3 mg, 0.33 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (69.2 mg, 0.33 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO_3 sat. (ac), secada (MgSO_4) y evaporada para dar un vidrio amarillo. Este fue purificado por HPLC para proporcionar el
30 compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 21 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.98 – 3.09 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.51 – 3.39 (m, 2H), 3.22 (dd, $J=12.9, 2.2$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J=12.2$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 6H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.27 (d, $J=6.7$ Hz, 6H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=654.3$ (calc=654.3568) (MultiModo+)

Ejemplo 73

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(pirrolidin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

5

Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

10 N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (1.2 g, 2.07 mmol), ácido 4-(3-hidroxi)propil)fenilborónico (0.372 g, 2.07 mmol), carbonato de potasio (0.857 g, 6.20 mmol) y Pd-118 (0.135 g, 0.21 mmol) fueron agitados en DMF (15 mL). La mezcla resultante fue agitada y calentada a 70 °C toda la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua y los productos orgánicos extraídos en EtOAc (x2). Las extracciones con EtOAc fueron combinadas, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar un aceite. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna (eluyente = EtOAc) las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar compuesto del subtítulo como una espuma. Rendimiento: 0.65 g

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.38 – 7.36 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.96 – 1.79 (m, 8H), 1.69 – 1.61 (m, 2H).

20 Paso (b) 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metiltiazol-4-carboxamido)ciclohexil)carbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato

A la solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (0.65 g, 1.10 mmol) y piridina (0.107 mL, 1.32 mmol) en DCM (7 mL), fue añadido metanosulfonil cloruro (0.112 mL, 1.44 mmol) y la reacción fue agitada a TA toda la noche. Piridina (0.107 mL, 1.32 mmol) y metanosulfonil cloruro (0.111 mL, 1.44 mmol) fueron luego añadidos a la reacción la cual fue agitada durante unas 3 h adicionales a TA. La reacción fue evaporada para dar un residuo el cual fue particionado entre EtOAc y HCl 2M(ac). La capa de EtOAc fue luego lavada con otra alícuota de HCl 2M(ac), 2 x NaHCO₃ sat (ac), salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada para dar un aceite marrón. Este fue triturado con éter toda la noche para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.6 g

25

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11 – 8.07 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 4H), 7.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 3H), 7.15 (dt, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 4.27 – 4.22 (m, 3H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 1.96 – 1.80 (m, 6H), 1.69 – 1.63 (m, 2H).

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(pirrolidin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

35 En un tubo de microondas fue cargado 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metiltiazol-4-carboxamido)ciclohexil)carbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (120 mg, 0.18 mmol), pirrolidina (0.045 mL, 0.54 mmol) y acetonitrilo (1 mL). La reacción fue calentada hasta 80°C durante 5 min.. La mezcla fue purificada usando HPLC de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas, evaporadas y el residuo triturado con éter para dar un sólido blanco el cual fue secado toda la noche a 40 °C al vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 86 mg

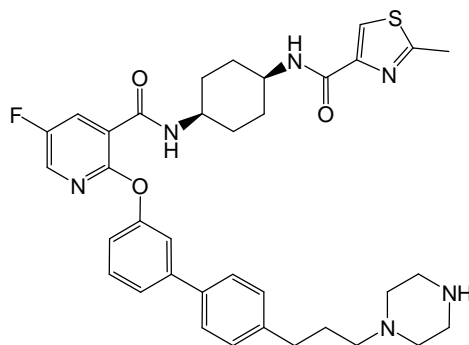
40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.09 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.09 – 8.07 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.56 –

7.48 (m, 4H), 7.36 (t, J= 1.9 Hz, 1H), 7.21 – 7.18 (m, 3H), 7.16 (dtd, J= 7.5, 1.8, 0.2 Hz, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.87 – 3.81 (m, 2H), 3.08 – 3.01 (m, 2H), 2.76 – 2.70 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.18 – 2.10 (m, 4H), 2.07 – 2.01 (m, 2H), 1.95 – 1.79 (m, 6H), 1.67 – 1.62 (m, 2H).

MS: $[M+H]^+$ =642.2 (calc=642.2914) (MultiModo+)

5 Ejemplo 74

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida



10

En un tubo de microondas fue cargado 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metiltiazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (120 mg, 0.18 mmol), tert-butil 1-piperazinacarboxilato (101 mg, 0.54 mmol) y acetonitrilo (1 mL). La mezcla fue calentada hasta 80°C durante 30 min. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo suspendido en DCM (2 mL) y TFA (2 mL). Después de 20 min. la reacción fue evaporada hasta secarse. El residuo fue disuelto en acetonitrilo y purificado usando cromatografía prep de fase inversa (eluente = TFA(ac)/MeCN). Las fracciones apropiadas fueron combinadas, evaporadas y el residuo triturado con éter para dar un sólido blanco el cual fue secado toda la noche a 40 °C al vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento: 85 mg

15

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (dd, J= 8.1, 3.2 Hz, 1H), 8.09 – 8.06 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.35 – 7.34 (m, 1H), 7.21 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 3H), 4.25 – 4.20 (m, 1H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 4H), 3.47 – 3.42 (m, 4H), 3.02 – 2.97 (m, 2H), 2.70 (t, J= 7.3 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.09 – 2.01 (m, 2H), 1.93 – 1.77 (m, 6H), 1.68 – 1.58 (m, 2H).

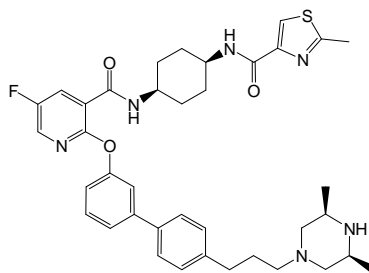
20

MS: $[M+H]^+$ =657.2 (calc=657.3023) (MultiModo+)

Ejemplo 75

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluornicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

25



En un tubo de microondas fue cargado 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metiltiazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (110 mg, 0.16 mmol), (2R,6S)-

30

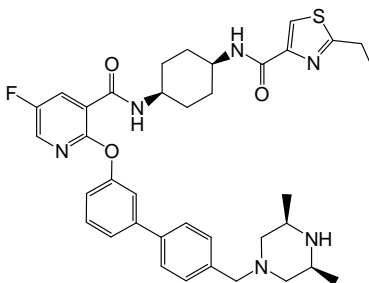
2,6-dimetilpiperazina (56.5 mg, 0.49 mmol) y acetonitrilo (1 mL). La mezcla fue calentada hasta 80°C durante 30 min. La mezcla fue purificada usando HPLC de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un residuo el cual fue triturado con éter para dar un sólido blanco. El sólido fue secado toda la noche a 40 °C al vacío para dar el compuesto del título. Rendimiento: 99 mg

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz, 1H), 8.11–8.07 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 4H), 4.24 (s, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 3.46 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.08 – 3.02 (m, 2H), 2.75 – 2.69 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.14 – 2.07 (m, 2H), 1.95 – 1.79 (m, 6H), 1.69 – 1.60 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 5.1$ Hz, 6H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 685.3$ (calc=685.3336) (MultiModo+)

10 Ejemplo 76

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-etiltiazol-4-carboxamida



15

Paso (a) Etil 2-etiltiazol-4-carboxilato

20 Etil 3-bromo-2-oxopropanoato (4.10 mL, 32.67 mmol) fue añadido en forma de gotas durante 10 min. a una solución agitada de propanotioamida (3 g, 33.65 mmol) en etanol (40 mL) enfriada en baño de hielo. Después de 16 h la mezcla de reacción fue evaporada al vacío. La purificación fue realizada por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc:isohexanos, 1:3 para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento: 2.78 g

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 4.46 – 4.33 (m, 6H), 3.11 (q, $J = 7.6$ Hz, 4H).

Paso (b) ácido 2-etiltiazol-4-carboxílico

25 Hidróxido de litio (1.405 g, 58.68 mmol) en agua (13.75 mL) fue sonificado durante 10 min. antes de ser añadido a una mezcla agitada de etil 2-etiltiazol-4-carboxilato (2.78 g, 15.01 mmol) en THF (55 mL). La reacción fue agitada a TA toda la noche. La solución fue diluida con agua y extraída con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos fueron desechados. La capa acuosa fue acidificada con HCl 2M y extraída con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre sulfato de magnesio, filtradas y evaporadas al vacío para dar el compuesto del subtítulo como un aceite marrón el cual se solidificó en reposo para dar un sólido ceroso. Rendimiento: 1.02 g

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (s, 1H), 5.65 – 5.55 (m, 1H), 3.11 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-etiltiazol-4-carboxamida

35 HATU (0.060 g, 0.16 mmol) fue añadido en una porción a N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.08 g, 0.15 mmol), ácido 2-etiltiazol-4-carboxílico (0.021 g, 0.13 mmol) y DIPEA (0.069 mL, 0.40 mmol) en acetonitrilo (1 mL) a 25°C bajo nitrógeno. La solución resultante fue agitada a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción fue concentrada y diluida con EtOAc, y lavada secuencialmente con NaHCO_3 saturado, salmuera saturada y agua. La capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95–5% de TFA acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como

40

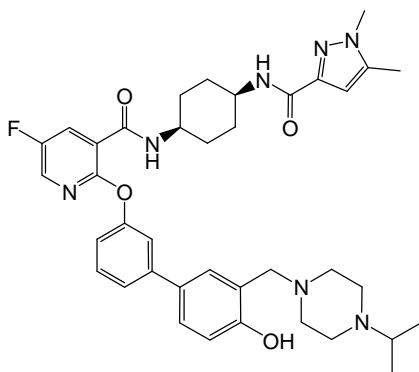
un sólido blanco esponjoso. Rendimiento: 59 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 3.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 3.43 – 3.39 (m, 2H), 3.17 – 3.15 (m, 2H), 2.98 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.52 – 2.49 (m, 4H), 2.34 – 2.31 (m, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 8H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ =671.2 (calc=671.3179) (MultiModo+)

Ejemplo 77

N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-3'-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



Paso (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-formil-4'-hidroxi-bifenil-3-iloxi)nicotinamida

15 N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamida (450 mg, 0.78 mmol), 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (157 mg, 0.78 mmol) y carbonato de sodio (669 mg, 2.34 mmol) fueron añadidos a THF (6.00 mL) y agua desgasificada (3 mL) bajo nitrógeno. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0.02 mmol) fue luego añadido y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo toda la noche. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y evaporadas para dar un aceite amarillo. El material crudo fue purificado por Biotage (eluyente = EtOAc puro) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco hueso después de la evaporación. Rendimiento: 275 mg

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 572 (MultiModo+)

25 **Paso (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-hidroxi-3'-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida**

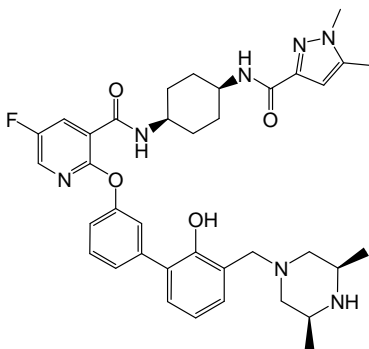
30 A una solución de N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-formil-4'-hidroxi-bifenil-3-iloxi)nicotinamida (140 mg, 0.24 mmol) en DCM (3 mL) fue añadida 1-isopropilpiperazina (0.053 mL, 0.37 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (78 mg, 0.37 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHCO_3 sat. (ac), secada (MgSO_4) y evaporada para dar un vidrio amarillo. Este fue purificado por HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 110 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 5H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.14 – 4.09 (m, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.57 – 3.32 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 1.92 – 1.72 (m, 6H), 1.72 – 1.59 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

35 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ =684.3 (calc=684.3673) (MultiModo+)

Ejemplo 78

N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(3'-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida



5

Paso (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-formil-2'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamida

10 N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamida (150 mg, 0.26 mmol), 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (52.2 mg, 0.26 mmol) y carbonato de sodio (223 mg, 0.78 mmol) fueron añadidos a THF (2.000 mL) y agua desgasificada (1 mL) bajo nitrógeno. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (6 mg, 5.20 μ mol) fue luego añadido y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo toda la noche. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas ($MgSO_4$) y evaporadas para dar un aceite amarillo. El material crudo
15 fue purificado por Biotage (eluyente = EtOAc puro) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco después de la evaporación. Rendimiento: 108.4 mg

MS: $[M+H]^+ = 572$ (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(3'-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida

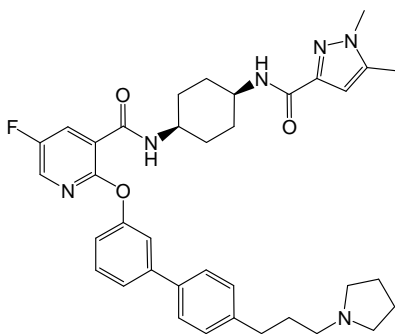
20 A una solución de N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-formil-2'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamida (150 mg, 0.26 mmol) en DCM (3 mL) fue añadida (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (45 mg, 0.39 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (83 mg, 0.39 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con $NaHCO_3$ sat. (ac), secada ($MgSO_4$) y evaporada para dar un vidrio amarillo. Este fue purificado por HPLC para dar el
25 compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 95.5 mg

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.47 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, J= 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.92 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.48 – 6.35 (m, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 2H), 3.37 – 3.30 (m, 2H), 2.52 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.94 – 1.74 (m, 6H), 1.72 – 1.59 (m, 2H), 1.27 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

30 MS: $[M+H]^+ = 670.3$ (calc=670.3517) (MultiModo+)

Ejemplo 79

N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1h-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(3-(pirrolidin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



Paso (a) n-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1h-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

5 Acetato de paladio (0.019 g, 0.09 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (0.071 g, 0.17 mmol) fueron añadidos a acetonitrilo (10 mL) bajo nitrógeno. La solución resultante fue agitada durante 10 min. A esta solución fue añadido carbonato de potasio (0.718 g, 5.20 mmol) disuelto en agua (10.00 mL), seguido por ácido 4-(3-hidroxi)propil)bifenilborónico (0.312 g, 1.73 mmol) y N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1h-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida (1 g, 1.73 mmol) y la mezcla calentada a 80 °C durante 2 h. La mezcla fue
10 vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar una espuma amarillo claro. Esta fue purificada usando cromatografía de columna (eluyente = 3 % metanol / DCM) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 0.61 g

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 2H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.37 – 7.35 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 1H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H) 1.95 – 1.75 (m, 6H), 1.67 – 1.54 (m, 4H).

MS: [M+H]⁺ = 586 (MultiModo+)

Paso (b) 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1h-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato

20 A la solución de N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1h-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (0.61 g, 1.04 mmol) y piridina (0.295 mL, 3.65 mmol) en DCM (7 mL), fue añadido metanosulfonil cloruro (0.284 mL, 3.65 mmol) y la reacción fue agitada a TA toda la noche. La reacción fue evaporada para dar un residuo el cual fue particionado entre EtOAc y HCl 2M(ac). La capa de EtOAc fue luego lavada con otra alícuota de HCl 2M(ac), 2 x NaHCO₃ sat (ac), salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada para dar un
25 aceite amarillo claro. Esto fue triturado con éter toda la noche para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 665 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.75 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H) 2.08 – 2.00 (m, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 6H), 1.73 – 1.62 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 664 (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1h-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(3-(pirrolidin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

35 En un tubo de microondas fue cargado 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1h-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (150 mg, 0.23 mmol), pirrolidina (0.057 mL, 0.68 mmol) y acetonitrilo (1 mL). La reacción fue calentada hasta 80°C durante 5 min. y la mezcla purificada por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 99.5 mg

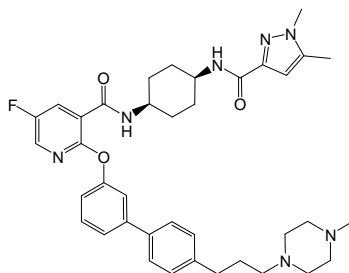
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 6.51 – 6.36 (m, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 3.21 – 3.13 (m, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 2H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz,

2H), 2.17 – 1.92 (m, 6H) 1.90 – 1.75 (m, 6H), 1.73 – 1.62 (m, 2H).

MS: $[M+H]^+ = 639.3$ (calc=639.3459) (MultiModo+)

Ejemplo 80

5 **N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida**



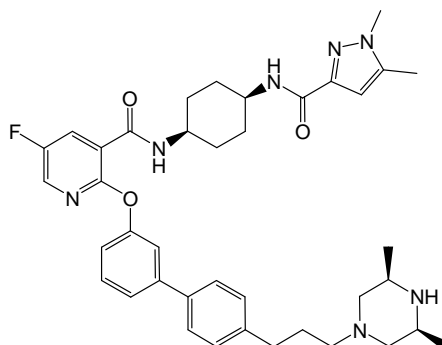
10 En un tubo de microondas fue cargado 3-(3-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (150 mg, 0.23 mmol), 1-metilpiperazina (0.075 mL, 0.68 mmol) y acetonitrilo (1 mL). La reacción fue calentada hasta 80°C durante 20 min. y la mezcla purificada por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 76 mg

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$, 2H), 7.46 (d, $J = 4.9$, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 6.48 – 6.39 (m, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 – 3.36 (m, 8H), 3.10 – 3.03 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.89 – 1.73 (m, 6H), 1.73 – 1.61 (m, 2H).

MS: $[M+H]^+ = 668.3$ (calc=668.3724) (MultiModo+)

Ejemplo 81

20 **N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida**



25 En un tubo de microondas fue cargado 3-(3-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (145 mg, 0.22 mmol), (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (74.8 mg, 0.66 mmol) y acetonitrilo (1 mL). La reacción fue calentada hasta 80°C durante 30 min. y la mezcla fue purificada por HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 86 mg

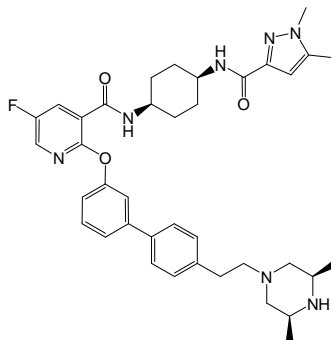
30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 – 8.07 (m, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 1H),

3.73 – 3.56 (m, 6H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.09 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.72 (m, 6H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

MS: $[M+H]^+ = 682.3$ (calc = 682.3881) (MultiModo+)

Ejemplo 82

5 **N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida**



10 **Paso (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxietil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida**

N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamida (450 mg, 0.78 mmol), 2-(4-bromofenil)etanol (0.109 mL, 0.78 mmol) y carbonato de sodio (669 mg, 2.34 mmol) fueron añadidos a THF (6.00 mL) y agua desgasificada (3 mL) bajo nitrógeno. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0.02 mmol) fue luego añadido y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 2 h. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas ($MgSO_4$) y evaporadas para dar un aceite amarillo. El material crudo fue purificado por Biotage (eluyente = 3 % metanol / DCM) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca después de la evaporación. Rendimiento: 310 mg

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) \square 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 3H), 7.38 – 7.35 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (dt, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H) 1.95 – 1.75 (m, 6H), 1.67 – 1.59 (m, 2H).

MS: $[M+H]^+ = 572$ (MultiModo+)

25 **Paso (b) 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato**

A la solución de N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxietil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (0.315 g, 0.55 mmol) y piridina (0.134 mL, 1.65 mmol) en DCM (7 mL), fue añadido metanosulfonil cloruro (0.129 mL, 1.65 mmol) y la reacción fue agitada a TA toda la noche. La reacción fue evaporada para dar un residuo el cual fue particionado entre EtOAc y HCl 2M(ac). La capa de EtOAc fue luego lavada con otra alícuota de HCl 2M(ac), 2 x $NaHCO_3$ sat (ac), salmuera, secada ($MgSO_4$) y evaporada para dar un aceite amarillo. Este fue triturado con éter para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 310 mg

MS: $[M+H]^+ = 650$ (MultiModo+)

35 **Paso (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida**

En un tubo de microondas fue cargado 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato (150 mg, 0.23

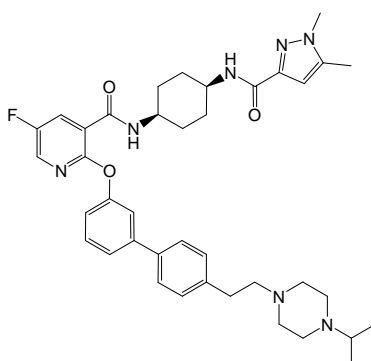
mmol), (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (79 mg, 0.69 mmol) y acetonitrilo (1 mL). La reacción fue calentada hasta 80°C durante 30 mins y la mezcla fue purificada por HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 72 mg

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J=7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.34 – 3.19 (m, 4H), 3.07 – 3.00 (m, 2H), 2.88 (t, $J=12.3$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.90 – 1.73 (m, 6H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.38 (d, $J=6.4$ Hz, 6H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=668.3$ (calc=668.3724) (MultiModo+)

Ejemplo 83

10 **N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida**



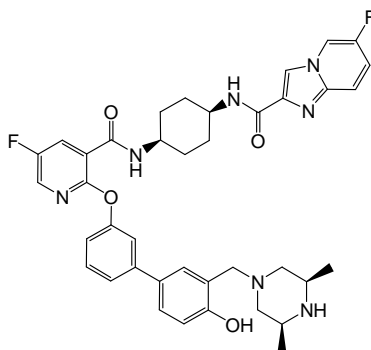
15 En un tubo de microondas fue cargado 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato (150 mg, 0.23 mmol), 1-isopropilpiperazina (0.099 mL, 0.69 mmol) y acetonitrilo (1 mL). La reacción fue calentada hasta 80°C durante 30 min. y la mezcla de reacción fue purificada por HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 110 mg

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 7.42 – 7.39 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.59 – 3.31 (m, 9H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 3.03 – 2.96 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.91 – 1.74 (m, 6H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.35 (d, $J=6.7$ Hz, 6H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=682.3$ (calc=682.3881) (MultiModo+)

25 Ejemplo 84

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



Paso (a) tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

5 Tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (1 g, 1.80 mmol), 5-bromo-2-hidroxi-benzaldehído (0.362 g, 1.80 mmol) y carbonato de sodio (0.572 g, 5.40 mmol) fueron añadidos a THF (6 mL) y agua desgasificada (3 mL) bajo nitrógeno. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.042 g, 0.04 mmol) fue luego añadido y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 28 h y luego se dejó enfriar durante el fin de semana.

10 Adicionalmente tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.3 g), carbonato de sodio (0.1 g) y

tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.01 g) fueron añadidos y agitada a 80 °C durante unas 3 h adicionales. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar un aceite amarillo. El material crudo fue purificado por Biotage (sílice, 50g) eluyendo con 100% DCM para eliminar una impureza y luego 20% DCM en éter para eluir el producto. Las fracciones que contenían el producto fueron combinadas y concentradas para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco hueso. Rendimiento: 1.0 g

MS: [M-H]⁻=548 (MultiModo+)

Paso (b) tert-Butil (1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato

25 Tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-formil-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (1.2 g, 2.18 mmol) y (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (1.247 g, 10.92 mmol) fueron agitados en DCM (10 mL) a TA. Ácido acético (0.625 mL, 10.92 mmol) fue añadido y la reacción fue agitada durante 30 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (2.314 g, 10.92 mmol) fue luego añadido y la reacción se dejó agitar bajo nitrógeno toda la noche. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con solución de NaHCO₃ saturado (ac) (x2), secada (MgSO₄) y evaporada para dar una espuma pálida. La purificación fue realizada en un cartucho SCX eluyendo con 100% metanol para eliminar las impurezas y luego purgada con 20% amoniaco en metanol para eluir el producto. Las fracciones que contenían el producto fueron combinadas y concentradas al vacío para dejar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.38 g

30 MS: [M+H]⁺=648 (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida hidroclicloruro

35 A tert-butil (1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.35 g, 0.54 mmol) en DCM (1 mL) fue añadido HCl (4 Molar en dioxano) (1.351 mL, 5.40 mmol). Después de 1 min., un precipitado turbio comenzó a formarse por lo que metanol (0.5 mL) fue añadido para hacer la solución homogénea. La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La reacción fue concentrada al vacío y triturada con éter para entregar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.35 g

MS: $[M+H]^+=548$ (MultiModo+)

Paso (d) N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

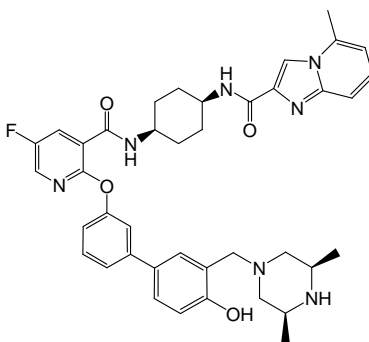
5 A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida hidrocloreto (0.08 g, 0.15 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (0.047 g, 0.22 mmol) y DIPEA (0.077 mL, 0.44 mmol). HATU (0.167 g, 0.44 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 1 h. Agua (0.5mL) y HCl conc. (1mL) fueron añadidos y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex usando un gradiente 95-50% de TFA acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas toda la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco esponjoso. Rendimiento: 25 mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 – 8.86 (m, 1H), 8.81 – 8.79 (m, 1H), 8.38 – 8.34 (m, 2H), 8.26 (d, J= 4.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, J= 6.6, 6.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 7.74 – 7.43 (m, 5H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 4.13 – 3.88 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 2.52 – 2.47 (m, 7H), 1.81 – 1.66 (m, 8H), 1.16 (d, J= 18.2 Hz, 6H).

15 MS: $[M+H]^+=717.3$ (calc=710.3266) (MultiModo+)

Ejemplo 85

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



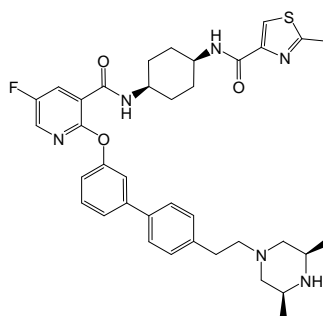
20 A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.08 g, 0.13 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido ácido 5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (0.034 g, 0.19 mmol) y DIPEA (0.068 mL, 0.39 mmol). HATU (0.147 g, 0.39 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 1 h. Amoníaco 880 (2mL) fue añadido y la reacción fue agitada durante 5 días. Agua (0.5mL) fue añadida y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco esponjoso. Rendimiento: 40 mg

30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 – 8.37 (m, 2H), 8.25 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 5H), 7.38 (s, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 6.99 – 6.94 (m, 3H), 3.50 – 3.43 (m, 2H), 3.36 – 3.33 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.50 – 2.49 (m, 6H), 1.81 – 1.71 (m, 8H), 1.20 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

MS: $[M+H]^+=706.3$ (calc=706.3517) (MultiModo+)

Ejemplo 86

35 **N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(2-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida**



Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxietyl)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida

5 A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida (1.2 g, 2.07 mmol), ácido 4-(2-hidroxietyl)fenilborónico (0.446 g, 2.69 mmol) y carbonato de sodio (0.260 mL, 6.20 mmol) en THF (10 mL) y agua (5.00 mL) fue añadido tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.048 g, 0.04 mmol). La mezcla fue calentada hasta 80°C toda la noche. Adicionalmente ácido 4-(2-hidroxietyl)fenilborónico (0.446 g, 2.69 mmol) fue añadido y la reacción calentada durante unas 24 h adicionales. La mezcla fue evaporada y el residuo
 10 particionado entre agua y EtOAc. La capa acuosa fue extraída nuevamente con EtOAc y las extracciones combinadas. La mezcla fue purificada usando cromatografía de fase normal (eluyente = EtOAc), las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar una espuma. Esto fue triturado con éter toda la noche para dar un sólido fino el cual fue aislado por filtración para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0.9 g

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.11 – 8.07 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 4H), 7.37 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (dt, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 4.27 – 4.22 (m, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.92 – 3.87 (m, 2H), 2.90 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.96 – 1.79 (m, 6H), 1.69 – 1.62 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=575 (MultiModo+)

Paso (b) 2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metilthiazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato

20 A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxietyl)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida (0.8 g, 1.39 mmol) y piridina (0.225 mL, 2.78 mmol) en DCM (10 mL), fue añadido metanosulfonil cloruro (0.226 mL, 2.92 mmol) y la reacción fue agitada a TA toda la noche. Unos 2eq adicionales de metanosulfonil cloruro (0.226 mL, 2.92 mmol) y piridina (0.225 mL, 2.78 mmol) fueron añadidos y la reacción se dejó agitar durante
 25 otras 24 h. La reacción había procedido al completamiento después de este tiempo. La mezcla fue diluida con DCM (50mL) y lavada con 2xHCl 2M(ac), NaHCO₃ (ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar un aceite. Este fue triturado con éter para dar el compuesto del subtítulo como un sólido. Rendimiento: 0.81 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) □ 8.38 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 8.10 – 8.06 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 4.44 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.28 – 4.21 (m, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.98 – 1.78 (m, 6H), 1.71 – 1.62 (m, 2H).

30 **Paso (c) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida**

A una suspensión de 2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metilthiazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato (120 mg, 0.18 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadida (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (63.0 mg, 0.55 mmol). La mezcla fue calentada hasta 80°C en el microondas durante 30 min. La
 35 mezcla fue purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas, evaporadas para dar un residuo el cual fue triturado con éter para dar un sólido el cual fue aislado por filtración y secado toda la noche al vacío a 40 °C para dar el compuesto del título. Rendimiento: 102 mg

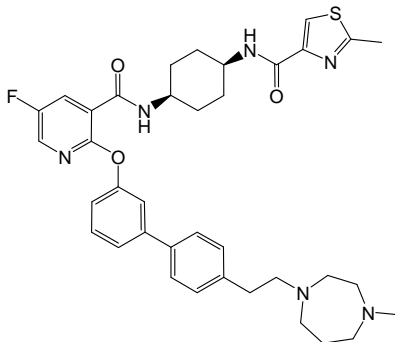
40 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 – 8.33 (m, 1H), 8.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.09 (q, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 4.25 – 4.21 (m, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 1H), 3.70 – 3.63 (m, 2H), 3.48 – 3.38 (m, 2H), 3.25 – 2.95 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 1.97 – 1.88 (m, 4H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 2H), 1.39 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 6H).

MS: $[M+H]^+ = 671.3$ (calc=671.3179) (MultiModo+)

Ejemplo 87

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

5



10

En un tubo de microondas fue cargado 2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metiltiazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato (100 mg, 0.15 mmol), 1-metil-1,4-diazepano (0.057 mL, 0.46 mmol) y acetonitrilo (1 mL). La reacción fue calentada hasta 80°C durante 1 h y la mezcla de reacción fue purificada por HPLC para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 18 mg

15

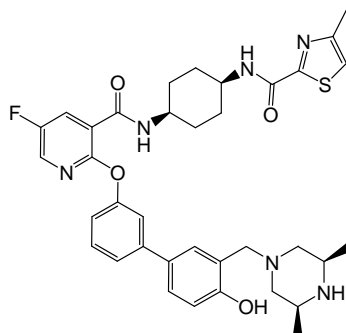
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.43 – 7.40 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 – 7.13 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 – 3.43 (m, 4H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 3.09 – 3.00 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.33 – 2.23 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.92 – 1.78 (m, 6H), 1.77 – 1.65 (m, 2H).

MS: $[M+H]^+ = 671.3$ (calc=671.3179) (MultiModo+)

Ejemplo 88

20

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4-metiltiazol-2-carboxamida



25

Bajo una atmósfera de nitrógeno y a TA, a una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.07 g, 0.13 mmol) en DCE seco (1 mL) fue lentamente añadido trimetilaluminio (0.192 mL, 0.38 mmol) (2M en heptano). Después de ser agitada a TA durante 15 min. (Precaución! se produce gas metano), etil 4-metiltiazol-2-carboxilato (0.022 g, 0.13 mmol) fue añadido. La mezcla fue luego agitada en un microondas (CEM Discover) a 80°C durante 1 h. La reacción fue luego cuidadosamente apagada por la adición de HCl acuoso (1M, 10 mL) seguido por dilución con DCM (20 mL). La fase orgánica fue luego secada sobre MgSO_4 y luego concentrada para dar la amida cruda. La amida cruda fue redisuelta

30

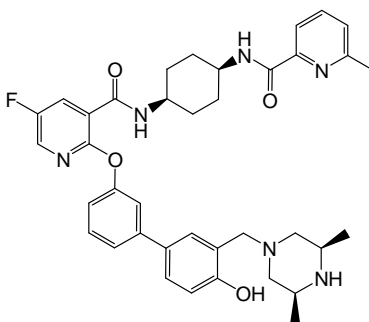
en metanol y purificada por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–5% de TFA acuoso 0.1% en acetonitrilo como eluente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 10 mg

5 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.14 (d, J= 13.9 Hz, 1H), 4.01 – 3.98 (m, 1H), 3.88 – 3.84 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.66 – 2.62 (m, 2H), 2.50 – 2.50 (m, 7H), 2.41 (s, 3H), 2.38 – 2.35 (m, 1H), 1.83 – 1.79 (m, 4H), 1.69 – 1.66 (m, 4H), 1.18 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=673.2$ (calc=673.2972) (MultiModo+)

Ejemplo 89

10 N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6-metilpicolinamida



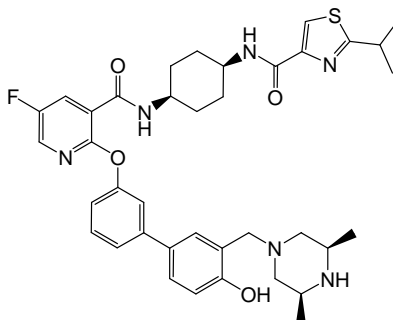
15 A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (147 mg, 0.25 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fue añadido ácido 6-metilpicolínico (34.5 mg, 0.25 mmol) y trietilamina (0.351 mL, 2.52 mmol). Después de la adición de trietilamina la mezcla de reacción se convirtió en una solución homogénea. Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.168 mL, 0.26 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en DCM (15 mL) y lavado con NaHCO_3 saturado (ac), salmuera, secado (MgSO_4) y evaporado para dar una espuma. Esta fue purificada por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 43 mg

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.90 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.17 – 4.11 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.51 (d, J= 12.8 Hz, 2H), 2.78 (t, J= 12.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.91 – 1.82 (m, 6H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.33 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=667$ (calc=667.3408) (MultiModo+)

Ejemplo 90

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-isopropiltiazol-4-carboxamida



30

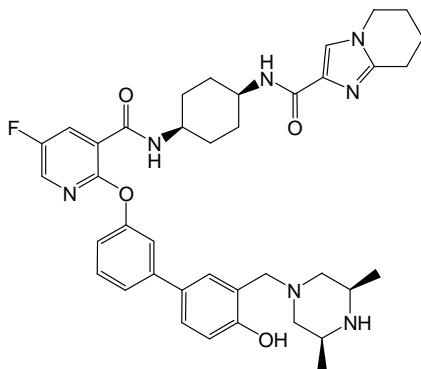
5 A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (150 mg, 0.26 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fue añadido ácido 2-isopropiltiazol-4-carboxílico (44.0 mg, 0.26 mmol) y trietilamina (0.358 mL, 2.57 mmol). Después de la adición de trietilamina, la mezcla de reacción se convirtió en una solución homogénea. Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.172 mL, 0.27 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en DCM (15 mL) y lavado con NaHCO₃ saturado (ac), salmuera, secado (MgSO₄) y evaporado para dar una espuma. Esta fue purificada por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 15 mg

10 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 8.12 – 7.97 (m, 3H), 7.52 – 7.40 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.89 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.56 – 3.47 (m, 2H), 3.37 (d, J= 13.1 Hz, 2H), 2.56 (t, J= 12.3 Hz, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 6H), 1.78 – 1.65 (m, 2H), 1.38 – 1.25 (m, 12H).

MS: [M+H]⁺=701.2 (calc=701.3285) (MultiModo+)

Ejemplo 91

15 **N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida**



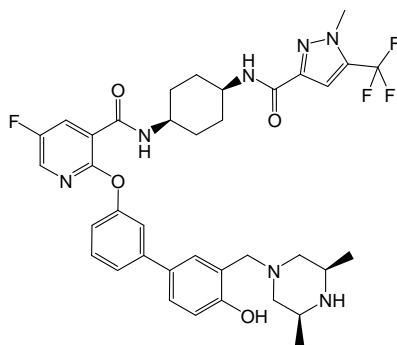
20 A una solución de ácido 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (28.4 mg, 0.17 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fueron añadidos DIPEA (0.057 mL, 0.34 mmol) y HATU (65.1 mg, 0.17 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 10 min. antes que una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (100 mg, 0.17 mmol) en acetonitrilo (5 mL) con DIPEA (0.057 mL, 0.34 mmol) fuera añadida y la mezcla fue agitada a TA durante 30 min. La mezcla de reacción fue diluida en EtOAc (10 mL), lavada con agua, salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada para dar una espuma. Esta fue purificada por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 31 mg

25 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 6.92 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 5H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.62 – 3.52 (m, 2H), 3.44 (d, J= 12.8 Hz, 2H), 2.95 (t, J= 6.2 Hz, 2H), 2.67 (t, J= 12.6 Hz, 2H), 2.10 – 1.64 (m, 12H), 1.32 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

30 MS: [M+H]⁺=696.4 (calc=696.3673) (MultiModo+)

Ejemplo 92

2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoro-N-((1s,4s)-4-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)nicotinamida



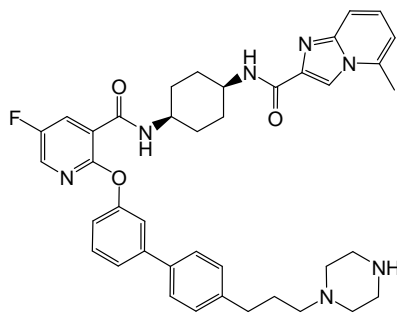
5 A una solución de ácido 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (33.2 mg, 0.17 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fueron añadidos DIPEA (0.057 mL, 0.34 mmol) y HATU (65.1 mg, 0.17 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 10 min. antes que una solución de N-((1S,4S)-4-aminociclohexil)-2-(3-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (100 mg, 0.17 mmol) en acetonitrilo (5 mL) con DIPEA (0.057 mL, 0.34 mmol) fuera añadida y la mezcla fue agitada a TA durante 30 min. La mezcla de reacción fue diluida en EtOAc (25 mL), lavada con agua, salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada para dar un aceite amarillo. Este fue purificado por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 55 mg

10 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 – 8.04 (m, 2H), 7.58 – 7.47 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.17 – 4.11 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 4H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.52 (d, J= 13.3 Hz, 2H), 2.79 (t, J= 12.6 Hz, 2H), 1.96 – 1.76 (m, 6H), 1.75 – 1.63 (m, 2H), 1.33 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=724.3 (calc=724.3234) (MultiModo+)

Ejemplo 93

15 **N-((1S,4S)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida**



20 **Paso (a) N-((1S,4S)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida**

Acetato de paladio (II) (5.49 mg, 0.02 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (S-Fos) (0.020 g, 0.05 mmol) fueron agitados en acetonitrilo (1.5 mL) durante 15 min., luego una solución de carbonato de potasio (0.203 g, 1.47 mmol) en agua (3.00 mL) fue añadida, seguido por ácido 4-(3-hidroxi)propil)fenilborónico (0.106 g, 0.59 mmol) y una solución de N-((1S,4S)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (0.300 g, 0.49 mmol) en acetonitrilo (2.000 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 70 °C durante 18 h luego reposó a TA durante 3 días. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. Este fue purificado por cromatografía flash en sílice (Combi-Flash Companion, Columna Biotage SNAP 100 g), gradiente de elución 0 a 10% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma amarillo pálido. Rendimiento: 0.219 g

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 3H), 7.56 – 7.46 (m, 4H), 7.41 – 7.36 (m,

2H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 – 7.12 (m, 4H), 6.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.30 – 4.12 (m, 2H), 3.68 (dd, $J = 11.7$, 6.3 Hz, 2H), 2.74 – 2.67 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.99 – 1.82 (m, 8H), 1.76 – 1.67 (m, 2H).

MS: $[M+H]^+ = 622.2$ (calc=622.2829) (MultiModo+)

5 **Paso (b) 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato**

Metanosulfonil cloruro (0.048 mL, 0.62 mmol) y piridina (0.050 mL, 0.62 mmol) fueron añadidos a una solución agitada de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (0.192 g, 0.31 mmol) en DCM (5 mL). La mezcla de reacción fue agitada a TA toda la noche y luego diluida con DCM y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto crudo del subtítulo como un aceite amarillo pálido el cual fue usado en el próximo paso sin purificación adicional. Rendimiento: 0.25 g

$[M+H]^+ = 700$ (MultiModo+)

15 **Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida**

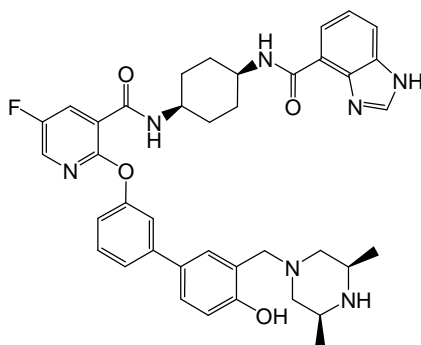
Una mezcla de 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (0.108 g, 0.15 mmol) y tert-butil piperazina-1-carboxilato (0.086 g, 0.46 mmol) en acetonitrilo (1.2 mL) fue calentada hasta 80 °C en un microondas durante 30 min. Adicionalmente amina (60 mg) fue añadida y la mezcla de reacción fue sometida a las mismas condiciones durante unas 2 h adicionales. Los volátiles fueron evaporados y el residuo disuelto en DCM (0.5 mL). TFA (0.5 mL, 6.49 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada toda la noche. Los volátiles fueron evaporados y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 101 mg

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 – 8.36 (m, 2H), 8.13 – 8.05 (m, 2H), 7.73 – 7.56 (m, 2H), 7.54 – 7.44 (m, 4H), 7.42 – 7.39 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 4.19 – 4.01 (m, 2H), 3.50 – 2.89 (m, 10H), 2.74 – 2.64 (m, 5H), 2.06 – 1.72 (m, 10H).

MS: $[M+H]^+ = 690.3$ (calc=690.3568) (MultiModo+)

Ejemplo 94

30 **N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida**



A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (100 mg, 0.17 mmol) en DMF seco (5 mL) bajo nitrógeno fue añadido DIPEA (0.057 mL, 0.34 mmol) a TA. La solución fue agitada hasta que se hizo homogénea. A esta solución fue añadida en forma de gotas una solución de ácido 1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (27.8 mg, 0.17 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (27.8 mg, 0.17 mmol) en DMF seco (5 mL) bajo nitrógeno la cual se había dejado agitar a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó agitar a 50 °C toda la noche. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en cloroformo (15 mL) y lavado con NaHCO_3 saturado (ac), agua, secada (MgSO_4) y evaporada para dar un

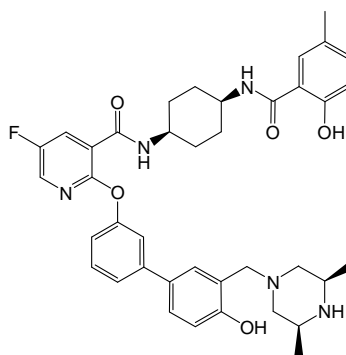
aceite amarillo. Este fue purificado por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 36.5 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.49 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 8.12 – 8.07 (m, 2H), 7.91 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 6H), 7.38 (s, 1H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 6.87 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.21 – 4.09 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.62 – 3.49 (m, 2H), 3.41 (d, J= 12.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 1.99 – 1.74 (m, 8H), 1.30 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=692.3 (calc=692.336) (MultiModo+)

Ejemplo 95

2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoro-N-((1s,4s)-4-(2-hidroxi-5-metilbenzamido)ciclohexil)nicotinamida



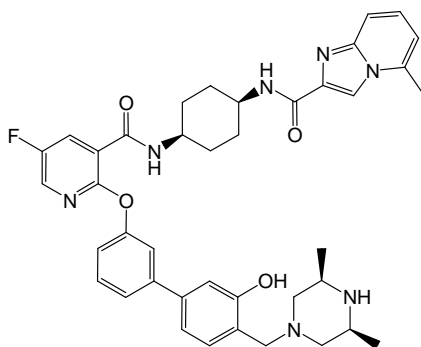
A una solución de ácido 2-hidroxi-5-metilbenzoico (29.4 mg, 0.19 mmol) en THF (1 mL) fueron añadidos HOBt (29.6 mg, 0.19 mmol) y EDCI (30.9 mg, 0.16 mmol) la mezcla fue agitada durante 10 min. a TA. Esta mezcla fue luego añadida a una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (100 mg, 0.16 mmol) y trietilamina (0.090 mL, 0.64 mmol) en THF (1 mL) y N-metil-2-pirrolidiona (1 mL). La mezcla de reacción fue agitada a TA toda la noche. Una alícuota adicional de 0.5 eq del fenol, EDCI y HOBt fue realizada y luego añadida la mezcla de reacción. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en DCM (15 mL) y lavado con NaHCO₃ saturado (ac), agua, secado (MgSO₄) y evaporado para dar un aceite amarillo. Este fue purificado por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 33.5 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.54 – 7.52 (m, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 7.36 – 7.34 (m, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 6.88 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 3.58 – 3.48 (m, 2H), 3.39 (d, J= 11.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.90 – 1.80 (m, 6H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.30 (d, J= 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=682.3 (calc=682.3404) (MultiModo+)

Ejemplo 96

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



5 **Paso (a) tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-3'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato**

A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (700 mg, 1.26 mmol) en THF (11.900 mL) fue añadido 4-bromo-2-hidroxibenzaldehído (500 mg, 2.49 mmol), carbonato de sodio (0.158 mL, 3.78 mmol) y agua (5.95 mL). Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (29 mg, 0.03 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue calentada hasta 80°C durante 24 h. La reacción fue diluida con EtOAc, lavada con salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada para dar un material crudo. Este fue purificado usando cromatografía de columna para dar el compuesto del subtítulo como una espuma. Rendimiento: 0.5 g

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.11 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 3H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 3.65 – 3.59 (m, 1H), 1.88 – 1.67 (m, 6H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

MS: [M-H]⁻ = 548 (MultiModo-)

Paso (b) tert-butil (1s,4s)-4-(2-(4'-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluornicotinamido)ciclohexilcarbamato

20 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-3'-hidroxibifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (500 mg, 0.91 mmol) en DCM (10 mL) fue añadido *cis*-2,6-dimetilpiperazina (156 mg, 1.36 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 20 min. antes que triacetoxiborohidruro de sodio (289 mg, 1.36 mmol) fuera añadido. La mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue evaporada y el residuo disuelto en EtOAc. La capa de EtOAc fue lavada con agua, salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada para dar un sólido. Este fue purificado por cromatografía de columna (eluyente = 5% NH₃ 7N en metanol/DCM) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma. Rendimiento: 430 mg

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.36 – 7.34 (m, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 7.06 – 7.00 (m, 3H), 4.39 – 4.33 (m, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.63 – 3.58 (m, 1H), 3.02 – 2.94 (m, 2H), 2.91 – 2.87 (m, 2H), 1.86 – 1.67 (m, 8H), 1.50 – 1.44 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.07 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

30 MS: [M+H]⁺ = 648 (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluornicotinamida hidrocloreto

35 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(2-(4'-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluornicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.4 g, 0.62 mmol) en DCM (6 mL) fue añadido cloruro de hidrógeno, solución 4.0M en dioxano (1.544 mL, 6.17 mmol). La mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo triturado con éter para dar un sólido el cual fue aislado por filtración para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 478 mg

MS: $[M+H]^+ = 548$ (MultiModo+)

Paso (d) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

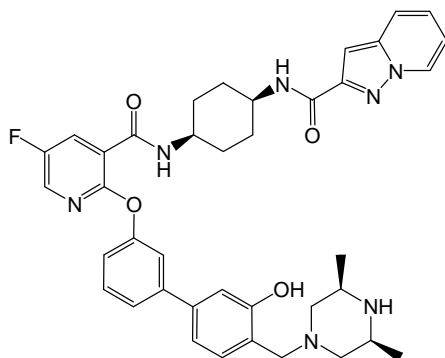
5 A una solución de ácido 5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (40.2 mg, 0.23 mmol) en acetonitrilo (3 mL) fue añadido DIPEA (0.040 mL, 0.23 mmol). A esta mezcla fue luego añadido HATU (87 mg, 0.23 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 10 min. antes que fuera añadida a una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida hidrocloreto (150 mg, 0.23 mmol) y DIPEA (0.040 mL, 0.23 mmol) en acetonitrilo (3 mL). La mezcla fue agitada a TA toda la noche. 1 mL de agua y 1 mL de ácido acético fue luego añadido a la mezcla y esto fue luego purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un residuo. Este fue triturado con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido el cual fue aislado por filtración y secado toda la noche al vacío a 40°C. Rendimiento: 103 mg

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 4H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 3.23 – 3.15 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.96 – 1.78 (m, 8H), 1.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

MS: $[M+H]^+ = 706.3$ (calc=706.3517) (MultiModo+)

Ejemplo 97

20 **N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida**



25 A una solución de ácido pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (30.8 mg, 0.19 mmol) en acetonitrilo (3 mL) fue añadido DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol). A esta mezcla fue luego añadido HATU (72.3 mg, 0.19 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 10 min. antes que fuera añadida a una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida, hidrocloreto (125 mg, 0.19 mmol) y DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol) en acetonitrilo (3 mL). La mezcla fue agitada a TA toda la noche. 1 mL de agua y 1 mL de ácido acético fue luego añadido a la mezcla antes de ser purificada usando HPLC preparativa de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN). Las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un residuo. Este fue triturado con éter para dar el compuesto del título como un sólido el cual fue aislado por filtración y secado toda la noche al vacío a 40°C. Rendimiento: 96 mg

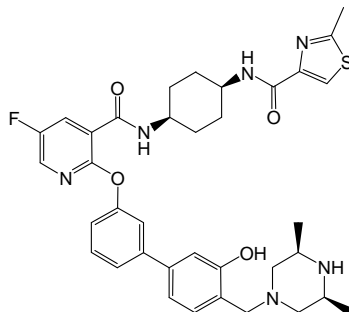
35 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 7.10 – 7.07 (m, 2H), 6.97 – 6.93 (m, 2H), 4.17 – 4.11 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.04 – 3.99 (m, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 2H), 3.45 – 3.40 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.92 – 1.70 (m, 8H), 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

MS: $[M+H]^+ = 692.2$ (calc=692.336) (MultiModo+)

Ejemplo 98

40

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida



5

A una solución de ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (27.2 mg, 0.19 mmol) en acetonitrilo (3.00 mL) fue añadido DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol). A esta mezcla fue luego añadida HATU (72.3 mg, 0.19 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 10 min. antes que fuera añadida a una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida, hidrocloreto (125 mg, 0.19 mmol) y DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol) en acetonitrilo (3 mL) . La mezcla fue agitada a TA toda la noche. 1 mL de NH₃ 7N en metanol fue añadido a la reacción y luego se dejó agitar durante 2 h. 1 mL de agua y 1 mL de ácido acético fue luego añadido a la mezcla y esto fue luego purificado usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un residuo. Este fue triturado con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido el cual fue aislado por filtración y secado toda la noche al vacío a 40°C. Rendimiento: 84 mg

10

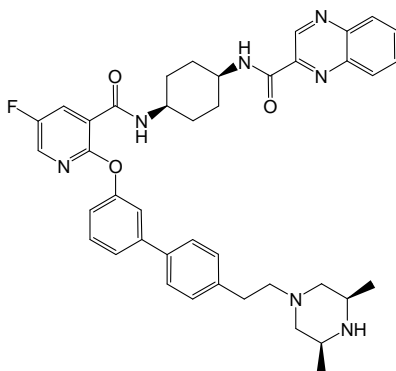
15

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J= 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.37 (t, J= 1.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.18 (dt, J= 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.11 – 7.08 (m, 2H), 4.14 – 4.11 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 2H), 3.43 (d, J= 13.3 Hz, 2H), 2.67 – 2.60 (m, 5H), 1.88 – 1.67 (m, 8H), 1.32 (d, J= 6.7 Hz, 6H).

20 MS: [M+H]⁺=673.2 (calc=673.2972) (MultiModo+)

Ejemplo 99

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((2-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)quinoxalina-2-carboxamida



25

Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)quinoxalina-2-carboxamida

A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida (2.56 g, 5.21 mmol) en acetonitrilo (100 mL) fue añadido ácido quinoxalina-2-carboxílico (0.907 g, 5.21 mmol) y trietilamina (7.26 mL, 52.06 mmol). Después de la adición de trietilamina la mezcla de reacción se convirtió en una solución homogénea. Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosónico, solución 1.57M en THF (3.48 mL, 5.47 mmol) fue luego añadido y la

30

mezcla fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en DCM (150 mL) y lavado con NaHCO₃ saturado (ac), salmuera, secado (MgSO₄) y evaporado para dar el compuesto del subtítulo como una espuma marrón claro. Rendimiento: 3.08 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (s, 1H), 8.37 (dd, *J* = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 8.22 – 8.18 (m, 1H), 8.11 – 8.07 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 3H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 1H), 2.07 – 1.82 (m, 6H), 1.80 – 1.67 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 612 (MultiModo+).

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexil)quinoxalina-2-carboxamida

10 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno (0.046 g, 0.08 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) DCM (0.067 g, 0.08 mmol) fueron agitados en dimetilsulfóxido seco (10 mL) bajo nitrógeno durante 10 min. Acetato de potasio (0.482 g, 4.91 mmol), N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)quinoxalina-2-carboxamida (1 g, 1.64 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0.552 g, 2.18 mmol) fueron añadidos y la reacción fue calentada a 80 °C toda la noche. La reacción fue enfriada y diluida con agua (100 mL). La suspensión fue agitada a TA durante 30 min., y luego el precipitado fue filtrado. El precipitado fue disuelto en DCM, secado (MgSO₄) y el solvente eliminado para dar un aceite marrón. El material crudo fue purificado por Biotage (eluyente = EtOAc puro) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite marrón después de la evaporación. Rendimiento: 0.492 g

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxietil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)quinoxalina-2-carboxamida

25 N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexil)quinoxalina-2-carboxamida (485 mg, 0.79 mmol), 2-(4-bromofenil)etanol (0.111 mL, 0.79 mmol) y carbonato de sodio (681 mg, 2.38 mmol) fueron añadidos a THF (6 mL) y agua desgasificada (3 mL) bajo nitrógeno. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (18 mg, 0.02 mmol) fue luego añadido y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 2 h. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar un aceite amarillo. El material crudo fue purificado por Biotage (eluyente = 3 % metanol / DCM) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca después de la evaporación. Rendimiento: 223 mg

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (s, 1H), 8.39 (dd, *J* = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 8.23 – 8.19 (m, 1H), 8.16 – 8.13 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.89 – 7.76 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 4H), 7.17 – 7.11 (m, 3H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.09 – 1.85 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺ = 606 (MultiModo+)

Paso (d) 2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(quinoxalina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato

40 A la solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxietil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)quinoxalina-2-carboxamida (0.265 g, 0.44 mmol) y piridina (0.124 mL, 1.53 mmol) en DCM (10 mL), fue añadido metanosulfonil cloruro (0.119 mL, 1.53 mmol) y la reacción fue agitada a TA durante 48 h. La reacción fue evaporada para dar un residuo el cual fue particionado entre EtOAc y HCl 2M(ac). La capa de EtOAc fue luego lavada con otra alícuota de HCl 2M(ac), 2 x NaHCO₃ sat (ac), salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada para dar un aceite amarillo claro. Este fue triturado con éter para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco hueso. Rendimiento: 248 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.41 (s, 1H), 8.15 – 8.07 (m, 3H), 8.02 – 7.99 (m, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 5H), 7.21 – 7.17 (m, 3H), 4.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.22 – 4.15 (m, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.01 – 1.73 (m, 10H).

45 MS: [M+H]⁺ = 684 (MultiModo+)

Paso (e) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)quinoxalina-2-carboxamida

En un tubo de microondas fue cargado 2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(quinoxalina-2-

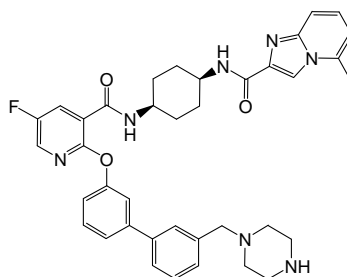
carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato (100 mg, 0.15 mmol), (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (50.1 mg, 0.44 mmol) y acetonitrilo (1 mL). La reacción fue calentada hasta 80°C durante 30 min. La mezcla de reacción fue purificada por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 52 mg

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.15 – 8.05 (m, 3H), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.51 – 7.39 (m, 5H), 7.19 – 7.11 (m, 3H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 4H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.02 – 1.71 (m, 8H), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 702.5$ (calc=702.3568) (MultiModo+)

10 Ejemplo 100

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



15

Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

20 Acetato de paladio (II) (7.32 mg, 0.03 mmol) fue añadido a una suspensión de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (S-Fos) (0.027 g, 0.07 mmol) en acetonitrilo (6 mL). La mezcla fue agitada a TA bajo nitrógeno durante 1 h. Una solución de carbonato de potasio (0.270 g, 1.96 mmol) en agua (3.00 mL) fue añadido, seguido por una mezcla de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (0.400 g, 0.65 mmol) y ácido 3-formilfenilborónico (0.147 g, 0.98 mmol). La mezcla fue calentada a 80 °C toda la noche y luego concentrada, diluida con EtOAc y agua y filtrada para eliminar los residuos de paladio. Las capas fueron separadas y la capa orgánica lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice (Combi-Flash Companion, 50g Biotage SNAP), gradiente de elución 0 a 5% metanol en EtOAc. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como una crema de color crema. Rendimiento: 0.341 g

30 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 592$ (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

35 Tert-Butil piperazina-1-carboxilato (0.071 g, 0.38 mmol) fue añadido a una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (0.113 g, 0.19 mmol) en DCM (2 mL). Después de 40 min. triacetoxiborohidruro de sodio (0.061 g, 0.29 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada toda la noche. Metanol (1 mL) fue añadido, luego la mezcla particionada entre EtOAc y agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera saturada y secada sobre sulfato de sodio luego concentrada. DCM (1 mL) fue añadido, seguido lentamente por TFA (1 mL, 12.98 mmol). La mezcla fue agitada durante 4 h luego concentrada y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 120 mg

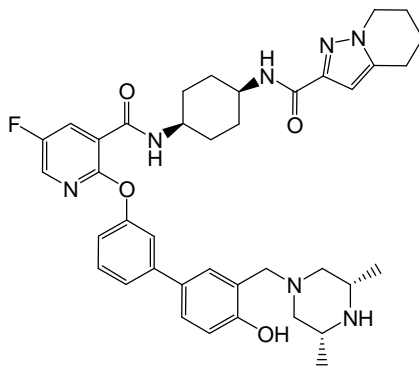
40 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 – 8.44 (m, 2H), 8.11 – 8.07 (m, 2H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 2H),

7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.45 – 7.44 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 4.17 – 4.11 (m, 1H), 4.07 – 4.02 (m, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 2H), 2.97 – 2.91 (m, 4H), 2.73 – 2.72 (m, 3H), 1.97 – 1.75 (m, 8H).

MS: $[M+H]^+$ =662.5 (calc=662.3255) (MultiModo+)

5 Ejemplo 101

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



10

EDCI (0.046 g, 0.24 mmol) fue añadido a una solución de ácido 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (0.040 g, 0.24 mmol) y HOBt (0.037 g, 0.24 mmol) en DMF (2 mL) y agitada durante 15 min. Una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.12 g, 0.22 mmol) y trietilamina (0.061 mL, 0.44 mmol) en DMF (2 mL) fue añadido y la reacción fue agitada durante unas 20 h adicionales. NH_3 7M/MeOH (1 mL) fue añadido y agitada durante 2 h. Acidificada con HCl 2M y purificada por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeCN como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 143 mg

15

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.84 (m, 2H), 3.62 – 3.45 (m, 5H), 2.89 – 2.76 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.81 – 1.60 (m, 8H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

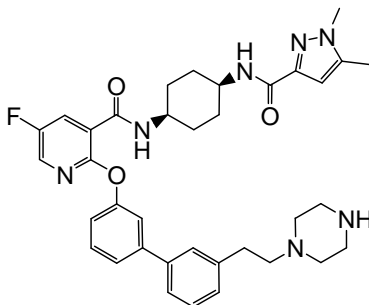
20

MS: APCI (+vo):696 (M+1)

Ejemplo 102

N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-(2-(piperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

25



Paso (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-(2-hidroxi)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

A una solución de N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida (0.5 g, 0.87 mmol), ácido 3-(2-hidroxi)etilfenilborónico (0.144 g, 0.87 mmol) y carbonato de sodio (0.109 mL, 2.60 mmol) en THF (4 mL) y agua (2 mL) fue añadido tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.020 g, 0.02 mmol). La mezcla fue calentada hasta 80°C toda la noche. La mezcla de reacción fue enfriada, diluida con EtOAc y lavada con agua. La capa orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y evaporada para dar un residuo. El material crudo fue purificado usando cromatografía de columna (eluyente = 5% MeOH/DCM) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 320 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.14 – 4.10 (m, 1H), 3.96 – 3.92 (m, 1H), 3.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.90 – 1.78 (m, 6H), 1.72 – 1.64 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 572 (MultiModo+)

15 Paso (b) 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-3-il)etil metanosulfonato

A una solución de N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-(2-hidroxi)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (0.32 g, 0.56 mmol) en DCM (5 mL) fue añadida piridina (0.091 mL, 1.12 mmol) y luego metanosulfonyl cloruro (0.091 mL, 1.18 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 18 h. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con HCl 2M(ac), NaHCO₃ sat. (ac), salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 312 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 2H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 7.44 – 7.43 (m, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.44 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 4.10 – 4.04 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.10 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.94 – 1.78 (m, 6H), 1.67 – 1.58 (m, 2H).

MS: [M-H]⁻ = 647.6 (MultiModo-)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-(2-(piperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

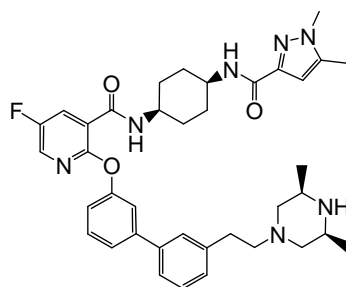
A un vial de un microondas fue cargado 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-3-il)etil metanosulfonato (100 mg, 0.15 mmol), tert-butyl piperazina-1-carboxilato (86 mg, 0.46 mmol) y acetonitrilo (1 mL). La mezcla fue calentada a 80°C durante 45 min. La mezcla fue evaporada y disuelta en DCM (2mL) y luego TFA (2mL) fue añadido. La mezcla fue evaporada y el residuo disuelto en metanol y purificado usando HPLC preparativa de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas, evaporadas para dar un residuo que fue disuelto en una cantidad mínima de DCM y luego precipitado usando isohexano. Los solventes fueron eliminados al vacío para dar el compuesto del título el cual fue secado toda la noche a 40°C al vacío. Rendimiento: 73 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 1H), 3.97 – 3.90 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.45 – 3.40 (m, 4H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 3.17 – 3.10 (m, 2H), 3.02 – 2.95 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.88 – 1.78 (m, 6H), 1.74 – 1.64 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 640 (calc=640) (MultiModo+)

Ejemplo 103**N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(3'-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida**

45



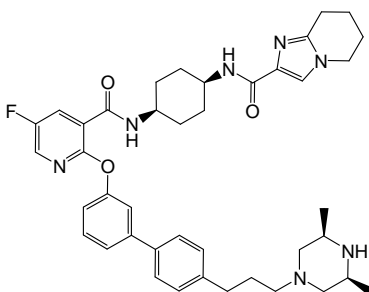
5 A un vial de un microondas fue cargado 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-3-il)etil metanosulfonato (100 mg, 0.15 mmol), (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (52.7 mg, 0.46 mmol) y acetonitrilo (1 mL). La mezcla fue calentada hasta 80°C durante 20 min. La mezcla fue purificada usando HPLC prep de fase inversa (eluyente = TFA/MeCN), las fracciones apropiadas fueron combinadas, evaporadas y el residuo triturado con éter para dar el compuesto del título como un sólido incoloro el cual fue secado toda la noche a 40°C al vacío. Rendimiento: 78 mg

10 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 4H), 7.43 – 7.42 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.58 – 3.53 (m, 4H), 3.14 – 3.07 (m, 2H), 3.01 – 2.94 (m, 2H), 2.64 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.87 – 1.77 (m, 6H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=668.3 (calc=668.3724) (MultiModo+)

Ejemplo 104

15 **N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida**



20 **Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida**

25 Una mezcla agitada de ácido 4-(3-hidroxi)propil)fenilborónico (345 mg, 1.91 mmol), N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (825 mg, 1.37 mmol) y carbonato de sodio (435 mg, 4.10 mmol) en THF (16 mL) y agua (8 mL) fue desgasificada durante 5 min., tratada con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (32 mg, 0.03 mmol) y calentada bajo reflujo toda la noche. La solución fue diluida con agua y extraída con EtOAc (2x). Los extractos fueron lavados con salmuera, secados (Na₂SO₄) y evaporados. El residuo fue purificado en un cartucho de sílice de 25g usando un gradiente de acetona en isohexano como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 351 mg

30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 – 8.35 (m, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 2H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 4H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 3.98 – 3.94 (m, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 3H), 2.81 – 2.71 (m, 4H), 2.02 – 1.78 (m, 12H), 1.70 – 1.61 (m, 2H).

Paso (b) 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato

Una solución agitada de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (351 mg, 0.57 mmol), piridina (0.139 mL, 1.72 mmol) y DMAP (7.01 mg, 0.06 mmol) en DCM (20 mL) fue tratada con metanosulfonil cloruro (0.134 mL, 1.72 mmol) y agitada toda la noche. La mezcla fue tratada con más DMAP (7.01 mg, 0.06 mmol), seguido por piridina (0.139 mL, 1.72 mmol) seguido por metanosulfonil cloruro (0.134 mL, 1.72 mmol) y agitada durante 3h. La mezcla fue tratada con más DMAP (7.01 mg, 0.06 mmol), seguido por piridina (0.139 mL, 1.72 mmol) seguido por metanosulfonil cloruro (0.134 mL, 1.72 mmol) y agitada y calentada bajo reflujo 2h. La mezcla fue diluida con DCM, lavada sucesivamente con solución de hidrógeno sulfato de potasio acuoso 0.1M seguido por solución 1M de bicarbonato de sodio acuoso seguido por salmuera, fue secada (Na₂SO₄) y evaporada. El residuo fue agitado bajo éter durante 3h y filtrado. El sólido fue lavado con éter y secado para dar el compuesto del subtítulo como un polvo amarillo. Rendimiento: 283 mg

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 – 8.51 (m, 1H), 8.26 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 6.94 – 6.91 (m, 1H), 4.26 – 4.09 (m, 6H), 3.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.16 – 1.80 (m, 14H).

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

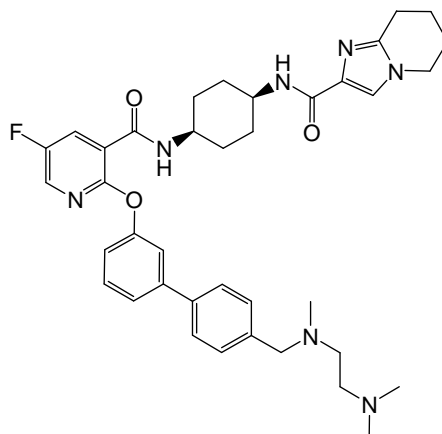
Una solución agitada de 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (282 mg, 0.38 mmol) y (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (217 mg, 1.90 mmol) en acetonitrilo (3 mL) fue calentada a 80°C en un microondas durante 20 min. La solución fue concentrada hasta un volumen pequeño y purificada por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Gemini-NX C18 5micrones 110A 30x100mm Axia, usando un gradiente de metanol en TFA acuoso 0.1% a 30mL/min como eluyente para dar el compuesto del título como un polvo blanco. Rendimiento: 240 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.22 – 8.15 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.43 (m, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 4.08 – 4.05 (m, 2H), 3.97 – 3.84 (m, 2H), 3.53 – 3.39 (m, 4H), 2.87 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.68 – 2.63 (m, 2H), 2.54 – 2.46 (m, 5H), 1.95 – 1.70 (m, 14H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=708.5 (calc=708.4037) (MultiModo+)

Ejemplo 105

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



35

Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

Acetato de paladio (II) (3.72 mg, 0.02 mmol) fue añadido a una suspensión de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-

1,1'-bifenil (S-Fos) (0.014 g, 0.03 mmol) en acetonitrilo (2.210 mL). La mezcla fue agitada a TA bajo nitrógeno durante 1 h. Una solución de carbonato de potasio (0.137 g, 0.99 mmol) en agua (1.105 mL) fue añadida, seguido por una mezcla de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (0.2 g, 0.33 mmol) y ácido 4-formilfenilborónico (0.075 g, 0.50 mmol). La mezcla fue calentada a 80 °C toda la noche.

La solución fue concentrada, diluida con EtOAc y agua. Las capas fueron separadas y la capa orgánica lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada (MgSO₄), filtrada y concentrada. El sólido resultante fue purificado en sílice (Biotage, 50g) eluyendo con 7% metanol en EtOAc. Las fracciones que contenían el producto fueron combinadas y concentradas para dejar el compuesto del subtítulo como una espuma marrón pálido. Rendimiento: 0.11 g

MS: [M-H]⁻=580 (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)bifenil-3-ilo)xi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

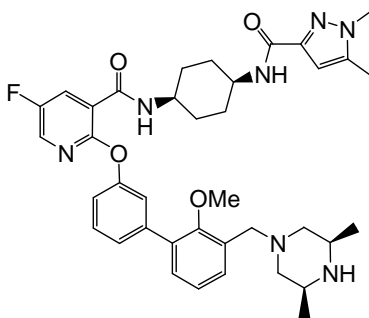
N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-ilo)xi)nicotinamido)ciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (0.11 g, 0.19 mmol) y N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (0.024 mL, 0.19 mmol) fueron agitados en metanol (2 mL) a TA. Ácido acético (0.016 mL, 0.28 mmol) fue añadido y la reacción fue agitada durante 30 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.200 g, 0.95 mmol) fue luego añadido y la reacción se dejó agitar bajo nitrógeno durante 3 h. La mezcla fue diluida con EtOAc y lavada con solución de NaHCO₃ saturado (ac) (x2), secada (MgSO₄) y evaporada para dar un sólido amarillo (0.12 g). El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 36 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.00 – 7.96 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 6H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 4.02 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.32 – 3.28 (m, 4H), 2.95 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.81 – 2.76 (m, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.97 – 1.84 (m, 5H), 1.79 – 1.67 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=668.5 (calc=668.3724) (MultiModo+)

Ejemplo 106

N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-metoxibifenil-3-ilo)xi)-5-fluoronicotinamida



Paso (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-formil-2'-metoxibifenil-3-ilo)xi)nicotinamida

Una solución de carbonato de potasio (0.215 g, 1.56 mmol) en agua (5 mL), N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida (0.3 g, 0.52 mmol) y ácido 3-formil-2-metoxifenilborónico (0.112 g, 0.62 mmol) fueron añadidos secuencialmente a una solución agitada de acetato de paladio (II) (0.012 g, 0.05 mmol) y S-Fos (0.042 g, 0.10 mmol) en acetonitrilo (7 mL) y calentada a 70 °C durante 1 h. La mezcla fue enfriada hasta la TA, extraída con EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada (MgSO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en sílice con 40 % EtOAc/isohexano como eluyente

para dar el compuesto del subtítulo como una espuma marrón. Rendimiento: 290 mg

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) \square 10.36 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.98 – 1.81 (m, 8H).

5 MS: APCI (+vo):586 (M+1).

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-metoxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida

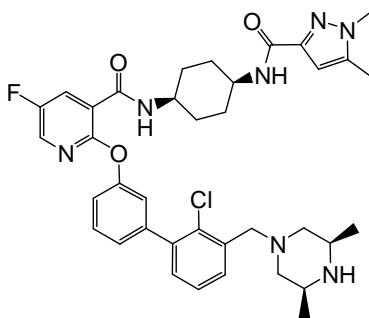
10 N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-formil-2'-metoxibifenil-3-iloxi)nicotinamida (0.28 g, 0.48 mmol) y (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (0.109 g, 0.96 mmol) fueron agitadas en DCM (50 mL) durante 30 min. Ácido acético (0.055 mL, 0.96 mmol) y MeOH (10 mL) fueron añadidos, seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.203 g, 0.96 mmol) y la reacción fue agitada durante unas 20 h adicionales. La reacción fue apagada con HCl 2M (30 mL), extraída con EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada (Na_2SO_4) y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en sílice con 5% MeOH/DCM como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 234 mg

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) \square 9.81 – 9.54 (m, 1H), 9.03 – 8.77 (m, 1H), 8.34 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 – 3.30 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.77 – 1.57 (m, 8H), 1.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

MS: APCI (+vo):684 (M+1).

20 **Ejemplo 107**

2-(2'-cloro-3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoronicotinamida



25

Paso (a) 2-(2'-cloro-3'-formilbifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoronicotinamida

30 Una solución de carbonato de potasio (0.215 g, 1.56 mmol) en agua (5 mL), 3-bromo-2-clorobenzaldehído (0.137 g, 0.62 mmol) y N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamida (0.3 g, 0.52 mmol) fueron añadidos secuencialmente a una solución agitada de acetato de paladio (II) (0.012 g, 0.05 mmol) y S-Fos (0.043 g, 0.10 mmol) en acetonitrilo (7 mL) y calentada a 70 °C durante 2 h. La mezcla fue enfriada hasta la TA, extraída con EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada (MgSO_4), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en sílice con 40 % EtOAc/isohehexano como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como una espuma marrón. Rendimiento: 170 mg

35 **Paso (b) 2-(2'-cloro-3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoronicotinamida**

2-(2'-Cloro-3'-formilbifenil-3-iloxi)-N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoronicotinamida (0.17 g, 0.29 mmol) y (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (0.066 g, 0.58 mmol) fueron agitadas en

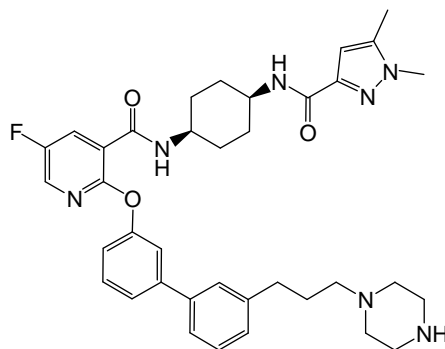
DCM (50 mL) durante 30 min. Ácido acético (0.033 mL, 0.58 mmol) y MeOH (10 mL) fueron añadidos, seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.122 g, 0.58 mmol) y la reacción fue agitada durante unas 20 h adicionales. La reacción fue apagada con HCl 2M (30 mL), extraída con EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada (Na₂SO₄) y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en sílice con 5% MeOH/DCM como eluente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 145 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) □ 9.07 – 8.93 (m, 1H), 8.34 – 8.18 (m, 1H), 8.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.87 – 3.58 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.75 – 1.56 (m, 8H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

MS: APCI (+vo):688 (M+1).

Ejemplo 108

N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



15

Paso (a) tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.033 g, 0.03 mmol) fue añadido a una mezcla de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.8 g, 1.44 mmol), ácido 3-(3-hidroxi)propilfenilborónico (0.285 g, 1.58 mmol) y carbonato de sodio (0.458 g, 4.32 mmol) en agua (5.00 mL) y THF (10 mL). La mezcla fue calentada a 70 °C durante 17 h. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice (Biotage, 100g) eluyendo con 1:1 isohehexano/ EtOAc. Las fracciones puras fueron combinadas y evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.55 g

MS: [M+H]⁺=564 (MultiModo+)

Paso (b) 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexilcarbamoi)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-3-il)propil metanosulfonato

A la solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.5 g, 0.89 mmol) y piridina (0.143 mL, 1.77 mmol) en DCM (5 mL), fue añadido metanosulfonyl cloruro (0.145 mL, 1.86 mmol) y la reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla de reacción fue diluida con HCl acuoso 2M y extraída con DCM (X3) y EtOAc (x3). Los productos orgánicos fueron combinados y secados (MgSO₄) y concentrados para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanco hueso. Rendimiento: 0.56 g

MS: [M-H]⁻=640 (MultiModo+)

Paso (c) bencil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexilcarbamoi)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-3-il)propil)piperazina-1-carboxilato

A una solución de 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexilcarbamoi)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-

3-il)propil metanosulfonato (0.278 g, 0.43 mmol) en acetonitrilo (2.5 mL) fue añadido bencil piperazina-1-carboxilato (0.167 mL, 0.87 mmol).

5 La mezcla fue calentada hasta 80°C en el microondas durante 45 mins. La solución fue diluida con etil acetato y lavada con agua. Los productos orgánicos fueron separados (x3), secados (MgSO₄) y concentrados para dejar un aceite amarillo. El aceite fue redisoluto en DCM luego purificado en sílice (Biotage, 25g) eluyendo con 100% EtOAc. Los productos orgánicos fueron combinados y concentrados para dejar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 0.26 g

MS: [M+H]⁺=766 (MultiModo+)

10 **Paso (d) bencil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-3-il)propil)piperazina-1-carboxilato hidrocioruro**

A bencil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-3-il)propil)piperazina-1-carboxilato (0.26 g, 0.34 mmol) en DCM (2 mL) fue añadido HCl (4 Molar en dioxano) (1.5 mL, 6.00 mmol). La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La reacción fue concentrada al vacío y triturada con éter para dejar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco como la mono sal de HCl. Rendimiento: 0.17 g

15 MS: [M+H]⁺= 666 (MultiModo+)

Paso (e) bencil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-3-il)propil)piperazina-1-carboxilato

20 A una solución de bencil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-3-il)propil)piperazina-1-carboxilato (0.17 g, 0.26 mmol) y ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (0.036 g, 0.26 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fue añadida trietilamina (0.356 mL, 2.55 mmol). La suspensión inicial se dejó durante 10 min. para convertirse en una solución. 1.57M T3P en THF (0.171 mL, 0.27 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada durante 2 h. La solución fue diluida con agua y extraída con EtOAc. Los productos orgánicos fueron combinados, secados (MgSO₄) y concentrados al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca esponjosa. Rendimiento: 0.18 g

25 MS: [M+H]⁺=788 (MultiModo+)

Paso (f) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

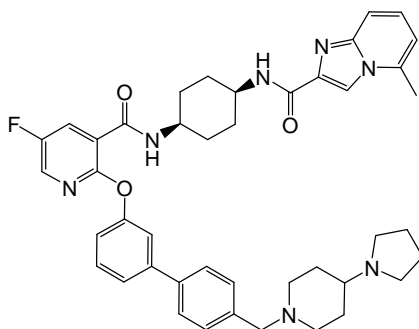
30 Bencil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-3-il)propil)piperazina-1-carboxilato (0.15 g, 0.19 mmol) en HCl (acuoso 5M) (10.74 mL, 53.69 mmol) fue calentado a 80°C durante 1h. El producto crudo concentrado fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 161 mg

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 5H), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 6H), 2.53 - 2.46 (m, 6H), 2.25 (s, 3H), 1.84 - 1.66 (m, 10H).

MS: [M+H]⁺=654 (calc=654) (MultiModo+)

Ejemplo 109

40 **N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida**



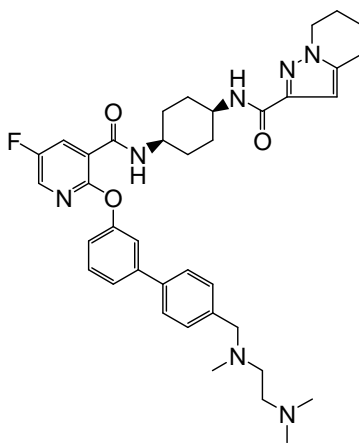
4-(Pirrolidin-1-il)piperidina (0.044 g, 0.29 mmol) fue añadido a una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (0.085 g, 0.14 mmol) en DCM (2 mL). Después de 40 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.046 g, 0.22 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada toda la noche. Metanol (1 mL) fue añadido, luego la mezcla fue particionada entre EtOAc y agua. La capa orgánica fue lavada con salmuera saturada y concentrada, luego el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 107 mg

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 – 8.43 (m, 2H), 8.10 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 3H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 4H), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.16 – 4.03 (m, 2H), 3.68 – 3.59 (m, 3H), 3.44 – 3.37 (m, 1H), 3.17 – 3.04 (m, 4H), 2.73 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 2.18 – 1.74 (m, 14H). El protón restante oscurecido por el solvente.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 730$ (calc=730) (MultiModo+)

Ejemplo 110

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida hidrocloreuro



20

Paso (a) ácido 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico

Una solución de ácido pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (1 g, 6.17 mmol) en metanol (100 mL) fue hidrogenada a $3\frac{1}{2}$ bar sobre 5% rodio sobre carbón (100 mg) toda la noche. La mezcla fue filtrada a través de celita y la almohadilla fue lavada con metanol. Los filtrados fueron evaporados para dar el compuesto del subtítulo como un polvo color crema. Rendimiento: 0.953 g

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.41 (s, 1H), 4.10 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.83

– 1.74 (m, 2H).

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

Una solución agitada de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida hidrocloreto (2 g, 4.07 mmol), ácido 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (0.676 g, 4.07 mmol) y DIPEA (3.55 mL, 20.34 mmol) en DMF (20 mL) fue tratada con HATU (1.624 g, 4.27 mmol) y agitada toda la noche. La mezcla fue evaporada para eliminar la mayor parte del DMF y el residuo fue tomado en DCM, lavado con agua (3x), secado (Na₂SO₄) y evaporado. El residuo fue purificado en un cartucho de sílice de 50g, eluyendo con un gradiente de metanol en DCM para dar un vidrio amarillo. Unos cuantos miligramos del vidrio amarillo fueron triturados con una gota de acetonitrilo para dar un sólido. El material a granel fue disuelto en un poco de acetonitrilo caliente y sembrado con el sólido. La solución fue luego evaporada sin calor en el rotavapor a 50mbar para dar el compuesto del subtítulo como un polvo color crema. Rendimiento 2.27 g

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 – 8.26 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.87 – 3.81 (m, 1H), 2.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00 – 1.94 (m, 2H), 1.81 – 1.62 (m, 10H). También un singlete a 2.689, posiblemente tetrametil urea a partir de HATU.

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

Una solución agitada de diacetoxipaladio (15 mg, 0.07 mmol) y dicitclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (54 mg, 0.13 mmol) en acetonitrilo (2.5 mL) fue tratado secuencialmente con una solución de carbonato de potasio (275 mg, 1.99 mmol) en agua (2 mL), luego N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (400 mg, 0.66 mmol), luego ácido 4-formilbifenilborónico (139 mg, 0.93 mmol) y calentada a 70°C durante 6 h. La mezcla fue diluida con EtOAc, lavada con agua y luego salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada. El residuo fue purificado en un cartucho de sílice de 50g, usando EtOAc como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como un vidrio marrón. Rendimiento: 349 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 15.5, 8.3 Hz, 4H), 7.66 – 7.64 (m, 2H), 7.57 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.00 (mult, oscurecido por EtOAc), 3.86 – 3.79 (m, 1H), 2.74 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.79 – 1.62 (m, 10H) +0.65 mol% EtOAc.

Paso (d) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((2-(dimetilamino)etil)(metil)amino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida hidrocloreto

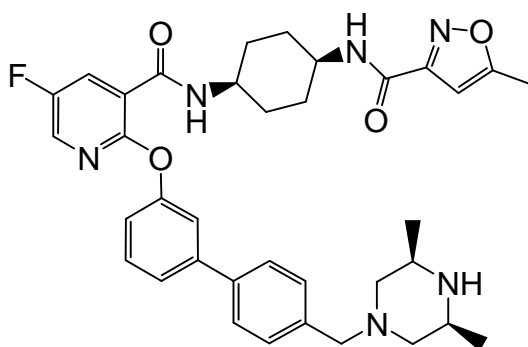
Una solución agitada de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (100 mg, 0.17 mmol) y N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (17.57 mg, 0.17 mmol) en DCM (10 mL) fue tratado con ácido acético (9.84 µL, 0.17 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (54.7 mg, 0.26 mmol) y agitada toda la noche. La mezcla fue lavada con solución 1M de bicarbonato de sodio acuoso seguido por salmuera, fue secada (Na₂SO₄) y evaporada. El residuo fue purificado en un cartucho de sílice de 25g, usando un gradiente de solución de amoníaco metanólico 7M en DCM como eluyente para dar un aceite vítreo. El vidrio fue tomado en un poco de DCM, tratado con unas cuantas gotas de 4M cloruro de hidrógeno en dioxano y evaporado. El residuo fue triturado para dar el compuesto del título un polvo color crema. Rendimiento: 81 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (br s, 1H), 11.06 (br s, 1H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 14.9, 8.5 Hz, 4H), 7.57 – 7.49 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.57 – 4.54 (m, 1H), 4.29 – 4.25 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.98 – 3.93 (m, 1H), 3.83 – 3.79 (m, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.96 – 1.90 (m, 2H), 1.77 – 1.60 (m, 10H). También mostró la presencia de 0.5 mol% dioxano

MS: [M+H]⁺=668 (calc=668) (MultiModo+)

Ejemplo 111

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida



5 HATU (0.104 g, 0.27 mmol) fue añadido a una solución de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (0.035 g, 0.27 mmol), N-((1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil)-2-(4'-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.15 g, 0.25 mmol) y DIPEA (0.173 mL, 0.99 mmol) en DMF (5 mL) y la solución agitada a TA durante 20 h. La mezcla fue purificada por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeCN como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 47 mg

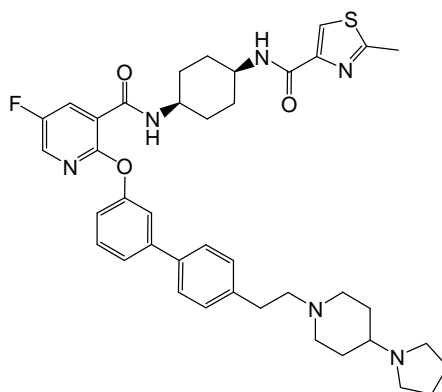
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 1.92 – 1.66 (m, 8H), 1.28 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

MS: APCI (+vo):641 (M+1).

Ejemplo 112

N-((1*s*,4*s*)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida

15



Paso (a) tert-butil (1*s*,4*s*)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxietil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamat

20 Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.062 g, 0.05 mmol) fue añadido a una mezcla de tert-butil (1*s*,4*s*)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamat (1.500 g, 2.70 mmol), 2-(4-bromofenil)etanol (0.416 ml, 2.97 mmol) y carbonato de sodio (0.859 g, 8.10 mmol) en agua (10.00 ml) y THF (20 ml). La mezcla fue calentada a 70 °C durante 17 h luego la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice (Combi-Flash Companion, 100g Biotage SNAP) gradiente de elución 20 a 100% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma incolora. Rendimiento: 1.036 g

25

MS: $[M-H]^- = 548$ (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxi)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida hidrocloreto

5 A tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxi)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamoato (1.1 g, 2.00 mmol) en DCM (10 mL) fue añadido HCl (4 Molar en dioxano) (10 mL, 40.00 mmol). La reacción fue agitada a TA durante 2 h. La reacción fue concentrada al vacío y triturada con éter para dejar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco hueso como la mono sal de HCl. Rendimiento: 0.8 g

MS: $[M+H]^+ = 450$ (MultiModo+)

10 **Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxi)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida**

15 A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxi)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (0.3 g, 0.67 mmol) y ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (0.105 g, 0.73 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fue añadida trietilamina (0.930 mL, 6.67 mmol). La suspensión inicial se dejó durante 10 min. para convertirse en una solución. Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, 1.57M en THF (T3P) (0.446 mL, 0.70 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada durante 30 min. La solución fue diluida con agua y extraída con EtOAc. Los productos orgánicos fueron combinados, secados ($MgSO_4$) y concentrados al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca esponjosa. Rendimiento: 0.33 g

MS: $[M+H]^+ = 575$ (MultiModo+)

20 **Paso (d) 2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metiltiazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato**

25 A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxi)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (0.33 g, 0.57 mmol) y piridina (0.093 mL, 1.15 mmol) en DCM (3 mL), fue añadido metanosulfonil cloruro (0.094 mL, 1.21 mmol) y la reacción fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla de reacción fue diluida con HCl acuoso 2M y extraída con DCM (x3) y EtOAc (x3). Los productos orgánicos fueron combinados y secados ($MgSO_4$) y concentrados para dar un aceite. El aceite fue disuelto en DCM y luego isohexano añadido hasta que un sólido fue obtenido. La suspensión fue concentrada al vacío para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanco hueso. Rendimiento: 0.38 g

MS: $[M+H]^+ = 653$ (MultiModo+)

30 **Paso (e) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida**

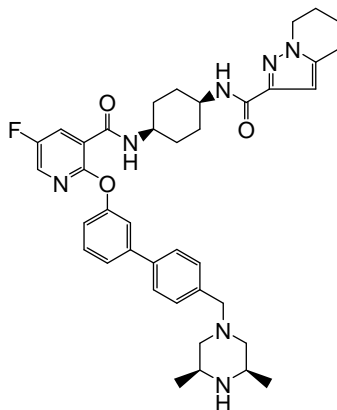
35 A una solución de 2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metiltiazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato (0.19 g, 0.29 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fue añadida 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (0.112 g, 0.73 mmol). La mezcla fue calentada hasta 80 °C en el microondas durante 30 min. Adicionalmente 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (0.112 g, 0.73 mmol) fue añadida y la reacción fue agitada durante una hora adicional a 80 °C. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 86 mg

40 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.29 – 10.21 (m, 1H), 10.03 – 9.96 (m, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 2H), 3.13 – 2.95 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.53 – 2.48 (m, 9H), 2.37 – 2.30 (m, 2H), 2.07 – 1.83 (m, 5H), 1.78 – 1.65 (m, 8H).

MS: $[M+H]^+ = 711$ (calc=711) (MultiModo+)

Ejemplo 113

45 **N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida**



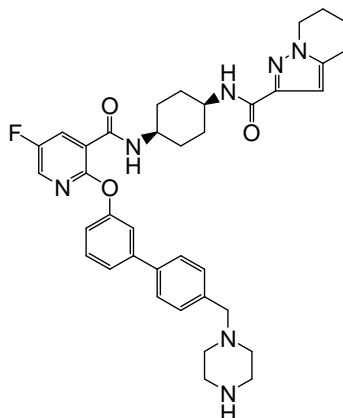
5 Una solución agitada de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (100 mg, 0.17 mmol) y (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (29.4 mg, 0.26 mmol) en DCM (10 mL) fue tratado con ácido acético (9.84 μ L, 0.17 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (54.7 mg, 0.26 mmol) y agitada toda la noche. La mezcla fue tratada con más (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (15 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (22mg) y agitada durante 6 h. La mezcla fue lavada con solución 1M de bicarbonato de sodio acuoso seguido por salmuera, fue secada (Na_2SO_4) y evaporada. El residuo fue purificado por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Gemini-NX C18 5micrones 110A 30x100mm Axia, usando un gradiente de metanol en TFA acuoso 0.1% a 30mL/ min como eluyente para dar el compuesto del título como un polvo blanco. Rendimiento: 94 mg

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 – 8.88 (m, 1H), 8.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.46 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.00 – 3.96 (m, 1H), 3.86 – 3.82 (m, 1H), 3.72 – 3.68 (m, 1H), 3.35 – 3.31 (m, 2H), 3.05 – 3.01 (m, 2H), 2.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 2H oscurecido por DMSO), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.80 – 1.61 (m, 10H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ =680 (calc=680) (MultiModo+)

Ejemplo 114

20 **N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(piperazin-1-ilmetil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida**



25 Una solución agitada de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (100 mg, 0.17 mmol) y tert-butil piperazina-1-carboxilato (48.0 mg, 0.26 mmol) en DCM (10 mL) fue tratado con ácido acético (9.84 μ L, 0.17 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (54.7 mg, 0.26 mmol) y agitada toda la noche. La mezcla fue tratada con más tert-butil piperazina-1-

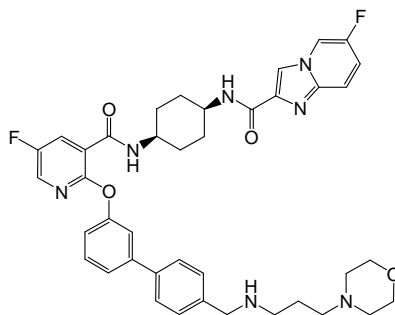
carboxilato (24mg, 0.26 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (22mg) y agitada durante 6 h. La mezcla fue lavada con solución 1M de bicarbonato de sodio acuoso seguido por salmuera, fue secada (Na_2SO_4) y evaporada. El residuo fue tomado en DCM (20 mL) fue tratado con TFA (10 mL, 129.80 mmol) y agitado durante 1h. La mezcla fue evaporada y el residuo fue purificado por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Gemini-NX C18 5micrones 110A 30x100mm Axia, usando un gradiente de metanol en TFA acuoso 0.1% a 30mL/ min como eluente para dar el compuesto del título como un polvo blanco. Rendimiento: 88 mg

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 – 8.66 (m, 2H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.01 – 3.95 (m, 2H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 3.25 – 3.14 (m, 4H), 2.91 – 2.81 (m, 2H), 2.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 2H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.80 – 1.61 (m, 10H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 652.2$ (calc=652.3411) (MultiModo+)

Ejemplo 115

6-fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((3-morfolinopropilamino)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



Paso (a) 6-fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

Una solución de acetato de paladio (II) (0.013 g, 0.06 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil (0.047 g, 0.11 mmol) en acetonitrilo (9.45 ml) fue agitada a TA bajo nitrógeno durante 15 min. Carbonato de potasio (0.470 g, 3.40 mmol) en agua (4.72 ml) fue añadido seguido por ácido 4-formilfenilborónico (0.255 g, 1.70 mmol) y 6-fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (0.7 g, 1.13 mmol). La mezcla de reacción fue calentada hasta 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc, y lavada con agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando Columna de sílice de 100 g, Isco Companion, gradiente de elución 3 a 7% metanol en diclorometano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.500 g

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.03 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 3H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 2.00 – 1.81 (m, 6H), 1.76 – 1.65 (m, 2H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 596.2$ (MultiModo+)

Paso (b) 6-fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((3-morfolinopropilamino)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

A una solución agitada de 6-fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (0.200 g, 0.34 mmol) en DCM (5 mL) fue añadido ácido acético (0.038 mL, 0.67 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 15 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.142 g, 0.67 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a TA durante 3 días. La mezcla de reacción fue diluida con DCM, y lavada con hidrógeno carbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado

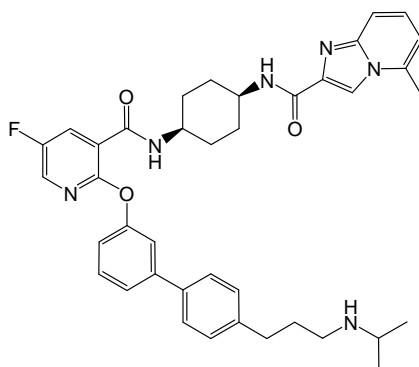
por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–15% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 35 mg

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 – 8.58 (m, 1H), 8.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.5, 3.8$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 3H), 7.45 – 7.43 (m, 2H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.98 – 3.77 (m, 2H), 3.32 – 3.29 (m, 2H), 3.23 (t, $J = 8.4$ Hz, 4H), 3.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 4H), 2.22 – 2.12 (m, 2H), 1.90 – 1.71 (m, 8H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 724.2$ (MultiModo+)

Ejemplo 116

10 **N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(isopropilamino)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida**



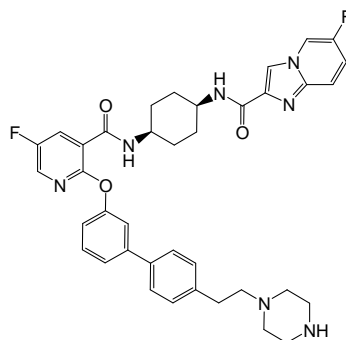
15 En un tubo de microondas fueron cargados 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (0.2 g, 0.29 mmol), propan-2-amina (0.122 mL, 1.43 mmol) y acetonitrilo (1.5 mL). La reacción fue calentada en el microondas a 80 °C durante 2 h. Esto fue purificado por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 96 mg

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 2H), 7.75 (dd, $J = 8.8, 7.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.27 – 7.12 (m, 5H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.38 – 3.26 (m, 5H), 2.99 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.72 – 2.67 (m, 1H), 2.03 – 1.74 (m, 10H), 1.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 663$ (calc=663) (MultiModo+)

Ejemplo 117

25 **6-fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-(piperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida**



Paso (a) 6-fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxi)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

5 A una solución agitada de 6-fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (0.304 g, 0.49 mmol) en THF (3.81 mL) fue añadido ácido 4-(2-hidroxi)etilfenilborónico (0.09 g, 0.54 mmol) y carbonato de sodio (0.157 g, 1.48 mmol) en agua (1.903 mL). La mezcla de reacción fue agitada a TA bajo nitrógeno durante 15 min. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.011 g, 9.86 μ mol) fue añadido y la mezcla de reacción calentada hasta 70 °C toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc, y lavada con agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto
10 crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, usando una columna de sílice de 50 g, Isco Companion, gradiente de elución 3 a 7% metanol en DCM. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma amarilla. Rendimiento: 0.295 g

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (dd, $J = 7.7, 3.0$ Hz, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 3H), 7.54 – 7.50 (m, 3H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.37 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.99 – 1.79 (m, 6H), 1.74 – 1.64 (m, 2H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 612.2$ (MultiModo+)

Paso (b) 2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato

20 A una solución agitada de 6-fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxi)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (0.295 g, 0.48 mmol) en DCM (6.74 mL) fue añadida piridina (0.078 mL, 0.96 mmol) y metanosulfonil cloruro (0.075 mL, 0.96 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA bajo nitrógeno toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con DCM, y lavada con ácido clorhídrico 2M. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el
25 producto crudo. La goma cruda fue triturada con dietil éter para dar un sólido el cual fue recogido por filtración y secado al aire para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.200 g

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (dd, $J = 8.2, 3.5$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.19 – 8.16 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.62 – 7.42 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 3.07 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.04 – 1.50 (m, 8H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 690.2$ (MultiModo+)

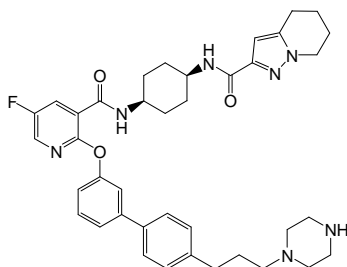
30 **Paso (c) 6-fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-(piperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida**

A un vial de un microondas fue añadido 2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato (0.200 g, 0.29 mmol) y tert-butil piperazina-1-carboxilato (0.270 g, 1.45 mmol) en acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción fue calentada hasta 100
35 °C mediante un microondas durante 4 h. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y redisoluto en DCM (2 mL), y TFA (0.894 mL, 11.60 mmol) añadido. La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 1 h luego concentrada para dar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 80–0% de TFA acuoso 0.2% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el
40 compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 100 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 – 8.10 (m, 1H), 8.09 – 8.05 (m, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 3H), 7.50 – 7.44 (m, 3H), 7.42 – 7.40 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 4.06 – 4.00 (m, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 4H), 3.43 – 3.38 (m, 4H), 3.27 – 3.24 (m, 2H), 3.05 – 2.98 (m, 2H), 1.92 – 1.70 (m, 8H).

45 MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 680.2$

Ejemplo 118

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida**Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida**

5 Una solución agitada de diacetoxipaladio (7 mg, 0.03 mmol) y diciclohexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (27 mg, 0.07 mmol) en acetonitrilo (2.5 mL) fue tratada secuencialmente con una solución de carbonato de potasio (137 mg, 0.99 mmol) en agua (2 mL), luego N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (200 mg, 0.33 mmol), luego ácido 4-(3-hidroxi)propil)fenilborónico (84 mg, 0.46 mmol) y calentada a 70 °C durante 6 h. La mezcla fue diluida con EtOAc, lavada con agua y salmuera saturada, secada (MgSO₄) y evaporada. El residuo fue purificado en un cartucho Biotage Snap de 25g, eluyendo con un gradiente de 50 a 100% acetona en isohexano para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 170 mg

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, *J* = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 4H), 7.37 – 7.35 (m, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 4H), 7.14 (dt, *J* = 4.7, 2.4 Hz, 1H), 6.71 – 6.69 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 2.79 – 2.73 (m, 4H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 10H), 1.66 – 1.60 (m, 2H).

Paso (b) 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato

20 Una solución agitada de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (170 mg, 0.28 mmol) y piridina (0.067 mL, 0.83 mmol) en DCM (10 mL) fue tratada con metanosulfonil cloruro (0.065 mL, 0.83 mmol) y agitada durante el fin de semana. La solución fue diluida con DCM y lavada con HCl 2M y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para dar el compuesto del subtítulo.

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 8.33 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 5H), 7.43 – 7.41 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.29 – 4.14 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.17 – 2.03 (m, 4H), 1.95 – 1.70 (m, 10H).

MS: [M+H]⁺ = 690.2 (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

30 A un vial de un microondas fueron añadidos 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (0.09 g, 0.13 mmol) y piperazina (0.225 g, 2.61 mmol) en acetonitrilo (1 mL). La mezcla de reacción fue calentada hasta 100 °C mediante un microondas durante 30 min. La mezcla de reacción fue concentrada para dar el producto crudo el cual fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–15% de TFA acuoso 0.2% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0.043 g

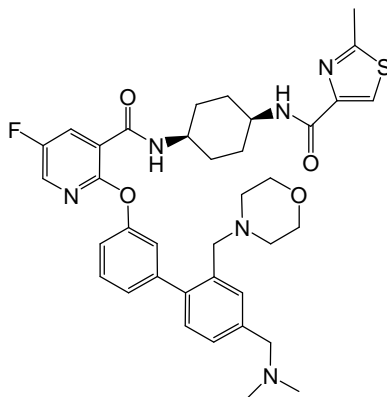
35 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 5H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.14 – 4.09 (m, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 2.92 – 2.64 (m, 9H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.93 – 1.63 (m, 10H).

MS: $[M+H]^+ = 680.3$ (MultiModo+)

Ejemplo 119

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((dimetilamino)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

5



Paso (a) 4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-(morfolinometil)benzamida

10 EDCI (4.44 g, 23.18 mmol) fue añadido en forma de porciones a una solución de ácido 4-hidroxi-3-(morfolinometil)benzoico (5 g, 21.07 mmol), N,O-dimetilhidroxilamina (2.67 g, 27.40 mmol), DIPEA (4.05 mL, 23.18 mmol) y HOBt (3.55 g, 23.18 mmol) en DMF (25 mL) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla fue agitada durante 48 h, diluida con EtOAc (200 mL), lavada con NaHCO₃ saturado (200 mL), agua (2 x 100 mL) y salmuera, secada (Na₂SO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en sílice con EtOAc como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 3.20 g

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.67 – 2.50 (m, 4H).

MS: APCI (+vo):281 (M+1)

Paso (b) 4-hidroxi-3-(morfolinometil)benzaldehído

20 Cloruro de bis(ciclopentadienil)zirconio hidruro (4.29 g, 16.27 mmol) fue añadido en forma de porciones durante 10 min. a una solución de 4-hidroxi-N-metoxi-N-metil-3-(morfolinometil)benzamida (3.8 g, 13.56 mmol) en THF (50 mL), bajo N₂ mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20 °C. Agitada durante 2 h, apagada con tartrato de sodio potasio saturado, extraída con EtOAc (3 x 100 mL), lavada con más tartrato de sodio potasio saturado y salmuera, secada (Na₂SO₄), filtrada y evaporada al vacío. Purificada por cromatografía flash con EtOAc como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 2.1 g

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 9.82 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.85 – 3.70 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 2.71 – 2.49 (m, 4H).

MS: APCI (+vo):222 (M+1)

Paso (c) 4-formil-2-(morfolinometil)fenil trifluorometanosulfonato

30 N-Feniltrifluorometanosulfonimida (5.09 g, 14.24 mmol) fue añadida a una solución de 4-hidroxi-3-(morfolinometil)benzaldehído (2.1 g, 9.49 mmol) y trietilamina (3.97 mL, 28.47 mmol) en DCM (20 mL) y enfriada hasta 0 °C. La mezcla se dejó alcanzar la TA y fue agitada durante unas 16 h adicionales. La solución fue lavada con agua y salmuera, secada (Na₂SO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía con 30% EtOAc/isohexano como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 3.17 g

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) \square 10.05 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 7H), 3.71 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 2.48 (m, 4H).

MS: APCI (+vo):354 (M+1)

Paso (d) tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

Una solución de carbonato de potasio (2.426 g, 17.55 mmol) en agua (30 mL), 4-formil-2-(morfolinometil)fenil trifluorometanosulfonato (2.481 g, 7.02 mmol) y tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (3.25 g, 5.85 mmol) fueron añadidos secuencialmente a una solución agitada de acetato de paladio (II) (0.131 g, 0.59 mmol) y S-Fos (0.480 g, 1.17 mmol) en acetonitrilo (50 mL) y calentada a 70 °C durante 2 h. La mezcla fue enfriada hasta la TA, extraída con EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada (MgSO_4), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en sílice con 30 % EtOAc/isohehexano como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como una espuma marrón. Rendimiento: 2.3 g

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) \square 10.07 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.36 (m, 4H), 1.88 – 1.46 (m, 8H), 1.42 (s, 9H).

MS: APCI (+vo):633 (M+1)

Paso (e) N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-((dimetilamino)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida

A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (1.2 g, 1.90 mmol) en DCM (300mL) fue añadida dimetilamina (1.832 mL, 3.79 mmol) 2.07M en MTBE. La mezcla se dejó agitar a TA durante 30 min. antes que ácido acético (0.217 mL, 3.79 mmol) fuera añadido, seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.804 g, 3.79 mmol). La reacción fue agitada a TA durante 20 h. La reacción fue apagada con HCl acuoso 2M (300 mL), extraída con EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada (Na_2SO_4) y evaporada al vacío. El lavado del ácido parcialmente eliminó el grupo BOC y consecuentemente la mayor parte del producto estaba en la capa acuosa la cual fue subsiguientemente basificada con NaOH acuoso 2M y extraída con EtOAc. Todos los extractos orgánicos fueron combinados, secados (MgSO_4) y concentrados al vacío. El residuo fue disuelto en DCM (15 mL) y HCl 4M en dioxano (8 mL, 32.00 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada durante 30mins. Los solventes fueron eliminados al vacío y el residuo triturado con dietil éter hasta que un sólido fue obtenido. El sólido fue recogido por filtración para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.952 g

^1H NMR (300 MHz, DMSO) \square 11.05 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.15 (m, 3H), 8.05 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 4.35 (m, 4H), 4.01 – 3.68 (m, 5H), 3.15 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.93 – 1.56 (m, 8H).

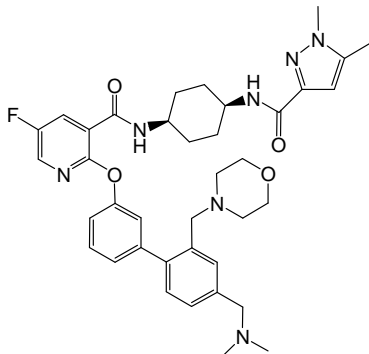
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=562$ (calc=562) (MultiModo+)

Paso (f) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((dimetilamino)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

HATU (116 mg, 0.30 mmol) fue añadido en una porción a N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-((dimetilamino)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (170 mg, 0.25 mmol), ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (39.9 mg, 0.28 mmol) y DIPEA (0.221 mL, 1.27 mmol) en DMF (2 mL) a 25°C bajo nitrógeno. La solución resultante fue agitada a 25 °C durante 2 h. La reacción fue diluida con metanol (2mL) y acidificada con HCl. La reacción cruda fue luego purificada en HPLC de fase inversa 95/05 MeOH/TFA. El compuesto del título fue obtenido como un sólido blanco después de liofilización. Rendimiento: 90 mg

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 3H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 4.33 (s, 6H), 3.99 (s, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 2.79 (s, 8H), 2.68 (s, 3H), 1.69 (m, 8H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=687$ (calc=687) (MultiModo+)

Ejemplo 120**N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(4'-((dimetilamino)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida**

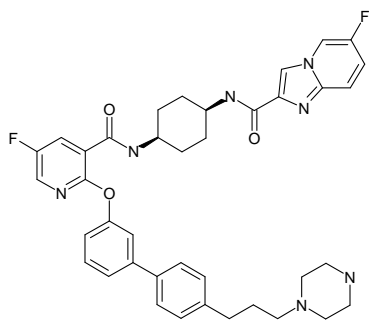
5

HATU (116 mg, 0.30 mmol) fue añadido en una porción a N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-((dimetilamino)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (170 mg, 0.25 mmol), ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (39.1 mg, 0.28 mmol) y DIPEA (0.221 mL, 1.27 mmol) en DMF (2 mL) a 25°C bajo nitrógeno. La solución resultante fue agitada a 25 °C durante 2 h. La reacción fue diluida con metanol (2 mL) y acidificada con HCl. La reacción cruda fue luego purificada en HPLC de fase inversa 95/05 MeOH/TFA. El compuesto del título fue obtenido como un sólido blanco después de liofilización. Rendimiento: 132 mg

10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 4.33 (s, 6H), 3.96 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 4H), 2.79 (s, 8H), 2.26 (s, 3H), 1.70 (m, 8H).

15 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 684$ (calc=684) (MultiModo+)

Ejemplo 121**6-fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida****20 Paso (a) 3-(4-bromofenil)propan-1-ol**

A una solución agitada de ácido 3-(4-bromofenil)propanoico (7 g, 30.56 mmol) en THF (50.9 ml) a -10 °C fue añadido complejo de borano tetrahidrofurano (1M en THF) (153 ml, 152.79 mmol) en forma de gotas durante 1 h, manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la TA toda la noche y luego enfriada hasta 5 °C y apagada con MeOH (50 mL). La mezcla de reacción agitada a TA durante 1 h y luego concentrada para dar un aceite. El aceite fue particionado entre éter (120 mL) y NaOH 2M (60 mL). La capa orgánica fue luego lavada con agua (60 mL) y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 6.17 g

25

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J =$

7.5 Hz, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 2H).

Paso (b) 3-(4-bromofenil)propil metanosulfonato

5 A una solución agitada de 3-(4-bromofenil)propan-1-ol (6.17 g, 28.69 mmol) en diclorometano (40 ml) fue añadida trietilamina (4.80 ml, 34.42 mmol) y metanosulfonil cloruro (2.68 ml, 34.42 mmol). La mezcla de reacción agitada a TA bajo nitrógeno toda la noche. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y particionada entre EtOAc (50 mL) y agua (25 mL), la porción acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 25 mL). Los productos orgánicos combinados fueron lavados con ácido clorhídrico 2M (2 x 25 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 8.60 g

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) \square 7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.09 – 2.01 (m, 2H).

Paso (c) tert-butil 4-(3-(4-bromofenil)propil)piperazina-1-carboxilato

15 A una solución agitada de 3-(4-bromofenil)propil metanosulfonato (4.2 g, 14.33 mmol) en acetonitrilo (33.2 ml) fue añadido tert-butil piperazina-1-carboxilato (3.47 g, 18.62 mmol) y trietilamina (2.60 ml, 18.62 mmol). La mezcla de reacción calentada hasta 75 °C toda la noche. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y redisuelta en EtOAc (40 mL), y lavada con 2:8 salmuera saturada:agua (45 mL). La vava acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 25 mL), los productos orgánicos combinados y lavados con 2:8 salmuera saturada:agua (2 x 45 mL) y salmuera saturada (25 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando una columna de sílice de 50 g, Isco Companion, gradiente de elución 30 a 50% EtOAc en diclorometano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento: 2.4 g

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) \square 7.39 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J = 5.4$ Hz, 4H), 2.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.38 – 2.31 (m, 6H), 1.78 (quinteto, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 383.0$ (MultiModo+)

Paso (d) tert-butil 4-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)piperazina-1-carboxilato

25 A una solución agitada de tert-butil 4-(3-(4-bromofenil)propil)piperazina-1-carboxilato (2.4 g, 6.26 mmol) en acetonitrilo (12 ml) fue añadida trietilamina (2.62 ml, 18.78 mmol) y Pd-118 (0.122 g, 0.19 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA bajo nitrógeno durante 10 min. 4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.363 ml, 9.39 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción calentada hasta 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y redisuelta en EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando columna de sílice de 100 g, Isco Companion, gradiente de elución 40 a 100% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite marrón. Rendimiento: 0.9 g

35 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) \square 7.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 3.45 – 3.40 (m, 4H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 2.39 – 2.32 (m, 6H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (s, 12H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 431.2$ (MultiModo+)

Paso (e) tert-butil 4-(3-(3'-(1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil)piperazina-1-carboxilato

40 A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida (1.587 g, 3.49 mmol) y tert-butil 4-(3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propil)piperazina-1-carboxilato (1.5 g, 3.49 mmol) en THF (22.85 mL) fue añadido carbonato de sodio (0.584 mL, 13.94 mmol), agua (11.42 mL) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.201 g, 0.17 mmol). La mezcla fue calentada hasta 80 °C durante 36 h. La mezcla fue enfriada, vertida en agua y los productos orgánicos extraídos en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, secadas y evaporadas para dar un aceite. Este fue purificado usando cromatografía de columna (eluyente = 4% NH_3 7N en metanol/DCM) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento: 1.5 g

45 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 632.43$ (MultiModo+)

Paso (f) 6-fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

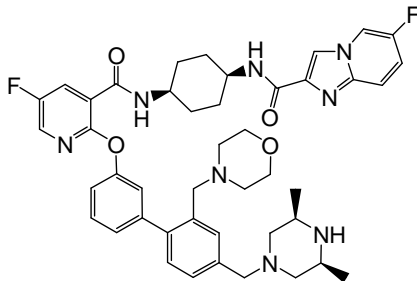
A una solución de tert-butil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil)piperazina-1-carboxilato (150 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fueron añadidos ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico, hidrocloreto (51.4 mg, 0.24 mmol) y trietilamina (0.331 mL, 2.37 mmol). Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.159 mL, 0.25 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 1 h. La mezcla fue vertida en NaHCO₃ sat (ac) y los productos orgánicos extraídos en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar un residuo. Este fue disuelto en DCM (2mL) al cual TFA (2mL) fue añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 20 min. Los solventes fueron eliminados *al vacío* y el residuo disuelto en metanol y purificado usando cromatografía preparativa de fase inversa usando eluyente = TFA(ac)/MeOH). Las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un residuo el cual después de la trituración con éter dio un sólido. El sólido fue secado toda la noche al vacío a 40°C para dar el compuesto del título. Rendimiento: 64 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) □ 8.57 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12 – 8.05 (m, 2H), 7.59 – 7.44 (m, 5H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 4.15 – 4.10 (m, 1H), 4.05 – 4.00 (m, 1H), 3.48 – 3.44 (m, 4H), 3.35 – 3.31 (m, 4H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.69 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.92 – 1.70 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=694 (calc=694) (MultiModo+)

Ejemplo 122

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



Paso (a) tert-butil (1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbomato

Tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbomato (1.0 g, 1.58 mmol) y (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (0.361 g, 3.16 mmol) fueron agitadas en DCM (30 mL) durante 15 min. Ácido acético (0.181 mL, 3.16 mmol), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.670 g, 3.16 mmol) fueron añadidos y la reacción fue agitada durante unas 20 h adicionales. La reacción fue apagada con HCl 2M (30 mL), extraída con EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada (Na₂SO₄) y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en sílice con 5% MeOH/DCM como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 1.05 g

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) □ 8.36 (m, 1H), 8.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.55 (m, 8H), 3.41 (s, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.33 (m, 4H), 1.88 – 1.43 (m, 8H), 1.42 (s, 9H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

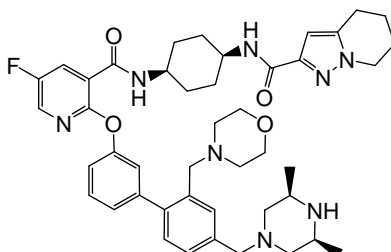
MS: APCI (+vo):731 (M+1)

MS: APCI (+vo):789 (M+1).

Ejemplo 124

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

5



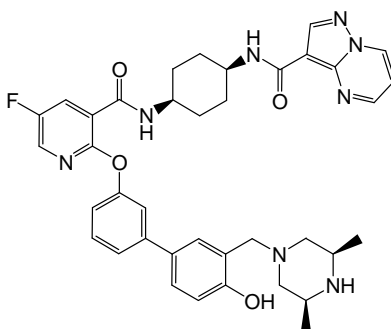
HATU (0.113 g, 0.30 mmol) fue añadido a una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.2 g, 0.27 mmol), ácido 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (0.049 g, 0.30 mmol) y DIPEA (0.236 mL, 1.35 mmol) en DMF (5 mL) y la solución fue agitada a TA durante 20 h. La mezcla fue purificada por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeCN como eluente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 144 mg
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) □ 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 6H), 3.71 (m, 2H), 3.34 – 3.18 (m, 4H), 2.97 – 2.75 (m, 2H), 2.79 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.91 – 1.67 (m, 12H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

MS: APCI (+vo):779 (M+1)

Ejemplo 125

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

20



Ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0.031 g, 0.19 mmol) fue disuelto en acetonitrilo (5 mL) luego DIPEA (0.067 mL, 0.38 mmol) y HATU (0.073 g, 0.19 mmol) fueron añadidos luego agitados durante 20 min. Esto fue añadido a una solución agitada de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-4'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida hidrocloreto (presumido tri-) (0.120 g, 0.18 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y DIPEA (0.064 mL, 0.37 mmol). La mezcla de reacción fue agitada toda la noche y luego amoniaco acuoso 880 (2 mL) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada durante 4h. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Sunfire usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido

30

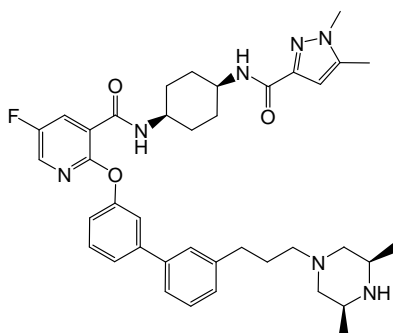
blanco. Rendimiento: 100 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.30 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.05 – 3.77 (m, 4H), 3.45 – 3.30 (m, 2H), 3.28 – 3.13 (m, 2H), 1.82 – 1.63 (m, 8H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H). Los protones restantes oscurecidos por el solvente.

MS: [M+H]⁺=693 (calc=693) (MultiModo+)

Ejemplo 126

10 **N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida**



15 **Paso (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida**

A una solución agitada de N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamida (0.350 g, 0.61 mmol) en THF (4.04 ml) fueron añadidos ácido 3-(3-hidroxi)propil)fenilborónico (0.120 g, 0.67 mmol) y carbonato de sodio (0.193 g, 1.82 mmol) en agua (2.021 ml). Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.035 g, 0.03 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción calentada hasta 70 °C toda la noche. La mezcla de reacción vertida en agua y extraída en EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando una columna de sílice de 50 g, Isco Companion, gradiente de elución 1 a 5% metanol en diclorometano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.293 g

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 8.38 (dd, J = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 6.70 – 6.65 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 1H), 3.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.74 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.96 – 1.79 (m, 8H), 1.68 – 1.58 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 586.2 (MultiModo+)

30 **Paso (b) 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-3-il)propil metanosulfonato**

A una solución agitada de N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (0.293 g, 0.50 mmol) en diclorometano (3 ml) fue añadida piridina (0.162 ml, 2.00 mmol) seguido por metanosulfonil cloruro (0.156 ml, 2.00 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA bajo nitrógeno toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, y lavada con ácido clorhídrico 2M, agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo, el cual fue usado sin purificación adicional.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 8.35 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 6.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.2 Hz,

2H), 4.25 – 4.19 (m, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (quinteto, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 6H), 1.70 – 1.60 (m, 2H).

MS: $[M+H]^+ = 663.9$ (MultiModo+)

5 **Paso (c) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida**

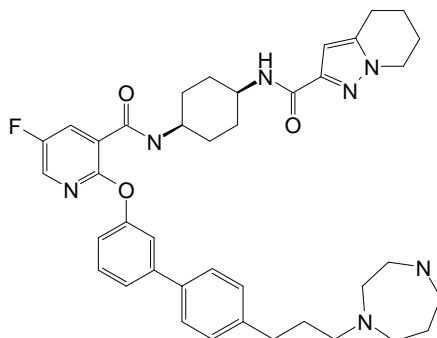
10 A un vial de un microondas fueron añadidos 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-3-il)propil metanosulfonato (0.150 g, 0.23 mmol) y (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (0.103 g, 0.90 mmol) en acetonitrilo (1 mL). La mezcla de reacción fue calentada hasta 80 °C mediante un microondas durante 30 min. La mezcla de reacción fue concentrada para dar el producto
10 crudo el cual fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–15% de TFA acuoso 0.2% en metanol como eluente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 21 mg

15 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 7.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 3H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 13.0$ Hz, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.23 – 3.16 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 1.90 – 1.73 (m, 6H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.37 (d, $J = 3.9$ Hz, 6H).

MS: m/z (APCI+), $(M+H)^+ = 682.4$

Ejemplo 127

20 N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-(1,4-diazepan-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

25 Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.011 g, 9.94 μmol) fue añadido a una mezcla de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (0.3 g, 0.50 mmol), ácido 4-(3-hidroxi)propilfenilborónico (0.098 g, 0.55 mmol) y carbonato de sodio (0.158 g, 1.49 mmol) en agua (2.500 mL) y THF (5 mL). La mezcla fue calentada a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y
30 evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice (Biotage, 100 g) eluyendo con 100% EtOAc luego 5% metanol en EtOAc. Las fracciones puras fueron combinadas y evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0.25 g

MS: m/z (APCI+), $(M+H)^+ = 612$

Paso (b) 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato

35 A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (0.3 g, 0.49 mmol) y piridina (0.079 mL, 0.98 mmol) en DCM (2 mL),

fue añadido metanosulfonil cloruro (0.080 mL, 1.03 mmol) y la reacción fue agitada a TA toda la noche.

La mezcla de reacción fue diluida con HCl acuoso 2M y extraída con DCM (x3) y EtOAc (x3). Los productos orgánicos fueron combinados y secados (MgSO₄) y concentrados para dar un aceite. El aceite fue disuelto en DCM luego isohexano fue añadido hasta que un sólido precipitó. La suspensión fue concentrada al vacío para dar un aceite. El aceite fue nuevamente disuelto en DCM e isohexano fue añadido hasta que un sólido precipitó (repetido x 4). Después de la concentración, el compuesto del título se convirtió en una espuma blanco hueso. Rendimiento: 0.25 g

MS: [M+H]⁺=690 (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-(1,4-diazepan-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

A una solución de 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (0.125 g, 0.18 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido 1,4-diazepano (0.363 g, 3.62 mmol).

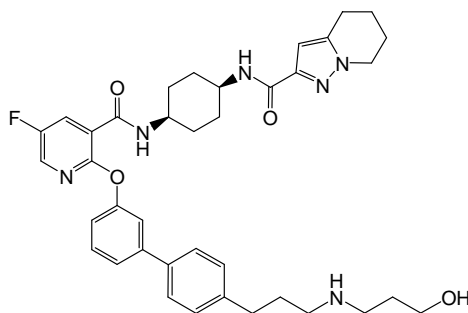
La mezcla fue calentada hasta 80°C en el microondas durante 30 min. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 43 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 – 7.46 (m, 2H), 7.39 – 7.37 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 3H), 3.52 – 3.45 (m, 1H), 3.40 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.22 – 3.18 (m, 2H), 2.80 – 2.71 (m, 4H), 2.26 – 2.20 (m, 2H), 2.11 – 1.97 (m, 4H), 1.87 – 1.77 (m, 8H), 1.73 – 1.65 (m, 2H), 0.89 – 0.82 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=694 (calc=694) (MultiModo+)

Ejemplo 128

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(3-hidroxiopropilamino)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



A una solución de 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (0.125 g, 0.18 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido 3-aminopropan-1-ol (0.069 mL, 0.91 mmol). La mezcla fue calentada hasta 80°C en el microondas durante 20 min. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 59 mg

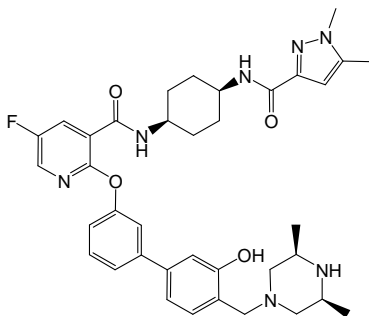
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.25 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 4.01 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 1H), 3.66 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.03 – 2.98 (m, 2H), 2.80 – 2.71 (m, 4H), 2.03 – 1.96 (m, 4H), 1.88 – 1.78 (m, 10H), 1.74 – 1.64 (m, 2H).

MS: $[M+H]^+$ =669 (calc=669) (MultiModo+)

Ejemplo 129

N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida

5



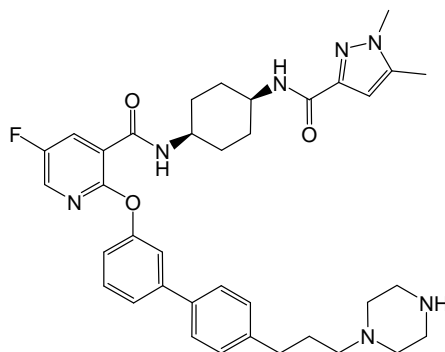
10 A una solución de ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (32.0 mg, 0.23 mmol) en acetonitrilo (3.00 mL) fue añadido DIPEA (0.080 mL, 0.46 mmol) y HATU (87 mg, 0.23 mmol). Después de agitar durante 5 min. esta solución fue luego añadida a una mezcla de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-3'-hidroxibifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida, trihidrocloruro (150 mg, 0.23 mmol) y DIPEA (0.080 mL, 0.46 mmol) en acetonitrilo (3 mL). La mezcla se dejó agitar a TA durante 1 h. A esta solución fue luego añadido 2mL de 0.88 $NH_3(ac)$ y la mezcla se dejó agitar durante 1 h. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y el residuo fue luego disuelto en metanol y acidificado usando 0.2 mL TFA antes de ser purificado usando HPLC preparativa de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN). Las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un residuo que después de la trituración con éter dio un sólido. El sólido fue secado toda la noche a 40 °C para dar el compuesto del título. Rendimiento: 88 mg

20 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.36 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.11 – 4.08 (m, 1H), 3.97 – 3.91 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 – 3.56 (m, 2H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 2.75 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.86 – 1.77 (m, 6H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

MS: $[M+H]^+$ =670 (calc=670) (MultiModo+)

Ejemplo 130

25 **N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida**



30 En un tubo de microondas fueron cargados 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (90 mg, 0.14 mmol),

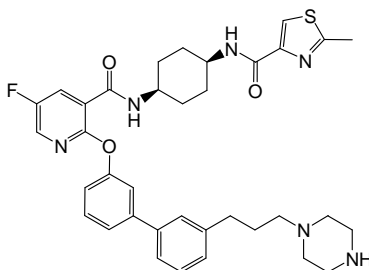
tert-butil piperazina-1-carboxilato (76 mg, 0.41 mmol) y acetonitrilo (1.667 mL). La reacción fue calentada hasta 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse antes de ser disuelta en DCM (5 mL). A esto fue añadido TFA (5 mL, 65.29 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. Esta fue purificada por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 57 mg

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.39 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.22 – 3.11 (m, 4H), 2.92 – 2.86 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.75 (m, 6H), 1.74 – 1.64 (m, 2H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 654$ (calc=654) (MultiModo+)

10 Ejemplo 131

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida



- 15 **Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida**

A una solución agitada de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (0.300 g, 0.52 mmol) en THF (3.45 ml) fueron añadidos ácido 3-(3-hidroxi)propilfenilborónico (0.112 g, 0.62 mmol) y carbonato de sodio (0.164 g, 1.55 mmol) en agua (1.723 ml). Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.030 g, 0.03 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción calentada hasta 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída en EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando una columna de sílice de 50 g, Isco Companion, gradiente de elución 1 a 5% metanol en diclorometano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco hueso. Rendimiento: 0.235 g

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) \square 8.38 (dd, $J = 7.1, 2.1$ Hz, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 4.12 – 4.02 (m, 1H), 3.68 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.99 – 1.77 (m, 8H), 1.72 – 1.58 (m, 2H).

- 30 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 589.2$ (MultiModo+)

Paso (b) 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metiltiazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-3-il)propil metanosulfonato

A una solución agitada de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida (0.235 g, 0.40 mmol) en diclorometano (1.742 ml) fueron añadidos piridina (0.129 ml, 1.60 mmol) y metanosulfonil cloruro (0.124 ml, 1.60 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA bajo nitrógeno toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, y lavada con ácido clorhídrico 2M. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo, el cual fue usado en el próximo paso sin purificación adicional. Rendimiento: 0.260 g

- 40 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) \square 8.37 – 8.33 (m, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.34 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 4.24 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.10 (quinteto, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.96 –

1.66 (m, 8H).

MS: $[M+H]^+$ = 667.2 (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

5 A un vial de un microondas fueron añadidos 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metiltiazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-3-il)propil metanosulfonato (0.260 g, 0.39 mmol) y piperazina (0.672 g, 7.80 mmol) en acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción calentada hasta 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción fue concentrada para dar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 95-15% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0.081 g

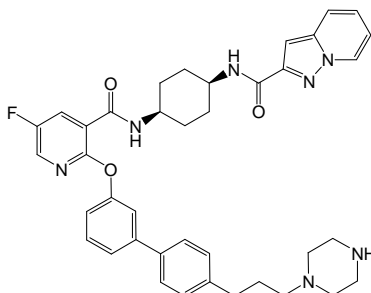
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 3H), 4.17 – 4.10 (m, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.42 – 3.36 (m, 4H), 3.12 – 3.07 (m, 2H), 2.72 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.91 – 1.63 (m, 8H).

MS: $[M+H]^+$ = 657.2 (MultiModo+)

Ejemplo 132

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

20

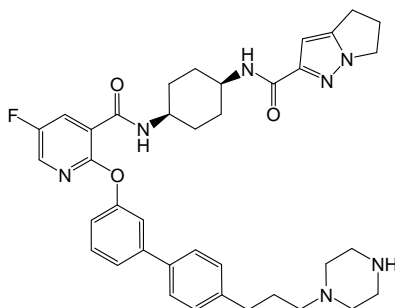


25 A una solución de tert-butil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil)piperazina-1-carboxilato (150 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fueron añadidos ácido pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (38.5 mg, 0.24 mmol) y trietilamina (0.331 mL, 2.37 mmol). Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.159 mL, 0.25 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 1 h. La mezcla fue vertida en NaHCO_3 sat (ac) y los productos orgánicos extraídos en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, secadas (MgSO_4) y evaporadas para dar un residuo. Este fue disuelto en diclorometano (2mL) al cual TFA (2mL) fue añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 20 min. Los solventes fueron eliminados *al vacío* y el residuo disuelto en metanol y purificado usando cromatografía preparativa de fase inversa usando eluyente= TFA(ac)/MeOH. Las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un residuo el cual después de la trituración con éter dio un sólido. El sólido fue secado toda la noche al vacío a 40 °C para dar el compuesto del título. Rendimiento: 58 mg

35 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 4H), 7.42 – 7.41 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 3H), 6.96 – 6.92 (m, 2H), 4.17 – 4.12 (m, 1H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.24 – 3.19 (m, 4H), 2.94 – 2.89 (m, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.99 – 1.68 (m, 10H).

MS: $[M+H]^+$ = 676 (calc=676) (MultiModo+)

Ejemplo 133

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-2-carboxamida

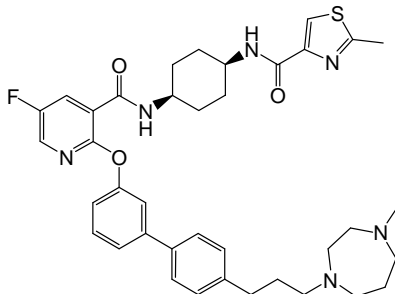
5

A una solución de tert-butil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil)piperazina-1-carboxilato (150 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fueron añadidos ácido 5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-2-carboxílico (36.1 mg, 0.24 mmol) y trietilamina (0.331 mL, 2.37 mmol). Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.159 mL, 0.25 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 1 h. La mezcla fue vertida en NaHCO₃ sat (ac) y los productos orgánicos extraídos en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar un residuo. Este fue disuelto en DCM (2mL) al cual TFA (2mL) fue añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 20 min. Los solventes fueron eliminados *al vacío* y el residuo disuelto en metanol y purificado usando cromatografía preparativa de fase inversa usando eluyente = TFA(ac)/MeOH. Las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un residuo el cual después de la trituración con éter dio un sólido. El sólido fue secado toda la noche al vacío a 40°C para dar el compuesto del título. Rendimiento: 48 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.40 – 7.39 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 – 7.12 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.14 – 4.07 (m, 1H), 4.03 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.41 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.24 – 3.19 (m, 4H), 2.95 – 2.90 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.61 – 2.53 (m, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 6H), 1.73 – 1.64 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=666 (calc=666) (MultiModo+)

Ejemplo 134

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida

A una solución de 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metilthiazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (0.125 g, 0.19 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido 1-metil-1,4-diazepano (0.117 mL, 0.94 mmol). La mezcla fue calentada hasta 80 °C en el microondas durante 30 min. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado

fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 49 mg

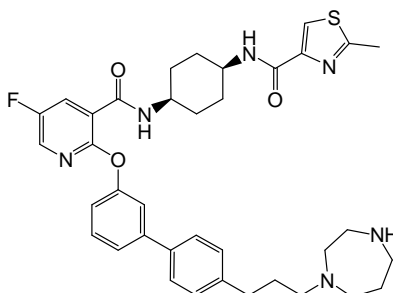
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.48 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 4.15 – 4.10 (m, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.52 – 3.45 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.72 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.29 – 2.23 (m, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.88 – 1.79 (m, 6H), 1.75 – 1.67 (m, 2H), 0.89 – 0.82 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=685 (calc=685) (MultiModo+)

Ejemplo 135

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-(1,4-diazepan-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

10



A una solución de 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metiltiazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoyl)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (0.125 g, 0.19 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido 1,4-diazepano (0.376 g, 3.75 mmol).

15

La mezcla fue calentada hasta 80°C en el microondas durante 30 min. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95–5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron triturado con DCM e isohexano luego secadas al vacío a 45 °C toda la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 48 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 4.15 – 4.10 (m, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 4H), 3.52 – 3.45 (m, 2H), 3.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.27 – 2.21 (m, 2H), 2.11 – 2.04 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 6H), 1.75 – 1.65 (m, 2H), 0.88 – 0.83 (m, 2H).

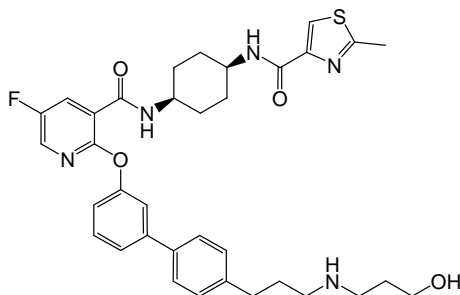
MS: [M+H]⁺=671 (calc=671) (MultiModo+)

25

Ejemplo 136

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(3-hidroxi-propilamino)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida

30



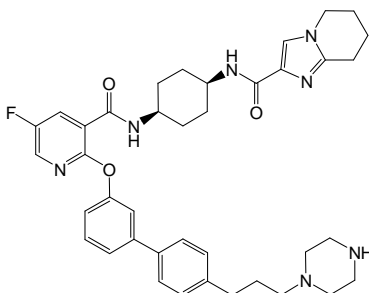
A una solución de 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metiltiazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (0.12 g, 0.18 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido 3-aminopropan-1-ol (0.068 mL, 0.90 mmol). La mezcla fue calentada hasta 80°C en el microondas durante 30 min. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 71 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 1H), 7.96 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.40 – 7.39 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 4.15 – 4.09 (m, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 1H), 3.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 8H), 1.76 – 1.65 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=646 (calc=646) (MultiModo+)

Ejemplo 137

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



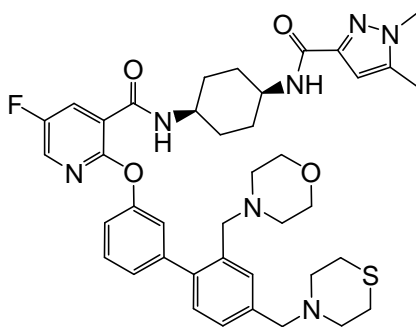
A una solución de tert-butil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil)piperazina-1-carboxilato (150 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fue añadido ácido 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (39.5 mg, 0.24 mmol) y trietilamina (0.331 mL, 2.37 mmol). Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.159 mL, 0.25 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 1 h. La mezcla fue vertida en NaHCO₃ sat (ac) y los productos orgánicos extraídos en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar un residuo. Este fue disuelto en DCM (2 mL) al cual TFA (2 mL) fue añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 20 min. Los solventes fueron eliminados *al vacío* y el residuo disuelto en metanol y purificado usando cromatografía preparativa de fase inversa usando eluente = TFA(ac)/MeOH. Las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un residuo el cual después de la trituración con éter dio un sólido. El sólido fue secado toda la noche al vacío a 40°C para dar el compuesto del título. Rendimiento: 42 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.10 – 8.06 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 3H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.40 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.21 – 3.16 (m, 4H), 2.97 – 2.89 (m, 4H), 2.72 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 6H), 1.92 – 1.80 (m, 6H), 1.75 – 1.66 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=680 (calc=680) (MultiModo+)

Ejemplo 138

N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



Paso (a) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-formil-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

5 Una solución de carbonato de potasio (0.144 g, 1.04 mmol) en agua (3 mL), 4-formil-2-(morfolinometil)fenil trifluorometanosulfonato (0.147 g, 0.42 mmol) y N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamida (0.2 g, 0.35 mmol) fueron añadidos secuencialmente a una solución agitada de acetato de paladio (II) (7.78 mg, 0.03 mmol) y S-Fos (0.028 g, 0.07 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y calentada a 70 °C durante 2 h. La mezcla fue enfriada hasta la TA, extraída con EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada (MgSO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía en sílice con 5 % MeOH/DCM como eluente para dar el compuesto del subtítulo como una espuma marrón. Rendimiento: 0.13 g

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 10.05 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.07 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.96 – 1.53 (m, 8H).

MS: APCI (+vo):655 (M+1).

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

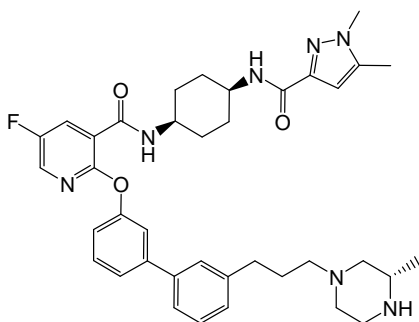
20 Tiomorfolina (0.041 g, 0.40 mmol) fue añadida a una solución de N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-formil-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (0.13 g, 0.20 mmol) en DCM (5 mL) y agitada durante 15 min. AcOH (0.011 mL, 0.20 mmol), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.084 g, 0.40 mmol) fueron añadidos y la reacción fue agitada durante 20 h. La reacción fue apagada con NaHCO₃ acuoso, extraída con EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada (Na₂SO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue purificado por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0.102 g

25 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) □ 8.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.20 – 2.78 (m, 12H), 2.28 (s, 3H), 1.88 – 1.68 (m, 8H).

30 MS: APCI (+vo):742 (M+1).

Ejemplo 139

N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(3'-(3-(S)-3-metilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



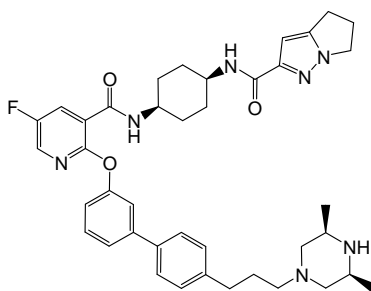
5 A un vial de un microondas fue añadido 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-3-il)propil metanosulfonato (0.120 g, 0.18 mmol), (S)-tert-butil 2-metilpiperazina-1-carboxilato (0.145 g, 0.72 mmol) y trietilamina (0.076 mL, 0.54 mmol) en acetonitrilo (1 mL). La mezcla de reacción calentada hasta 80 °C mediante un microondas durante 3 h. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y redisuelta en DCM. HCl 4M/dioxano (0.904 mL, 3.62 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción agitada a TA durante 3 h. La mezcla de reacción fue concentrada para dar el producto crudo el cual fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-15% de TFA acuoso 0.2% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 56 mg

15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 3H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (t, J = 13.3 Hz, 4H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 3.12 – 3.02 (m, 3H), 2.89 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.03 (quinteto, J = 8.0 Hz, 2H), 1.91 – 1.74 (m, 6H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

MS: [M+H]⁺ = 668 (MultiModo+)

Ejemplo 140

20 **N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-2-carboxamida**



25 **Paso (a) tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamoato**

30 tert-Butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamoato (3 g, 5.40 mmol), ácido 4-(3-hidroxi)propil)fenilborónico (1.021 g, 5.67 mmol) y carbonato de sodio (4.64 g, 16.21 mmol) fueron añadidos a THF (36.0 ml) y agua desgasificada (18.01 ml) bajo nitrógeno. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.125 g, 0.11 mmol) fue luego añadido y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo toda la noche. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar una espuma marrón claro. El material crudo fue purificado por Biotage (eluyente = EtOAc puro) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca después de la evaporación. Rendimiento: 2.6 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □□ 8.37 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55

– 7.49 (m, 4H), 7.36 – 7.34 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 4.42 – 4.29 (m, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 1H), 3.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 2.76 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.87 – 1.66 (m, 6H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

MS: $[M+H]^+ = 564$ (MultiModo+)

5 **Paso (b) 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato**

10 A la solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamoato (1.5 g, 2.66 mmol) y piridina (0.646 mL, 7.98 mmol) en DCM (12 mL), fue añadido metanosulfonil cloruro (0.622 mL, 7.98 mmol) y la reacción fue agitada a TA toda la noche. La reacción fue evaporada para dar un residuo el cual fue particionado entre DCM y HCl 2M(ac). La capa de DCM fue luego lavada con otra alícuota de HCl 2M(ac), 2 x NaHCO₃ saturado (ac), salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco hueso. Rendimiento: 1.54 g

MS: $[M+H]^+ = 642$ (calc=642) (MultiModo+)

15 **Paso (c) tert-butil (1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamoato**

20 A una solución de 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (1.5 g, 2.34 mmol) en acetonitrilo (10 ml) fueron añadidas (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (0.294 g, 2.57 mmol) y trietilamina (0.358 ml, 2.57 mmol). La reacción fue calentada a 90 °C toda la noche. La mezcla de reacción fue enfriada antes de ser evaporada hasta secarse para dar una espuma marrón. La espuma fue particionada entre NaHCO₃ sat. y EtOAc. La capa acuosa fue extraída nuevamente con EtOAc. Las fracciones orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y concentradas para dar una espuma blanco hueso. El producto fue purificado por Biotage (eluyente = 2.% amoniaco 7M en metanol / DCM) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 1.124 g

MS: $[M+H]^+ = 660$ (MultiModo+)

25 **Paso (d) N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida**

30 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamoato (1.124 g, 1.70 mmol) en DCM (20 mL) fue añadido cloruro de hidrógeno 4.0 M en dioxano (4.26 mL, 17.03 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 2 horas. La mezcla fue evaporada hasta secarse para dar la sal de hidrocloreuro del compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 1.2 g

MS: $[M+H]^+ = 560$ (MultiModo+)

Paso (e) ((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-2-carboxamida

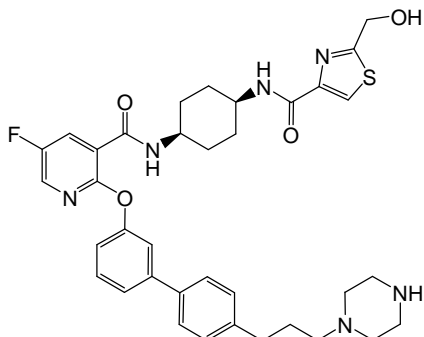
35 A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (150 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fueron añadidos ácido 5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-2-carboxílico (36.1 mg, 0.24 mmol) y trietilamina (0.330 mL, 2.37 mmol). Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.159 mL, 0.25 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 2 horas. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en DCM (100 ml) y lavado con NaHCO₃ saturado (ac), salmuera, secado (MgSO₄) y evaporado para dar una espuma. Esta fue purificada por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 95 mg

40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) □ □ 8.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 4.04 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 4H), 2.94 – 2.83 (m, 4H), 2.71 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 4H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 6H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).

45 MS: $[M+H]^+ = 694$ (calc=694) (MultiModo+)

Ejemplo 141

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxamida



5

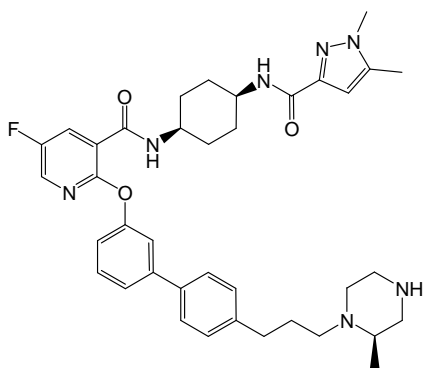
A una suspensión de ácido 2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxílico (45.7 mg, 0.29 mmol) en DMF (4 mL) fueron añadidos tert-butil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil)piperazina-1-carboxilato (145 mg, 0.23 mmol), HOBt (46.5 mg, 0.34 mmol) y EDCI (53.4 mg, 0.34 mmol). La mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con EtOAc (x 2). Las extracciones orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar un aceite amarillo. El aceite fue disuelto en DCM (5 mL). A esto fue añadido TFA (5 mL, 64.90 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche. Esto fue purificado por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 51 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) □ 8.47 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.36 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.13 – 3.07 (m, 4H), 2.87 – 2.81 (m, 2H), 2.71 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.01 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.77 (m, 6H), 1.76 – 1.64 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺=673 (calc=673) (MultiModo+)

Ejemplo 142

N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(3-((R)-2-metilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



En un tubo de microondas fueron cargados 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (95 mg, 0.14 mmol), (R)-tert-butil 2-metilpiperazina-1-carboxilato (102 mg, 0.43 mmol) y acetonitrilo (1.667 mL). La reacción fue calentada hasta 80 °C durante 3 h. Trietilamina (0.060 mL, 0.43 mmol) fue añadida y la reacción fue calentada a 80 °C toda la noche. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse antes de ser disuelta en DCM (5 mL). A esto fue añadido TFA (5 mL, 65.29 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada toda la noche. Esto fue purificado por

HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 60 mg

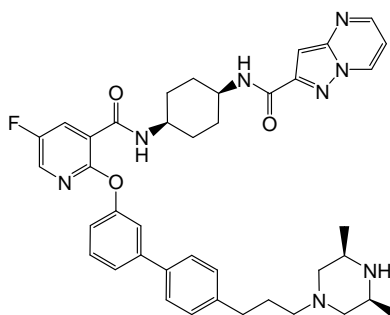
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) \square 8.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.49 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 – 3.33 (m, 4H), 2.84 – 2.77 (m, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 3H), 2.51 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 6H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 668$ (calc=668) (MultiModo+)

Ejemplo 143

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida

10



15

A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (150 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fueron añadidos ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxílico (48.3 mg, 0.30 mmol) y trietilamina (0.330 mL, 2.37 mmol). Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.189 mL, 0.30 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en DCM (150 mL) y lavado con NaHCO_3 saturado (ac), salmuera, secado (MgSO_4) y evaporado para dar una espuma. Esta fue purificada por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 88 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) \square 8.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.56 – 8.54 (m, 1H), 8.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.10 – 8.07 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.40 (m, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 3H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.19 – 4.13 (m, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 1H), 3.56 – 3.44 (m, 4H), 2.88 – 2.82 (m, 2H), 2.65 – 2.59 (m, 2H), 2.52 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.98 – 1.68 (m, 10H) 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

20

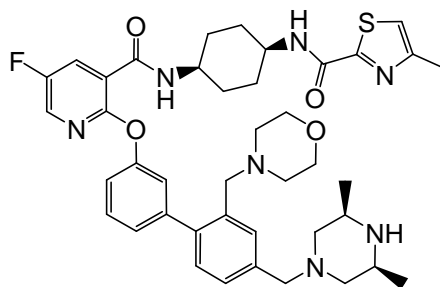
MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 705$ (calc=705) (MultiModo+)

25

Ejemplo 144

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4-metiltiazol-2-carboxamida

30



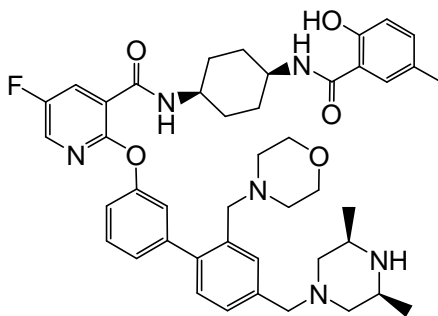
EDCI (0.021 g, 0.11 mmol) fue añadido a una solución de ácido 4-metiltiazol-2-carboxílico (0.016 g, 0.11 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (0.017 g, 0.11 mmol) en THF (2 mL) y agitada durante 10 min. Una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.075 g, 0.10 mmol) y trietilamina (0.042 mL, 0.30 mmol) en DMF (2 mL) fue luego añadida y la reacción fue agitada durante 20 h. La reacción fue diluida con 10% HCl 2M/MeCN (1 mL) y purificada por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeOH como eluente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 70 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) □ 8.14 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.90 – 3.66 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.29 – 2.74 (m, 4H), 3.13 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.93 – 1.74 (m, 8H), 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

MS: APCI (+vo):756 (M+1)

Ejemplo 145

15 **2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoro-N-((1s,4s)-4-(2-hidroxi-5-metilbenzamido)ciclohexil)nicotinamida**



EDCI (0.214 g, 1.11 mmol) fue añadido a una solución de ácido 2-hidroxi-5-metilbenzoico (0.017 g, 0.11 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (0.171 g, 1.11 mmol) en THF (2 mL) y agitada durante 10 min. Una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.75 g, 1.01 mmol) y trietilamina (0.424 mL, 3.04 mmol) en DMF (2 mL) fue luego añadida y la reacción fue agitada durante 20 h. La reacción fue diluida con MeCN (1 mL), acidificada con HCl 2M (1 mL) y purificada por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeOH como eluente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 50 mg

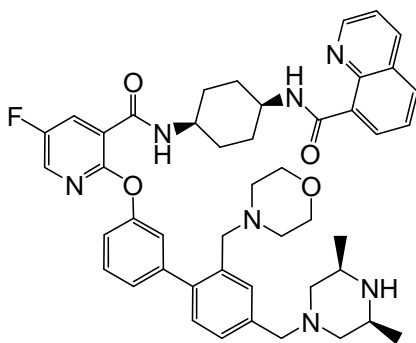
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) □ 8.14 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.82 – 3.63 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.46 – 3.36 (m, 2H), 3.27 – 2.67 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.90 – 1.74 (m, 8H), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).

MS: APCI (+vo):765 (M+1)

Ejemplo 146

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)quinolina-8-carboxamida

35



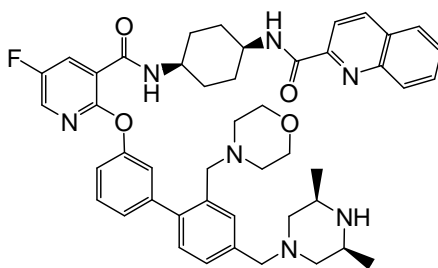
5 EDCI (0.214 g, 1.11 mmol) fue añadido a una solución de ácido quinolina-8-carboxílico (0.019 g, 0.11 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (0.171 g, 1.11 mmol) en THF (2 mL) y agitada durante 10 min. Una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.75 g, 1.01 mmol) y trietilamina (0.424 mL, 3.04 mmol) en DMF (2 mL) fue luego añadida y la reacción fue agitada durante 20 h. La reacción fue diluida con MeCN (1 mL), acidificada con HCl 2M (1 mL) y purificada por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeOH como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 67 mg

10 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) □ 8.83 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.83 – 3.59 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.26 – 2.65 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 2.36 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.01 – 1.82 (m, 8H), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).

MS: APCI (+vo):786 (M+1)

15 Ejemplo 147

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)quinolina-2-carboxamida

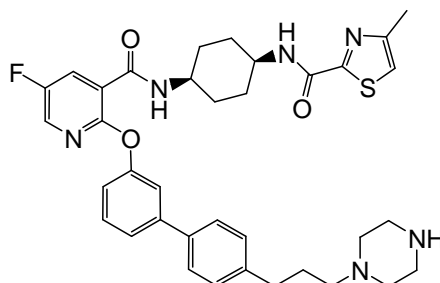


20 EDCI (0.214 g, 1.11 mmol) fue añadido a una solución de ácido quinolina-2-carboxílico (0.019 g, 0.11 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (0.171 g, 1.11 mmol) en THF (2 mL) y agitada durante 10 min. Una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.75 g, 1.01 mmol) y trietilamina (0.424 mL, 3.04 mmol) en DMF (2 mL) fue luego añadida y la
 25 reacción fue agitada durante 20 h. La reacción fue diluida con MeCN (1 mL), acidificada con HCl 2M (1 mL) y purificada por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeOH como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 64 mg

30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) □ 8.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.84 – 3.59 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.28 – 2.66 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.25 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.99 – 1.79 (m, 8H), 1.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H).

MS: APCI (+vo):786 (M+1)

Ejemplo 148

N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4-metiltiazol-2-carboxamida

5

HATU (0.093 g, 0.24 mmol) fue añadido a una solución de tert-butil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil)piperazina-1-carboxilato (0.14 g, 0.22 mmol), ácido 4-metiltiazol-2-carboxílico (0.035 g, 0.24 mmol) y DIPEA (0.194 mL, 1.11 mmol) en DMF (5 mL) y la solución fue agitada a TA durante 20 h. La mezcla fue apagada con agua, extraída con EtOAc (50 mL), lavada con agua y salmuera, secada (Na₂SO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue disuelto en DCM (10 mL), HCl 4M/dioxano (5 mL, 20.00 mmol) fue añadido y agitado durante 2 h. La mezcla fue evaporada al vacío y el residuo fue purificado por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeCN como eluente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Este fue agitado en DCM (2 mL) y MeOH (1 mL) con trietilamina (0.031 mL, 0.22 mmol) y PS-benzaldehído (0.07 g, 0.22 mmol) durante 48 h. Filtrado y purificado por HPLC de fase inversa con MeOH/TFA ac como eluente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 40 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) □ 8.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.41 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 3.20 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.03 – 1.70 (m, 10H).

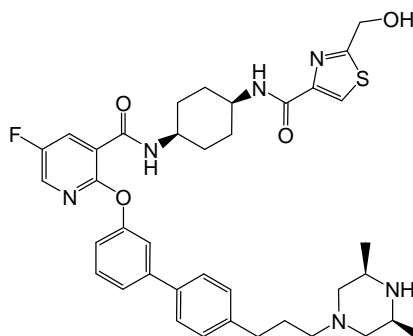
20

MS: APCI (+vo):657 (M+1)

Ejemplo 149

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxamida

25



A una suspensión de ácido 2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxílico (44.0 mg, 0.28 mmol) en DMF (4 mL) fue añadido N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (140 mg, 0.22 mmol), trietilamina (0.123 mL, 0.89 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (44.9 mg, 0.33 mmol) y EDCI (51.5 mg, 0.33 mmol). La mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con EtOAc (x 2). Las extracciones orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar un aceite amarillo. Este fue purificado por HPLC para dar el compuesto del título como un

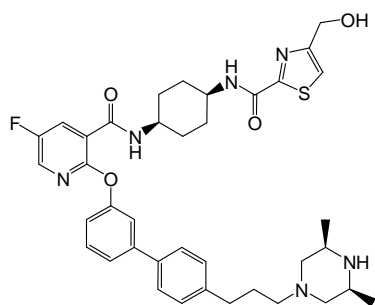
30

sólido blanco. Rendimiento: 48 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) \square 8.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 2H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.54 – 3.41 (m, 4H), 2.88 – 2.81 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.91 – 1.76 (m, 6H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 701$ (calc=701) (MultiModo+)

Ejemplo 150

N-((1*s*,4*s*)-4-(2-(4'-(3-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxamida



Paso(a) etil 4-(acetoximetil)tiazol-2-carboxilato

Etil 2-amino-2-tioacetato (0.5 g, 3.75 mmol) y 3-cloro-2-oxopropil acetato (0.565 g, 3.75 mmol) fueron disueltos en tolueno (10 mL) y calentados en un microondas a 100 °C durante 1 h luego calentados durante unas 3 h adicionales a 120 °C. Enfriados hasta la TA, evaporados al vacío y purificados por cromatografía en sílice con 20% EtOAc/isohexano como eluyente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 0.7 g

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) \square 7.59 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.50 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

Paso (b) ácido 4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxílico

NaOH 2M (4.58 mL, 9.16 mmol) fue añadido a una solución de etil 4-(acetoximetil)tiazol-2-carboxilato (0.7 g, 3.05 mmol) en MeOH (3 mL) y agitada durante 1h. Acidificada con HCl 2M, purificada por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeOH como eluyente y liofilizada para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.510 g

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) \square 7.78 (s, 1H), 4.63 (s, 2H).

Paso (c) N-((1*s*,4*s*)-4-(2-(4'-(3-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxamida

A una suspensión de ácido 4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxílico (44.0 mg, 0.28 mmol) en DMF (4 mL) fueron añadidos N-((1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(3-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (140 mg, 0.22 mmol), trietilamina (0.123 mL, 0.89 mmol), HOBt (44.9 mg, 0.33 mmol) y EDCI (51.5 mg, 0.33 mmol). La mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con DCM (x 2). Las extracciones orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y evaporadas para dar un aceite amarillo. Este fue purificado por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 78 mg

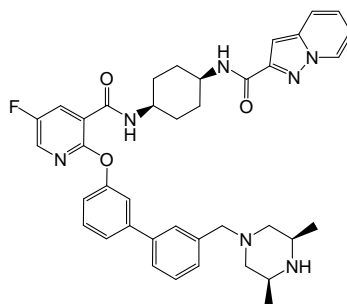
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) \square 8.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.09 – 8.05 (m, 1H), 7.62 – 7.60 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 4.65 – 4.63 (m, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.50 – 3.35 (m, 4H), 2.81 – 2.75 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.00 – 1.70 (m, 10H), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

MS: $[M+H]^+ = 701$ (MultiModo+)

Ejemplo 151

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

5



Paso (a) tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

10 tert-Butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (1.5 g, 2.70 mmol), ácido 3-formilfenilborónico (0.425 g, 2.84 mmol) y carbonato de sodio (2.319 g, 8.10 mmol) fueron añadidos a THF (18.01 ml) y agua desgasificada (9.00 ml) bajo nitrógeno. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (62 mg, 0.05 mmol) fue luego añadido y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo toda la noche. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas ($MgSO_4$) y evaporadas para dar una espuma amarilla. El material crudo fue purificado por Biotage (eluyente = 40% EtOAc:isohexano) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanco hueso después de la evaporación. Rendimiento: 1.2 g

15 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.09 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.2, 3.3$ Hz, 1H), 8.12 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.07 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.91 – 7.86 (m, 2H), 7.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 5.1, 2H$), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 3.70 – 3.53 (m, 1H), 1.88 – 1.65 (m, 6H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

20 MS: $[M+H]^+ = 534$ (MultiModo+)

Paso (b) tert-butil (1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato

25 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3'-formilbifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (250 mg, 0.47 mmol) en diclorometano (10 mL) fue añadida (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (80 mg, 0.70 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 minutos antes que triacetoxiborohidruro de sodio (149 mg, 0.70 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA toda la noche. La mezcla fue diluida con diclorometano y lavada con $NaHCO_3$ sat.(ac), secada ($MgSO_4$) y evaporada para dar un vidrio amarillo. Este fue purificado por Biotage (eluyente = 2.5 % amoniaco 7M en metanol / DCM) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca después de la evaporación. Rendimiento: 220 mg

30 MS: $[M+H]^+ = 632$ (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida

35 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato (220 mg, 0.35 mmol) en DCM (4 ml) fue añadido cloruro de hidrógeno 4.0 M en dioxano (0.871 ml, 3.48 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue evaporada hasta secarse para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 210 mg

MS: $[M+H]^+ = 532$ (MultiModo+)

Paso (d) N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

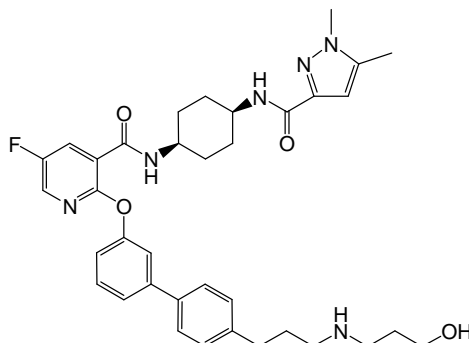
5 A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (210 mg, 0.35 mmol) en acetonitrilo (4.2 mL) fue añadido ácido pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (70.4 mg, 0.43 mmol) y trietilamina (484 µl, 3.47 mmol). Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (277 µl, 0.43 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 2 horas. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo fue disuelto en DCM (100 mL) y lavado con NaHCO₃ saturado (ac), salmuera, secado (MgSO₄) y evaporado para dar una espuma. Esta fue purificada por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 197 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) □ 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 3H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.36 – 7.17 (m, 4H), 6.96 – 6.92 (m, 2H), 4.19 – 4.12 (m, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 3.15 – 3.09 (m, 2H), 2.20 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 1.98 – 1.68 (m, 8H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

15 MS: [M+H]⁺=676 (calc=676) (MultiModo+)

Ejemplo 152

N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(3-(3-hidroxi-propilamino)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



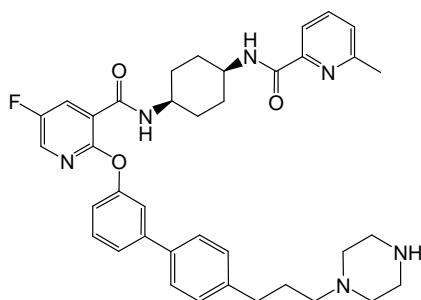
20 A 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (0.12 g, 0.18 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido 3-aminopropan-1-ol (0.069 mL, 0.90 mmol). La mezcla fue calentada hasta 80°C en el microondas durante 30 min. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-5% de amoníaco acuoso 0.1% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 50 mg

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 8.40 – 8.34 (m, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 2H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 7.38 – 7.36 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 6.72 – 6.68 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.20 – 3.06 (m, 2H), 2.94 – 2.88 (m, 2H), 2.73 – 2.66 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.95 – 1.59 (m, 10H).

MS: [M+H]⁺=643 (calc=643) (MultiModo+)

Ejemplo 153

35 **N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-6-metilpicolinamida**



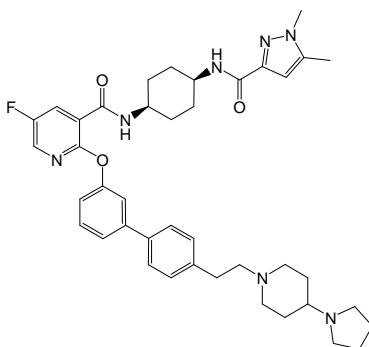
5 A una solución agitada de tert-butil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil)piperazina-1-carboxilato (0.080 g, 0.13 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fueron añadidos ácido 6-metilpicolinico (0.035 g, 0.25 mmol) y trietilamina (0.176 mL, 1.27 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 10 min. Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (T3P) (0.169 mL, 0.25 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y redisuelta en DCM y lavada con hidrógeno carbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue tratada con HCl 4M/dioxano (0.633 mL, 2.53 mmol) y se dejó agitar a TA durante 2 h. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 75-0% de TFA acuoso 0.2% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 17 mg

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) \square 8.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 4.16 – 4.10 (m, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 1H), 3.56 – 3.46 (m, 8H), 3.19 – 3.14 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.06 (quinteto, J = 8.2 Hz, 2H), 1.90 – 1.79 (m, 6H), 1.79 – 1.66 (m, 2H).

MS: m/z (APCI+), (M+H)⁺ = 651.2

Ejemplo 154

20 **N-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(2-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida**



25 En un tubo de microondas fue cargado 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato (120 mg, 0.18 mmol), 4-(pirrolidin-1-il)piperidina (85 mg, 0.55 mmol) y acetonitrilo (1 mL). La reacción fue calentada en el microondas a 80°C durante 2 h. Esto fue purificado por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 65 mg

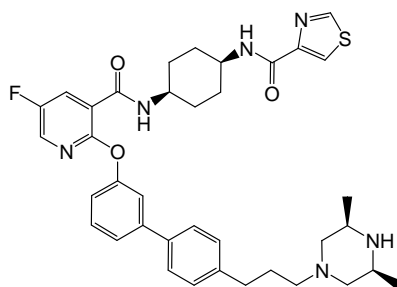
30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) \square 8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 1H), 4.16 – 4.07 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.49 – 3.34 (m, 4H), 3.23 – 2.04 (m, 8H), 2.50 – 2.47 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 – 1.98 (m, 6H), 1.89 – 1.75 (m, 6H), 1.74 – 1.63 (m, 2H).

MS: $[M+H]^+ = 708$ (calc=708) (MultiModo+)

Ejemplo 155

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)tiazol-4-carboxamida

5



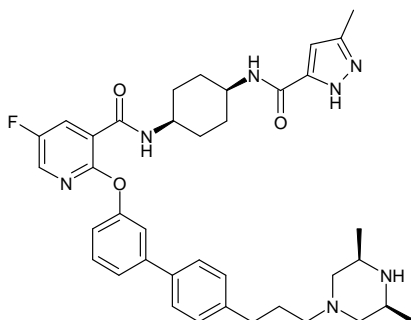
10 A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (150 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fueron añadidos ácido tiazol-4-carboxílico (38.3 mg, 0.30 mmol) y trietilamina (0.330 mL, 2.37 mmol). Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.189 mL, 0.30 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 2 h. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en DCM (100 mL) y lavado con NaHCO_3 saturado (ac), salmuera, secado (MgSO_4) y evaporado para dar una espuma. Esta fue purificada por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 68 mg

15 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) \square 8.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 – 8.05 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 5H), 7.43 – 7.40 (m, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 4.17 – 4.10 (m, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 1H), 2.91 – 2.78 (m, 4H), 2.63 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.39 – 2.33 (m, 2H), 1.92 – 1.66 (m, 9H), 1.60 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

MS: $[M+H]^+ = 671$ (calc=671) (MultiModo+)

20 Ejemplo 156

2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoro-N-((1s,4s)-4-(3-metil-1H-pirazol-5-carboxamido)ciclohexil)nicotinamida



25 A una suspensión de ácido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (34.9 mg, 0.28 mmol) en DMF (4 mL) fueron añadidos N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida hidrocloreto (140 mg, 0.22 mmol), trietilamina (0.123 mL, 0.89 mmol) HOBt (44.9 mg, 0.33 mmol) y EDCI (51.5 mg, 0.33 mmol). La mezcla fue agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con EtOAc (x 2). Las extracciones orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y evaporadas para dar un aceite amarillo. Este fue purificado por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0.110 g

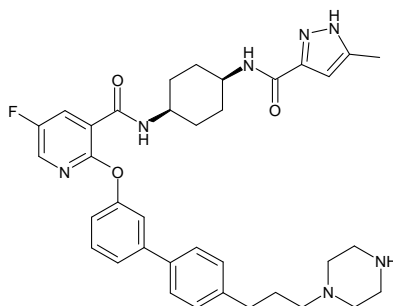
30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) \square 8.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.64 – 3.53 (m, 4H), 3.03 – 2.96 (m, 2H), 2.75 – 2.66 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.88 – 1.64 (m, 6H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

5 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 668$ (calc=668) (MultiModo+)

Ejemplo 157

5-Fluoro-N-((1s,4s)-4-(5-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



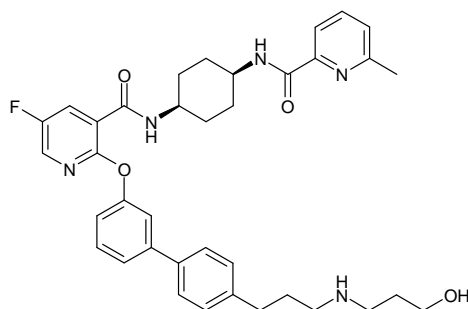
- 10 A una solución de tert-butil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil)piperazina-1-carboxilato (150 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fueron añadidos ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (29.9 mg, 0.24 mmol) y trietilamina (0.331 ml, 2.37 mmol). Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosónico, solución 1.57M en THF (0.159 ml, 0.25 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 1 hora. La mezcla fue vertida en NaHCO_3 saturado(ac) y los productos orgánicos extraídos en EtOAc (x2).
- 15 Las extracciones fueron combinadas, secadas (MgSO_4) y evaporadas para dar un residuo. Este fue disuelto en diclorometano (2ml) al cual TFA (2ml) fue añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 20 minutos. Los solventes fueron eliminados *al vacío* y el residuo disuelto en metanol y purificado dos veces usando cromatografía preparativa de fase inversa usando eluyente= TFA(ac)/MeOH y luego eluyente = NH_3 (ac)/MeOH. Al residuo que quedó después de la purificación fue añadida agua y unas cuantas gotas de TFA. Esto fue luego liofilizado para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 19 mg
- 20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) \square 8.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.07 – 8.04 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.37 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.15 – 7.12 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.11 – 4.08 (m, 1H), 3.97 – 3.93 (m, 1H), 3.43 (t, $J = 5.4$ Hz, 4H), 3.29 – 3.23 (m, 4H), 3.00 – 2.95 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 6H), 1.74 – 1.66 (m, 2H).

25 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 640$ (calc=640) (MultiModo+)

Ejemplo 158

N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-(3-hidroxiopropilamino)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-6-metilpicolinamida



Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

A tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.9 g, 1.60 mmol) en diclorometano (5 mL) fue añadido HCl 4 M en dioxano (4 mL, 16.00 mmol). La reacción fue agitada a TA durante 2 horas. La reacción fue concentrada al vacío y triturada con éter y filtrada para dejar la sal de hidrocloreto del compuesto del subtítulo como un sólido blanco hueso. Rendimiento: 0.690 g

MS: $[M+H]^+ = 464$ (calc=464) (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-6-metilpicolinamida

A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida hidrocloreto (0.1 g, 0.22 mmol) y ácido 6-metilcolínico (0.030 g, 0.22 mmol) en acetonitrilo (1 mL) bajo nitrógeno fue añadido DIPEA (0.075 mL, 0.43 mmol) a TA. La solución fue agitada durante 10 minutos. A esta solución fue añadido HATU (0.164 g, 0.43 mmol). La reacción fue diluida con EtOAc y lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio. Los productos orgánicos fueron extraídos (x3), secados ($MgSO_4$) y concentrados para dejar una goma amarilla. El producto crudo fue purificado en sílice (Isolute, 10g) eluyendo con 100% EtOAc. Las fracciones puras fueron combinadas para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 0.120 g

MS: $[M+H]^+ = 583$ (calc=583) (MultiModo+)

Paso (c) 3-(3'-(5-Fluoro-3-((1s,4s)-4-(6-metilpicolinamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato

A la solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-6-metilpicolinamida (0.12 g, 0.21 mmol) y piridina (0.033 ml, 0.41 mmol) en DCM (1 ml), fue añadido metanosulfonil cloruro (0.034 ml, 0.43 mmol) y la reacción fue agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con HCl acuoso 2M y extraída con DCM (x3) y EtOAc (x3). Los productos orgánicos fueron combinados y secados ($MgSO_4$) y concentrados para dar un aceite. El aceite fue disuelto en DCM luego isohexano fue añadido hasta que un sólido fue obtenido. La suspensión fue concentrada *al vacío* para dar un aceite. El aceite fue nuevamente disuelto en DCM e isohexano añadido hasta que un sólido fue obtenido (repetido x 4). Después de la concentración, el compuesto del subtítulo se convirtió en una espuma blanco hueso. Rendimiento: 0.110 g

MS: $[M-H]^- = 659$ (calc=659) (MultiModo+)

Paso (d) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-(3-hidroxiopropilamino)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-6-metilpicolinamida

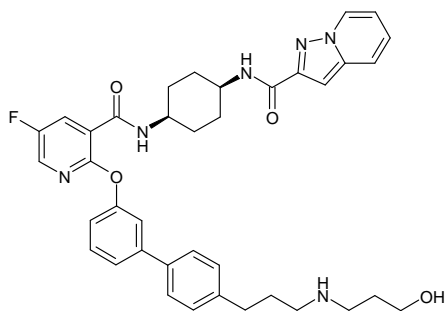
A una solución de 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(6-metilpicolinamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (0.1 g, 0.15 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido 3-aminopropan-1-ol (0.058 mL, 0.76 mmol). La mezcla fue calentada hasta 80°C en el microondas durante 30 minutos. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-5% de amoníaco acuoso 0.2% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 35 mg

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) \square 8.38 (dd, $J = 8.2, 3.1$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 2H), 7.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 4H), 7.38 – 7.37 (m, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 4H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H), 3.82 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.70 – 2.65 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.98 – 1.63 (m, 12H).

MS: $[M+H]^+ = 640$ (calc=640) (MultiModo+)

Ejemplo 159

N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-(3-hidroxiopropilamino)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(3-yodofenoxy)nicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

5 A una solución agitada de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(3-yodofenoxy)nicotinamida (0.500 g, 1.10 mmol) en acetonitrilo (5 ml) fueron añadidos ácido pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (0.196 g, 1.21 mmol) y trietilamina (1.5 ml, 10.98 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA bajo nitrógeno durante 15 min. Anhidrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P, 1.5 M en THF) fue añadido (0.805 ml, 1.21 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a TA durante 5 h. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y redisuelta en diclorometano, y lavada con hidrógeno carbonato de sodio saturado y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando una columna de sílice de 50 g, Isco Companion, gradiente de elución 70 a 100% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.322 g

MS: $[M+H]^+ = 600$ (calc=600) (MultiModo+)

15 Paso (b) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

20 A una solución agitada de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxy)nicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (0.320 g, 0.53 mmol) en THF (1.780 ml) fue añadido ácido 4-(3-hidroxiopropil)fenilborónico (0.144 g, 0.80 mmol) y carbonato de sodio (0.170 g, 1.60 mmol) en agua (0.890 ml). Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (31 mg, 0.03 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción calentada hasta 70 °C durante 3 días. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída en EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice, gradiente de elución 0 a 5% metanol en diclorometano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento: 0.259 g

MS: $[M+H]^+ = 608$ (calc=608) (MultiModo+)

25 Paso (c) 3-(3'-(5-Fluoro-3-((1s,4s)-4-(pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato

30 A una solución agitada de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (0.259 g, 0.43 mmol) en diclorometano (2.5 mL) fueron añadidos piridina (0.103 mL, 1.28 mmol) y metanosulfonil cloruro (0.100 mL, 1.28 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA toda la noche y luego diluida con diclorometano y lavada con ácido clorhídrico 2M. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0.307 g

MS: $[M+H]^+ = 686$ (calc=686) (MultiModo+)

35 Paso (d) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-(3-hidroxiopropilamino)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

40 A un vial de un microondas fue añadido 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(pirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (0.307 g, 0.45 mmol) y 3-aminopropan-1-ol (0.034 mL, 0.45 mmol) en acetonitrilo (3 mL). La mezcla de reacción fue calentada hasta 80 °C mediante un microondas durante 1 h luego concentrada para dar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 75-5% de amoniaco acuoso 0.1% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse

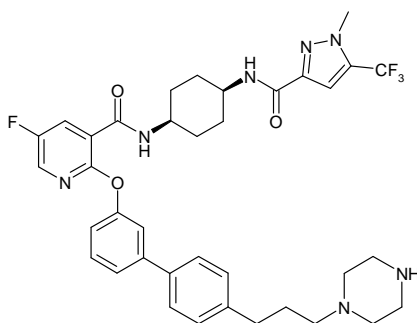
para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 32 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) \square 8.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 6H), 7.21 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 4.17 – 4.12 (m, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.60 – 2.55 (m, 4H), 1.97 – 1.66 (m, 12H).

5 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 665$ (calc=665) (MultiModo+)

Ejemplo 160

5-Fluoro-N-((1s,4s)-4-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



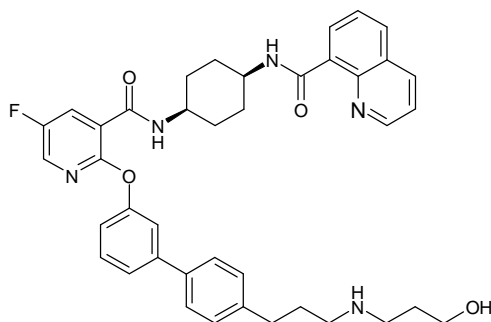
10 A una solución agitada de tert-butil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil)piperazina-1-carboxilato (0.08 g, 0.13 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fue añadido ácido 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (0.049 g, 0.25 mmol) y trietilamina (0.176 mL, 1.27 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 10 min. Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P, 1.5 M en THF) (0.169 mL, 0.25 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y redisuelta en diclorometano y lavada con hidrógeno carbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue tratada con HCl 4M/dioxano (0.633 mL, 2.53 mmol) y se dejó agitar a TA durante 2 h. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 75-0% de TFA acuoso 0.2 % en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 22 mg

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) \square 8.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.1, 3.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.35 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 3.12 – 3.04 (m, 4H), 2.82 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.99 – 1.62 (m, 10H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 708$ (calc=708) (MultiModo+)

25 Ejemplo 161

N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-(3-hidroxi-propilamino)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)quinolina-8-carboxamida



Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)quinolina-8-carboxamida

5 A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (0.14 g, 0.30 mmol) y ácido quinolina-8-carboxílico (0.058 g, 0.33 mmol) en acetonitrilo (1 mL) bajo nitrógeno fue añadida trietilamina (0.421 mL, 3.02 mmol) a TA. La solución fue agitada durante 10 minutos. A esta solución fue añadido anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P) (1.57M en THF) (0.212 mL, 0.33 mmol). La reacción fue diluida con EtOAc y lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio. Los productos orgánicos fueron extraídos (x3), secados (MgSO₄) y concentrados para dejar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 0.150 g

10 **MS: [M+H]⁺=619 (calc=619) (MultiModo+)**

Paso (b) 3-(3'-(5-Fluoro-3-((1s,4s)-4-(quinolina-8-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato

15 A la solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)quinolina-8-carboxamida (0.15 g, 0.24 mmol) y piridina (0.038 ml, 0.47 mmol) en DCM (1 ml), fue añadido metanosulfonil cloruro (0.039 ml, 0.50 mmol) y la reacción fue agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con HCl acuoso 2M y extraída con DCM (x3) y EtOAc (x3). Los productos orgánicos fueron combinados y secados (MgSO₄) y concentrados para dar un aceite. El aceite fue disuelto en DCM luego isohexano fue añadido hasta que un sólido fue obtenido. La suspensión fue concentrada al vacío para dar un aceite. El aceite fue nuevamente disuelto en DCM e isohexano fue añadido hasta que un sólido fue obtenido (repetido x 4). Después de la concentración, el compuesto del subtítulo se convirtió en espuma blanca. Rendimiento: 0.170 g

20 **MS: [M+H]⁺=697 (calc=697) (MultiModo+)**

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-(3-hidroxiopropilamino)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)quinolina-8-carboxamida

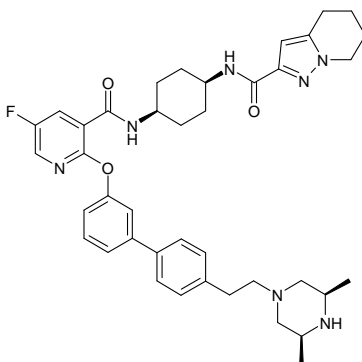
25 A 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(quinolina-8-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato en acetonitrilo (1 mL) fue añadido 3-aminopropan-1-ol. La mezcla fue calentada hasta 80°C en el microondas durante 30 minutos. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-5% de amoníaco acuoso 0.1% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el producto el cual fue purificado nuevamente por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 65 mg

35 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) □ 8.64 – 8.59 (m, 2H), 8.53 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.11 – 8.05 (m, 3H), 7.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 5H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 3H), 4.26 – 4.21 (m, 1H), 4.16 – 4.10 (m, 1H), 3.67 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.00 – 1.81 (m, 12H).

MS: [M+H]⁺=676 (calc=676) (MultiModo+)

Ejemplo 162

N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida



Paso (a) 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-Butoxicarbonilamino)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato

5 Metanosulfonil cloruro (0.338 mL, 4.37 mmol) y piridina (0.353 mL, 4.37 mmol) fueron añadidos a una solución agitada de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxi)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamatato (1.200 g, 2.18 mmol) en diclorometano (15 mL). La mezcla de reacción fue agitada a TA toda la noche y luego diluida con diclorometano y lavada con hidrógeno carbonato de sodio saturado (x2), agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo el cual fue triturado con éter para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 1.09 g

10 MS: [M-Boc]⁺=528 (calc=528) (MultiModo+)

Paso (b) tert-Butil (1s,4s)-4-(2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamatato

15 A una solución/suspensión de 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato (0.4 g, 0.64 mmol) en acetonitrilo (2ml) fue añadida cis-2,6-dimetilpiperazina (0.291 g, 2.55 mmol). La mezcla fue calentada en tubo de microondas sellado a 100°C durante 2 minutos. La mezcla fue diluida con EtOAc y lavada con NaHCO₃ saturado(ac), salmuera y evaporada para dar un producto crudo. Este fue purificado usando cromatografía de columna (eluyente = 2% NH₃ 7N en MeOH/DCM) para dar el compuesto del subtítulo como una espuma amarilla. Rendimiento: 0.25 g

MS: [M+H]⁺=646 (calc=646) (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida

25 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamatato (250 mg, 0.39 mmol) en DCM (2 mL) fue añadido una solución 4.0M de cloruro de hidrógeno en dioxano (3 mL, 12.00 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 2 horas. La mezcla fue evaporada hasta secarse para dar la sal de hidrocloreuro del compuesto del subtítulo como un sólido color crema. Rendimiento: 0.295 g

MS: [M+H]⁺=546 (calc=546) (MultiModo+)

Paso (d) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

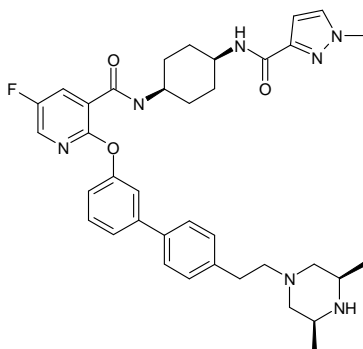
30 A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida, trihidrocloruro (140 mg, 0.21 mmol) y ácido 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (35.5 mg, 0.21 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fue añadida trietilamina (0.298 ml, 2.14 mmol). La mezcla se dejó agitar hasta que se convirtió en una solución. Solución 1.57M de anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico en THF (T3P) (0.667 ml, 1.05 mmol) fue luego añadida y la mezcla se dejó agitar durante 2 horas. Un equivalente adicional del ácido y T3P fueron añadidos. La mezcla fue concentrada *al vacío* y el residuo particionado entre EtOAc y NaHCO₃ saturado(ac). El EtOAc fue evaporado y el residuo purificado usando cromatografía preparativa de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeCN). Las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un residuo el cual fue disuelto en agua y liofilizadas para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 38 mg

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.0$ Hz, 3.1Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 4.01 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 1H), 3.48 – 3.34 (m, 4H), 2.92 (s, 4H), 2.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 8H), 1.73 – 1.65 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

5 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 694$ (calc=694) (MultiModo+)

Ejemplo 163

2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoro-N-((1s,4s)-4-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)nicotinamida



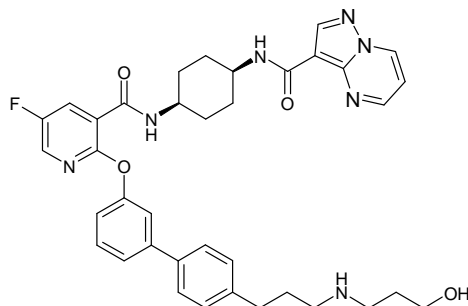
10 A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(2-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida, trihidrocloruro (140 mg, 0.21 mmol) y ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (27.0 mg, 0.21 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fue añadida trietilamina (0.298 ml, 2.14 mmol). La mezcla se dejó agitar hasta que se convirtió en una solución. Solución 1.57M de anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P) en THF (0.667 ml, 1.05 mmol) fue luego añadida y la mezcla se dejó agitar durante 2 horas. 1 eq adicional del ácido y T3P fueron añadidos. La mezcla fue concentrada *al vacío* y el residuo particionado entre EtOAc y NaHCO_3 saturado(ac). El EtOAc fue evaporado y el residuo purificado usando cromatografía preparativa de fase inversa (eluyente = TFA(ac)/MeOH). Las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un residuo el cual fue liofilizado para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 35 mg

20 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.0$ Hz, 3.1Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 6.7$ Hz, 3.3Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 – 3.41 (m, 4H), 3.00 – 2.91 (m, 4H), 2.45 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 6H), 1.75 – 1.65 (m, 2H), 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 654$ (calc=654) (MultiModo+)

Ejemplo 164

25 N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-(3-hidroxi-propilamino)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

5 A N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (0.1 g, 0.22 mmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0.035 g, 0.22 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadida trietilamina (0.301 mL, 2.16 mmol) y la reacción fue agitada durante 10 minutos. Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P) (1.57M en THF) (0.151 mL, 0.24 mmol) fue añadido y la reacción fue agitada toda la noche. La solución fue diluida con EtOAc y lavada con agua (x3). Los productos orgánicos fueron combinados y lavados con salmuera (x3), secados (MgSO₄) y concentrados para dejar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 0.120 g

10 MS: [M+H]⁺=609 (calc=609) (MultiModo+)

Paso (b) 3-(3'-(5-Fluoro-3-((1s,4s)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato

15 A una solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida (0.11 g, 0.18 mmol) y piridina (0.029 ml, 0.36 mmol) en DCM (1 ml), fue añadido metanosulfonil cloruro (0.030 ml, 0.38 mmol) y la reacción fue agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con HCl acuoso 2M y extraída con DCM (x3) y EtOAc (x3). Los productos orgánicos fueron combinados y secados (MgSO₄) y concentrados para dar un aceite. El aceite fue disuelto en DCM luego isohexano fue añadido hasta que un sólido fue obtenido. La suspensión fue concentrada al vacío para dar un aceite. El aceite fue nuevamente disuelto en DCM e isohexano fue añadido hasta que un sólido fue obtenido (repetido x 4). Después de la concentración, el compuesto del subtítulo se convirtió en una espuma beige. Rendimiento: 0.110 g

20 MS: [M+H]⁺=687 (calc=687) (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-(3-hidroxiopropilamino)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

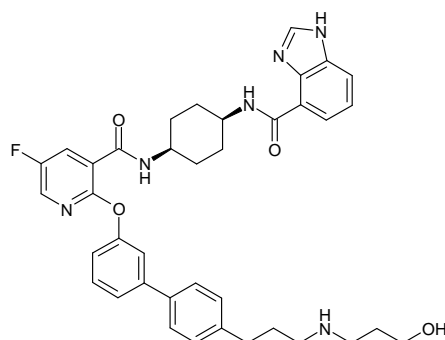
25 A 3-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil metanosulfonato (0.11 g, 0.16 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido 3-aminopropan-1-ol (0.061 mL, 0.80 mmol). La mezcla fue calentada hasta 80°C en el microondas durante 30 minutos. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex N-X usando un gradiente 95-5% de amoníaco acuoso 0.1% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 17 mg

30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.93 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 3.2, 3.2 Hz, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 2H), 7.46 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.13 – 7.09 (m, 3H), 6.94 – 6.91 (m, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.68 – 2.57 (m, 6H), 1.95 – 1.66 (m, 12H).

MS: [M+H]⁺=666 (calc=666) (MultiModo+)

Ejemplo 164

35 **N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-(3-hidroxiopropilamino)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida**



Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-ilo)nicotinamido)ciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5 A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-ilo)nicotinamida (0.1 g, 0.22 mmol) y ácido 1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.035 g, 0.22 mmol) en acetonitrilo bajo nitrógeno fue añadido DIPEA (0.075 ml, 0.43 mmol) a TA. La solución fue agitada durante 10 minutos. A esta solución fue añadido HATU (0.164 g, 0.43 mmol). La reacción fue diluida con EtOAc y lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio. Los productos orgánicos fueron extraídos (x3), secados (MgSO₄) y concentrados para dejar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo. Rendimiento: 0.120 g

MS: [M+H]⁺=608 (calc=608) (MultiModo+)

10 **Paso (b) 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-ilo)il)propil metanosulfonato**

15 A la solución de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(3-hidroxi)propil)bifenil-3-ilo)nicotinamido)ciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (0.12 g, 0.20 mmol) y piridina (0.032 ml, 0.39 mmol) en DCM (1 ml), fue añadido metanosulfonil cloruro (0.032 ml, 0.41 mmol) y la reacción fue agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue diluida con HCl acuoso 2M y extraída con DCM (x3) y EtOAc (x3). Los productos orgánicos fueron combinados y secados (MgSO₄) y concentrados para dar un aceite.

20 El aceite fue disuelto en DCM luego isohexano fue añadido hasta que un sólido fue obtenido. La suspensión fue concentrada al vacío para dar un aceite. El aceite fue nuevamente disuelto en DCM e isohexano fue añadido hasta que un sólido fue obtenido (repetido x 4). Después de la concentración, el compuesto del subtítulo se convirtió en una espuma blanco hueso. Rendimiento: 0.110 g

MS: [M-H]⁻=684 (calc=684) (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-(3-hidroxi)propilamino)propil)bifenil-3-ilo)nicotinamido)ciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

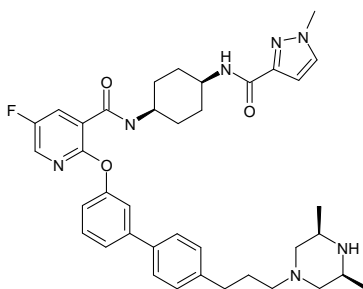
25 A 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-ilo)il)propil metanosulfonato (0.11 g, 0.16 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido 3-aminopropan-1-ol (0.061 mL, 0.80 mmol). La mezcla fue calentada hasta 80°C en el microondas durante 30 minutos. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Sunfire usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 64 mg

30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 8.08 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 5H), 7.42 – 7.40 (m, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 2H), 3.66 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.01 – 1.79 (m, 12H).

MS: [M+H]⁺=665 (calc=665) (MultiModo+)

35 **Ejemplo 165**

2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-ilo)il)-5-fluoro-N-((1s,4s)-4-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)nicotinamida



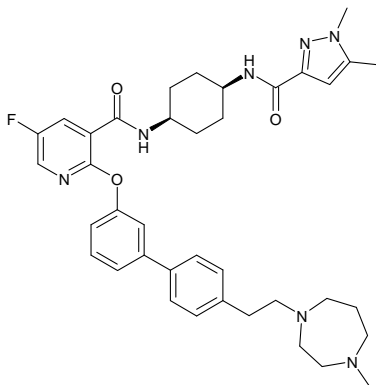
5 A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (150 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (4 mL) fueron añadidos ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (37 mg, 0.30 mmol) y trietilamina (0.330 mL, 2.37 mmol). Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosónico, solución 1.57M en THF (0.189 mL, 0.30 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 2 horas. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en DCM (100 ml) y lavado con NaHCO₃ saturado(ac), salmuera, secado (MgSO₄) y evaporado para dar una espuma. Esta fue purificada por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 84 mg

10 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 1H), 7.58 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 6.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.16 – 4.08 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58 – 3.46 (m, 4H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 6H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=668 (calc=668) (MultiModo+)

Ejemplo 166

15 **N-((1s,4s)-4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida**



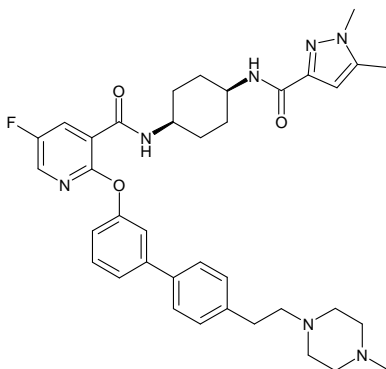
20 A una solución de 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato (120 mg, 0.18 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido 1-metil-1,4-diazepano (0.069 mL, 0.55 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA toda la noche. Esto fue purificado por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 42 mg

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 – 8.42 (m, 1H), 8.12 – 8.10 (m, 1H), 8.09 – 8.03 (m, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 7H), 3.58 – 3.38 (m, 6H), 3.10 – 3.03 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.33 – 2.24 (m, 3H), 1.96 – 1.62 (m, 10H).

MS: [M+H]⁺=668 (calc=668) (MultiModo+)

Ejemplo 167

N-((1s,4s)-4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



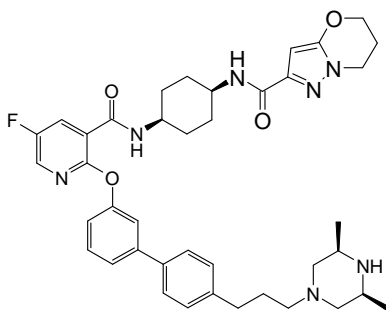
5 A una solución de 2-(3'-(3-((1*s*,4*s*)-4-(1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato (120 mg, 0.18 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fue añadida 1-metilpiperazina (0.061 mL, 0.55 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA toda la noche. Esto fue purificado por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 65 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 – 8.42 (m, 1H), 8.12 – 8.10 (m, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.41 – 7.39 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.97 – 3.91 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.23 – 2.87 (m, 12H), 2.83 (s, 3H), 1.90 – 1.75 (m, 6H), 1.74 – 1.62 (m, 2H).

10 MS: [M+H]⁺=654 (calc=654) (MultiModo+)

Ejemplo 168

N-((1*s*,4*s*)-4-(2-(4'-(3-((3*S*,5*R*)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazina-2-carboxamida



15 **Paso (a) ácido 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazina-2-carboxílico**

20 Etil 5-hidroxi-1*H*-pirazol-3-carboxilato (0.5 g, 3.20 mmol), 1,3-dibromopropano (0.358 mL, 3.52 mmol) y carbonato de potasio (1.770 g, 12.81 mmol) fueron calentados a reflujo en acetonitrilo (20 mL) durante 20 h luego enfriados hasta la TA, filtrados y evaporados al vacío. El residuo fue disuelto en una mezcla de MeOH (10 mL) y agua (20 mL), NaOH (0.384 g, 9.61 mmol) fue añadido y agitada durante 2 h. La mezcla de reacción fue ajustada a pH5 con HCl 2M y purificada por HPLC de fase inversa con MeCN/TFA ac como eluyente. El solvente fue evaporado al vacío hasta ~15 mL y liofilizada para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 440 mg

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 5.87 (s, 1H), 4.30 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.50 (m, 2H).

Paso (b) N-((1*s*,4*s*)-4-(2-(4'-(3-((3*S*,5*R*)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazina-2-carboxamida

25 HATU (0.063 g, 0.16 mmol) fue añadido a una solución de N-((1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(3-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.1 g, 0.15 mmol), ácido 6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazina-2-carboxílico (0.028 g, 0.16 mmol) y DIPEA (0.131 mL, 0.75 mmol) en DMF (2 mL) y la solución fue agitada a TA durante 20 h. La mezcla fue purificada por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeCN como

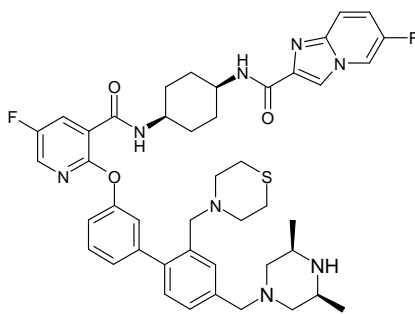
eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 62 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.05 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.89 – 1.61 (m, 8H), 1.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 710$ (calc=710) (MultiModo+)

Ejemplo 169

N-((1*s*,4*s*)-4-(2-(4'-(((3*S*,5*R*)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6-fluoroimidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida



Paso (a) 4-Bromo-3-(tiomorfolinometil)benzonitrilo

A una solución de 4-bromo-3-(bromometil)benzonitrilo (0.95 g, 3.46 mmol) en DMF (13.40 ml) fueron añadidos tiomorfolina (0.417 ml, 4.15 mmol) y carbonato de potasio (0.573 g, 4.15 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con EtOAc (x 2). Las extracciones orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera (x3), secadas (MgSO_4) y evaporadas para dar un aceite amarillo. Este fue purificado por cromatografía flash en sílice (columna Biotage) (eluyente = 25 % éter/isohexano) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 0.951 g

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.82 – 2.67 (m, 8H).

Paso (b) 4-Bromo-3-(tiomorfolinometil)benzaldehído

A una solución de 4-bromo-3-(tiomorfolinometil)benzonitrilo (0.92 g, 3.10 mmol) en DCM (10.67 ml) a 0 °C fue añadido diisobutilaluminio hidruro (3.40 ml, 3.40 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de hielo triturado y HCl 6M y agitada durante 1 hora. La fase orgánica fue separada, lavada con NaHCO_3 saturado, salmuera, secada (MgSO_4) y evaporada para dar el compuesto del subtítulo como un aceite rosa. Rendimiento: 0.735 g

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 300/302$ (calc=300/302) (MultiModo+)

Paso (c) 4-(2-Bromo-5-(((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)encil)tiomorfolina

A una solución de 4-bromo-3-(tiomorfolinometil)benzaldehído (0.73 g, 2.43 mmol) en diclorometano (24.32 ml) fue añadida (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperazina (0.416 g, 3.65 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 minutos antes que triacetoxiborohidruro de sodio (0.773 g, 3.65 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 horas. La mezcla fue diluida con diclorometano y lavada con NaHCO_3 saturado(ac), secada (MgSO_4) y evaporada para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 0.92 g

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398/400$ (calc=398/400) (MultiModo+)

Paso (d) tert-Butil (1*s*,4*s*)-4-(2-(4'-(((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato

tert-Butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (1.283 g, 2.31 mmol), 4-(2-bromo-5-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bencil)tiomorfolina (0.92 g, 2.31 mmol) y carbonato de sodio (1.983 g, 6.93 mmol) fueron añadidos a THF (15.39 ml) y agua desgasificada (7.70 ml) bajo nitrógeno. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.053 g, 0.05 mmol) fue luego añadido y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo toda la noche. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar una espuma marrón claro. El material crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice (columna Biotage) (eluente = 4% amoniaco 7M en metanol / DCM) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite marrón rosa. Rendimiento: 1.25 g

MS: [M+H]⁺=747 (calc=747) (MultiModo+)

Paso (e) N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida

A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato (1.24 g, 1.66 mmol) en DCM (20 mL) fue añadido cloruro de hidrógeno 4.0 M en dioxano (4.15 mL, 16.60 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 2 horas. La mezcla fue evaporada hasta secarse para dar el hidrocloreto del compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 1.32 g

MS: [M+H]⁺=647 (calc=647) (MultiModo+)

Paso (f) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

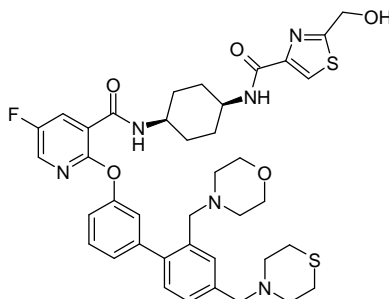
A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida hidrocloreto (150 mg, 0.19 mmol) en acetonitrilo (2.29 ml) fueron añadidos ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (49.2 mg, 0.23 mmol) y trietilamina (0.264 ml, 1.89 mmol). Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.151 ml, 0.24 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 2 horas. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en DCM (100 ml) y lavado con NaHCO₃ saturado(ac), salmuera, secado (MgSO₄) y evaporado para dar una espuma. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.2% en metanol como eluente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 64 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 8.16 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 7.76 – 7.74 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.17 – 7.15 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15 – 4.02 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.53 – 3.42 (m, 2H), 3.00 – 2.59 (m, 8H), 2.40 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.94 – 1.73 (m, 8H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

MS: [M+H]⁺=809 (calc=809) (MultiModo+)

Ejemplo 170

N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxamida



Paso (a) tert-Butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

tert-Butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.28 g, 0.44 mmol) y tiomorfolina (0.091 g, 0.89 mmol) fueron agitados en DCM (30 mL) durante 15 min. Ácido acético (0.051 mL, 0.89 mmol), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.188 g, 0.89 mmol) fueron añadidos y la reacción fue agitada durante unas 20 h adicionales. La reacción fue apagada con HCl 2M (30 mL), extraída con EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada (Na₂SO₄) y evaporada al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.300 g

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.54 – 4.08 (m, 2H), 3.77 – 3.47 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.70 (m, 8H), 2.33 (m, 2H), 1.87 – 1.46 (m, 10H), 1.42 (s, 9H).

Paso (b) N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-5-fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

HCl 4M en dioxano (5 ml, 20.00 mmol) fue añadido a una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.3 g, 0.42 mmol) en DCM (5 mL) y agitada durante 2 h. El solvente fue evaporado al vacío para proporcionar la sal de hidrocioruro del compuesto del subtítulo como una goma amarillo pálido. Rendimiento: 0.280 g

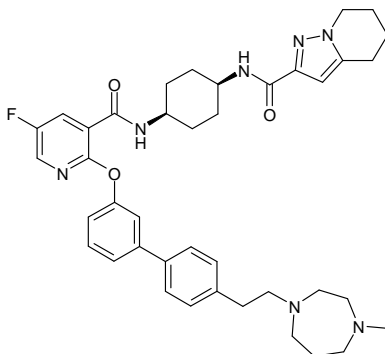
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 8.23 – 8.09 (m, 4H), 8.05 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.97 – 3.57 (m, 8H), 3.45 – 3.08 (m, 8H), 2.79 (m, 2H), 1.92 – 1.59 (m, 10H).

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxamida

HATU (0.094 g, 0.25 mmol) fue añadido a una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida hidrocioruro (0.14 g, 0.23 mmol), ácido 2-(hidroximetil)tiazol-4-carboxílico (0.040 g, 0.25 mmol) y DIPEA (0.197 mL, 1.13 mmol) en DMF (2 mL) y la solución fue agitada a TA durante 20 h. La mezcla fue purificada por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeCN como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 45 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.94 – 3.56 (m, 4H), 3.43 – 2.69 (m, 12H), 1.93 – 1.68 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=761 (calc=761) (MultiModo+)

Ejemplo 171**N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida**

Paso (a) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

Una solución de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.034 g, 0.06 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) diclorometano (0.049 g, 0.06 mmol) fue agitada bajo nitrógeno durante 10 min. Acetato de potasio (0.356 g, 3.63 mmol), N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-yodofenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (0.730 g, 1.21 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0.399 g, 1.57 mmol) fueron añadidos y la mezcla de reacción calentada hasta 80 °C toda la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída en EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando una columna de sílice de 100 g, Isco Companion, elución 100% EtOAc. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento: 0.324 g

MS: [M+H]⁺=604 (calc=604) (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(2-hidroxietil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

A una solución agitada de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (0.320 g, 0.53 mmol) en THF (3 mL) fueron añadidos 2-(4-bromofenil)etanol (0.111 mL, 0.80 mmol) y carbonato de sodio (0.169 g, 1.59 mmol) en agua (1.500 mL). Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.031 g, 0.03 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción calentada hasta 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída en EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando una columna de sílice de 50 g, Isco Companion, gradiente de elución 90 a 100% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento: 68 mg

MS: [M+H]⁺=598 (calc=598) (MultiModo+)

Paso (c) 2-(3'-(5-Fluoro-3-((1s,4s)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato

A una solución agitada de N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-hidroxietil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida (0.068 g, 0.11 mmol) en diclorometano (1mL) fueron añadidos piridina (0.037 mL, 0.46 mmol) y metanosulfonil cloruro (0.035 mL, 0.46 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 3 días luego diluida con diclorometano y lavada con ácido clorhídrico 2M y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El aceite crudo fue triturado con dietil éter para dar un sólido el cual fue recogido por filtración y secado al aire para dar el compuesto del subtítulo (también contiene algo de N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(2-cloroetil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida) como un sólido amarillo. Rendimiento: 60 mg

MS: [M+H]⁺=676 (calc=676) (MultiModo+)

Paso (d) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

A un vial de un microondas fueron añadidos 2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato (0.060 g, 0.09 mmol) y 1-metil-1,4-diazepano (0.033 mL, 0.27 mmol) en acetonitrilo (0.5 mL). La mezcla de reacción fue calentada mediante un microondas hasta 80 °C durante 3 h. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 65-0% de TFA acuoso 0.2% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 3 mg

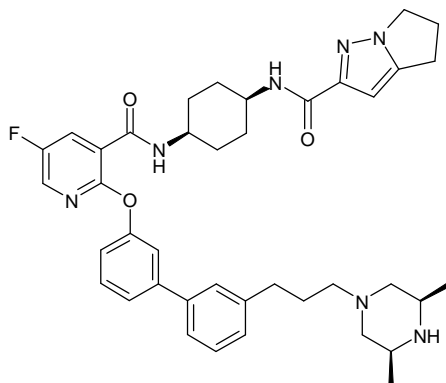
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.52 - 3.41 (m, 4H), 3.35 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.78 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 8H),

1.74 – 1.62 (m, 2H).

MS: $[M+H]^+$ =694 (calc=694) (MultiModo+)

Ejemplo 172

5 **N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-2-carboxamida**



Paso (a) tert-Butil (1s,4s)-4-(2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato

10 A un vial de un microondas fueron añadidos 3-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-3-il)propil metanosulfonato (0.150 g, 0.23 mmol) y (2S,6R)-2,6-dimetilpiperazina (0.214 g, 1.87 mmol) en acetonitrilo (3 mL). La mezcla de reacción fue calentada hasta 80 °C mediante un microondas durante 40 min. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y redisolto en EtOAc y lavado con hidrógeno carbonato de sodio saturado y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice usando una columna de sílice de 50 g, Isco Companion, gradiente de elución 2 a 4% 7N amoniaco metanólico en diclorometano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento: 0.120 g

MS: $[M+H]^+$ =660 (calc=660) (MultiModo+)

20 **Paso (b) N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida**

25 A una solución agitada de tert-butil (1s,4s)-4-(2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.175 g, 0.27 mmol) en diclorometano (1.2 mL) fue añadido HCl 4M/dioxano (0.995 mL, 3.98 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA bajo nitrógeno toda la noche y luego concentrada para dar el hidrocloreto del compuesto del subtítulo como un aceite amarillo el cual fue usado sin purificación adicional. Rendimiento: 0.180 g

MS: $[M+H]^+$ =560 (calc=560) (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-2-carboxamida

30 A una solución agitada de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida hidrocloreto (0.180 g, 0.28 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fueron añadidos ácido 5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-2-carboxílico (0.052 g, 0.34 mmol) y trietilamina (0.397 mL, 2.85 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 10 min. Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.228 mL, 0.34 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a TA bajo nitrógeno durante 2 h luego concentrada para dar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 70-20% de TFA acuoso 0.2% en metanol como eluyente. Las fracciones que

35 contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como

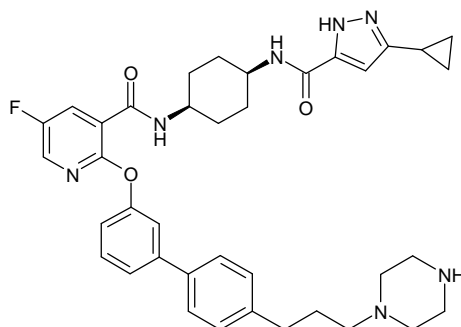
un sólido blanco. Rendimiento: 14 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.08 – 4.02 (m, 1H), 3.95 – 3.91 (m, 2H), 3.88 – 3.69 (m, 3H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 2.80 – 2.75 (m, 2H), 2.69 – 2.58 (m, 2H), 2.54 – 2.44 (m, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 2H), 1.84 – 1.65 (m, 6H), 1.64 – 1.52 (m, 4H), 1.40 – 1.25 (m, 6H), 0.97 – 0.90 (m, 1H).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 694$ (calc=694) (MultiModo+)

Ejemplo 173

N-((1s,4s)-4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



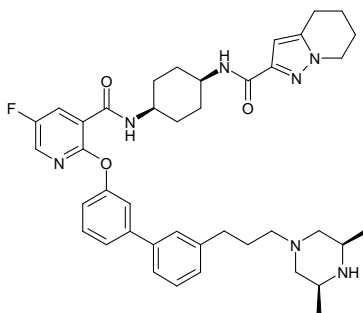
A una solución agitada de tert-butil 4-(3-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil)piperazina-1-carboxilato (0.080 g, 0.13 mmol) en acetonitrilo (2 mL) fueron añadidos 3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxílico ácido (0.039 g, 0.25 mmol) y trietilamina (0.176 mL, 1.27 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 10 min. Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.081 g, 0.25 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse y redisolto en diclorometano y lavado con hidrógeno carbonato de sodio saturado. La capa orgánica fue tratada con HCl 4M/dioxano (0.633 mL, 2.53 mmol) y se dejó agitar a TA toda la noche. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 75-0% de TFA acuoso 0.2% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el producto crudo, el cual fue disuelto en DCM/metanol, trietilamina (0.1 mL) y PS-benzaldehído (0.030 g) fue añadido y la solución se dejó agitar a TA durante 3 días. La resina fue filtrada y el compuesto purificado por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando un gradiente 90-40% de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 8 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 3.41 – 3.36 (m, 4H), 3.19 – 3.12 (m, 4H), 2.92 – 2.84 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.02 – 1.63 (m, 11H), 0.98 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.69 (q, $J = 4.6$ Hz, 2H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 666$ (calc=666) (MultiModo+)

Ejemplo 174

N-((1s,4s)-4-(2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida

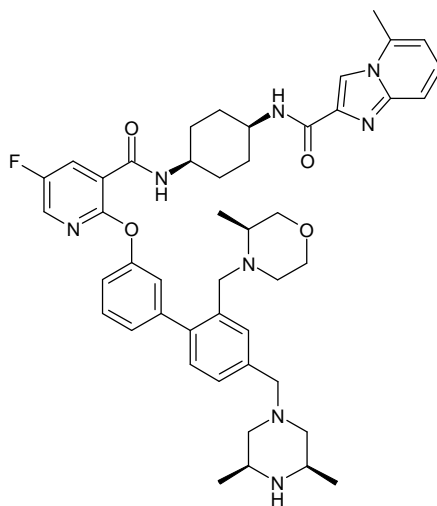


- 5 A N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(3'-(3-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida (0.1 g, 0.18 mmol) y ácido 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxílico (0.033 g, 0.20 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadida trietilamina (0.249 mL, 1.79 mmol). La reacción fue agitada durante 10 minutos antes que anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosónico, solución 1.57M en THF (T3P) (0.137 mL, 0.21 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 1 hora. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 42 mg
- 10 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.14 – 8.06 (m, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 6H), 7.32 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 3H), 3.87 – 3.67 (m, 4H), 3.22 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.79 – 2.70 (m, 4H), 2.16 – 1.96 (m, 4H), 1.93 – 1.61 (m, 10H), 1.39 (d, J = 17.1 Hz, 6H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 708$ (calc=708) (MultiModo+)

Ejemplo 175

- 15 N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



Paso (a) (S)-4-Bromo-3-((3-metilmorfolino)metil)benzonitrilo

- 20 A una solución de 4-bromo-3-(bromometil)benzonitrilo (0.9 g, 3.27 mmol) en DMF (13.09 ml) fueron añadidos (S)-3-metilmorfolina (0.541 g, 3.93 mmol) y carbonato de potasio (0.995 g, 7.20 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con EtOAc (x 2). Las extracciones orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera (x3), secadas (MgSO_4) y evaporadas para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento: 0.75 g

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295/297$ (calc=295/297) (MultiModo+)

Paso (b) (S)-4-Bromo-3-((3-metilmorfolino)metil)benzaldehído

Una solución de (S)-4-bromo-3-((3-metilmorfolino)metil)benzonitrilo (0.750 g, 2.54 mmol) en DCM (10 ml) fue enfriada en baño de hielo hasta 0°C y lentamente tratada con diisobutilaluminio hidruro (1M en DCM) (3.04 ml, 3.04 mmol). El baño de hielo fue eliminado y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de agua helada (100ml) y HCl 6M (20ml) y agitada durante 1 hora. NaOH 2M fue añadido para hacer la solución básica (~pH 10) y diluida con DCM. La fase orgánica fue separada, lavada con NaHCO₃ saturado, secada (MgSO₄) y evaporada para dar un aceite amarillo pálido. El producto crudo fue purificado sobre Biotage (sílice, 50g) eluyendo con 30% EtOAc en isohexano. Las fracciones que contienen el producto fueron combinadas y concentradas para dejar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 0.530 g

MS: [M+H]⁺=298/300 (calc=298/300) (MultiModo+)

Paso (c) (S)-4-(2-Bromo-5-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bencil)-3-metilmorfolina

(2S,6R)-2,6-Dimetilpiperazina (0.304 g, 2.67 mmol) y (S)-4-bromo-3-((3-metilmorfolino)metil)benzaldehído (0.530 g, 1.78 mmol) en DCM (10 ml) fueron agitados a TA bajo nitrógeno durante 30 minutos. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.565 g, 2.67 mmol) fue luego añadido y la solución resultante fue agitada a TA durante el fin de semana. La mezcla de reacción fue apagada con NaHCO₃ saturado. La mezcla de reacción fue extraída con DCM (x3). La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento: 0.620 g

MS: [M+H]⁺=396/398 (calc=396/398) (MultiModo+)

Paso (d) tert-Butil (1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato

Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.033 g, 0.03 mmol) fue añadido a una mezcla de

tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.790 g, 1.42 mmol), (S)-4-(2-bromo-5-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)bencil)-3-metilmorfolina (0.62 g, 1.56 mmol) y carbonato de sodio (0.452 g, 4.27 mmol) en agua (5 ml) y THF (10 ml). La mezcla fue calentada a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el producto crudo como un aceite marrón. El producto crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice (Biotage, 100g) eluyendo con 50%:50% EtOAc/ isohexano luego purgada con 10/1/0.1 DCM/metanol/trietilamina. Las fracciones puras fueron combinadas y evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido marrón. Rendimiento: 0.50 g

MS: [M-H]⁻=743 (calc=743) (MultiModo+)

Paso (e) N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida

A tert-butil (1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.5 g, 0.67 mmol) en diclorometano (5 mL) fue añadido HCl 4 Molar en dioxano (1.678 mL, 6.71 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 2 horas. La reacción fue concentrada al vacío y triturada con éter y filtrada para dejar la sal de hidrocloreuro del compuesto del subtítulo como un sólido blanco hueso. Rendimiento: 0.490 g

MS: [M+H]⁺=645 (calc=645) (MultiModo+)

Paso (f) N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

A N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamida hidrocloreuro (0.126 g, 0.16 mmol) en acetonitrilo (1 mL) fue añadido ácido 5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (0.031 g, 0.18 mmol) y trietilamina (0.222 mL, 1.59 mmol) y la reacción fue agitada durante 5 minutos. Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (T3P) (1.57M en THF) (0.112 mL, 0.18 mmol) fue añadido y la reacción fue agitada durante 30 minutos. Metanol fue añadido luego el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 95-

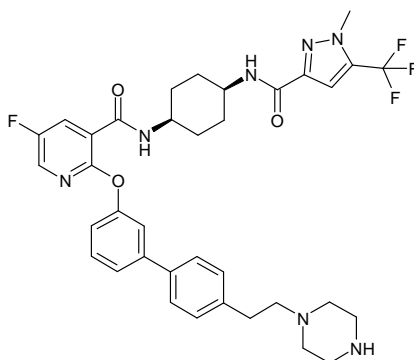
5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron concentradas luego trituradas con éter para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 22 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 – 8.43 (m, 2H), 8.13 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.9, 2.7 Hz, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 4H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 – 7.16 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 3H), 3.90 – 3.79 (m, 3H), 3.76 – 3.59 (m, 2H), 3.56 – 3.45 (m, 3H), 3.25 – 3.16 (m, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.95 – 1.59 (m, 8H), 1.34 – 1.21 (m, 6H), 1.04 – 0.99 (m, 3H).

[M+H]⁺=803 (calc=803) (MultiModo+)

10 Ejemplo 176

5-Fluoro-N-((1s,4s)-4-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(4'-(2-(piperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



15 Paso (a) Bencil 4-(2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperazina-1-carboxilato

Bencil 1-piperazinacarboxilato (0.922 mL, 4.78 mmol) y 2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato (0.600 g, 0.96 mmol) fueron calentados a 100 °C y 50W en un microondas durante 2h 15 min. Los volátiles fueron evaporados y el residuo suspendido en una pequeña cantidad de EtOAc, luego filtrada para eliminar el sólido blanco resultante. El filtrado fue purificado por cromatografía flash en sílice (Combi-Flash Companion, cartucho SNAP de 100g), gradiente de elución 60 a 100% EtOAc en isohexano. Las fracciones puras fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 0.453 g

[M+H]⁺=752 (calc=752) (MultiModo+)

25 Paso (b) Bencil 4-(2-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperazina-1-carboxilato

TFA (2 mL, 25.96 mmol) fue añadido lentamente a una solución de bencil 4-(2-(3'-(3-((1s,4s)-4-(tert-butoxicarbonilamino)ciclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperazina-1-carboxilato (0.453 g, 0.60 mmol) en diclorometano (2 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 5 h a TA luego concentrada. El residuo fue disuelto en diclorometano y lavado con hidrógeno carbonato de sodio saturado (x2), agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma incolora. Rendimiento: 0.368 g

MS: [M+H]⁺=652 (calc=652) (MultiModo+)

30 Paso (c) Bencil 4-(2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperazina-1-carboxilato

Ácido 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (0.055 g, 0.28 mmol) fue disuelto en acetonitrilo (1 mL) luego DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol) y HATU (HATU) (0.108 g, 0.28 mmol) fueron añadidos y la mezcla fue agitada

durante 20 minutos. Esta fue luego añadida a una solución agitada de bencil 4-(2-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperazina-1-carboxilato (0.123 g, 0.19 mmol) en acetonitrilo (1 mL). La mezcla de reacción fue agitada toda la noche y luego diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0.156 g

MS: $[M+H]^+ = 828$ (calc=828) (MultiModo+)

Paso (d) 5-Fluoro-N-((1s,4s)-4-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(4'-(2-(piperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

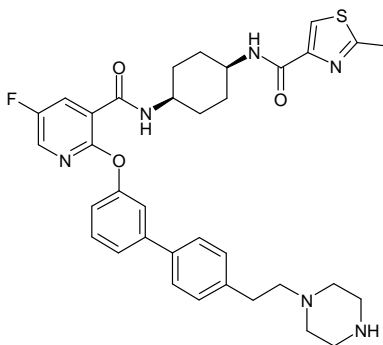
Ácido bromhídrico (33% en ácido acético) (1 mL, 5.79 mmol) fue añadido lentamente a una solución de bencil 4-(2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperazina-1-carboxilato (0.156 g, 0.19 mmol) en diclorometano (1 mL). Después de agitar durante 1 h a TA, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (10 mL) y neutralizada por la adición de solución de hidrógeno carbonato de sodio saturado. Las capas fueron separadas y la capa acuosa extraída con diclorometano adicional. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y salmuera saturada, y evaporados para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Gemini-NX usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 26 mg

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.09 – 8.06 (m, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.40 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.16 – 4.11 (m, 1H), 3.97 – 3.91 (m, 4H), 3.38 – 3.35 (m, 4H), 3.13 – 3.09 (m, 4H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.96 – 2.91 (m, 2H), 1.93 – 1.67 (m, 8H).

MS: $[M+H]^+ = 694$ (calc=694) (MultiModo+)

Ejemplo 177

N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(2-(piperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metiltiazol-4-carboxamida



Paso (a) Bencil 4-(2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metiltiazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperazina-1-carboxilato

Ácido 2-metiltiazol-4-carboxílico (0.041 g, 0.28 mmol) fue disuelto en acetonitrilo (1 mL) luego DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol) y HATU (HATU) (0.108 g, 0.28 mmol) fueron añadidos y la mezcla fue agitada durante 20 minutos. Esta fue luego añadida a una solución agitada de bencil 4-(2-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperazina-1-carboxilato (0.123 g, 0.19 mmol) en acetonitrilo (1.000 mL). La mezcla de reacción fue agitada toda la noche y luego diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0.147 g

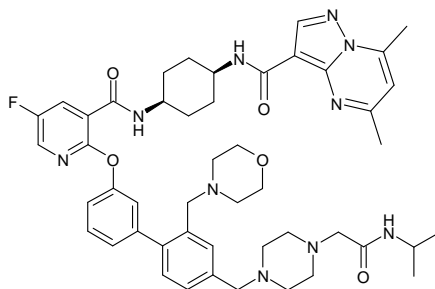
MS: $[M+H]^+ = 777$ (calc=777) (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-(piperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida

5 Ácido bromhídrico (33% en ácido acético) (1 mL, 5.79 mmol) fue añadido lentamente a una solución de bencil 4-(2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(2-metilthiazol-4-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperazina-1-carboxilato (0.147 g, 0.19 mmol) en diclorometano (1 mL). Después de agitar durante 1 h a TA, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (10 mL) y neutralizada por la adición de solución de hidrógeno carbonato de sodio saturado. Las capas fueron separadas y la capa acuosa extraída con diclorometano adicional. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y salmuera saturada, y evaporados para proporcionar el producto crudo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa en una columna Gemini-NX usando un gradiente 95-5% de TFA acuoso 0.1% en metanol como eluente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 18 mg

15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 4H), 7.42 – 7.40 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 – 7.14 (m, 1H), 4.15 – 4.10 (m, 1H), 3.99 – 3.94 (m, 1H), 3.43 – 3.39 (m, 4H), 3.25 – 3.21 (m, 4H), 3.14 – 3.10 (m, 2H), 3.00 – 2.95 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.88 – 1.67 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=643 (calc=643) (MultiModo+)

Ejemplo 178**20 N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-((4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida****Paso (a) tert-Butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato**

25 A una solución agitada de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.800 g, 1.26 mmol) en diclorometano (8 mL) fueron añadidos N-isopropil-2-(piperazin-1-il)acetamida (0.468 g, 2.53 mmol) y ácido acético (0.145 mL, 2.53 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 5 min. Triacetoxiborohidruro de sodio (0.536 g, 2.53 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a TA durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano y lavada con hidrógeno carbonato de sodio saturado y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0.781 g

MS: [M+H]⁺=802 (calc=802) (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-((4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

35 A una solución agitada de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.781 g, 0.97 mmol) en diclorometano (7.5 mL) fue añadido HCl 4M/dioxano (3.65 mL, 14.61 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA durante 1 h luego concentrada para dar el compuesto del subtítulo como la sal de hidrocloreuro. Rendimiento: 0.800 g

MS: $[M+H]^+ = 702$ (calc=702) (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-((4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

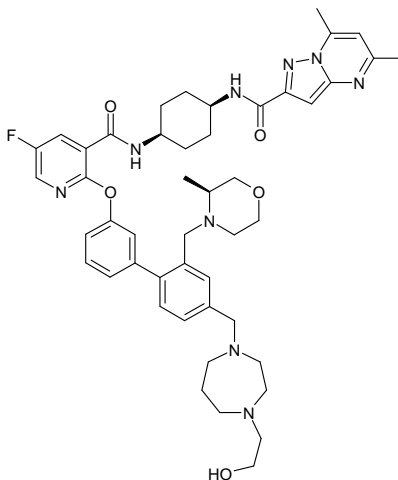
5 A una solución agitada de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-((4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida hidrocloreto (0.200 g, 0.19 mmol) en DMF (2 mL) fueron añadidos 5,7-dimetilácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (0.040 g, 0.21 mmol) y DIPEA (0.234 mL, 1.34 mmol). HATU (0.087 g, 0.23 mmol) fue añadido y la mezcla de reacción fue agitada a TA toda la noche. La mezcla de reacción fue acidificada hasta pH4 usando HCl 2M y purificada por HPLC preparativa en una columna Waters X-Bridge usando a 95-0% gradient de TFA acuoso 0.2% en acetonitrilo como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 36 mg

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.17 – 4.11 (m, 1H), 4.10 – 3.96 (m, 7H), 3.80 – 3.64 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.17 – 3.01 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.99 – 1.75 (m, 8H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

MS: $[M+H]^+ = 875$ (calc=875) (MultiModo+)

Ejemplo 179

20 **N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-((4-(2-hidroxiethyl)-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida**



Paso (a) tert-Butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

25 tert-Butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (1.526 g, 2.75 mmol), (S)-4-bromo-3-((3-metilmorfolino)metil)benzaldehído (0.819 g, 2.75 mmol) y carbonato de sodio (2.359 g, 8.24 mmol) fueron añadidos a THF (18 ml) y agua desgasificada (9 ml) bajo nitrógeno. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.063 g, 0.05 mmol) fue luego añadido y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo toda la noche. La mezcla fue vertida en agua y extraída en EtOAc (x2). Las extracciones fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y evaporadas para dar un aceite marrón claro. El material crudo fue purificado por cromatografía flash en sílice (Columna Biotage) (eluyente = 60/40 EtOAc / hexano) para dar un aceite marrón claro. Rendimiento: 1.42 g

30 MS: $[M+H]^+ = 647$ (calc=647) (MultiModo+)

Paso (b) tert-Butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-(2-hidroxi)etil)-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

5 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-(((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.7 g, 1.08 mmol) en diclorometano (10.5 ml) fue añadido 2-(1,4-diazepan-1-il)etanol (0.283 ml, 2.17 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 40 minutos antes que triacetoxiborohidruro de sodio (0.573 g, 2.71 mmol) fuera añadido. La reacción fue agitada a TA durante 2 horas. La mezcla fue diluida con diclorometano y lavada con NaHCO₃ saturado(ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar una espuma amarillo pálido. Esta fue purificada por cromatografía flash en sílice (Columna Biotage) (eluyente = 4% amoniaco 7M en metanol / DCM) para dar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.710 g

10 MS: [M+H]⁺=775 (calc=775) (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-((4-(2-hidroxi)etil)-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

15 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-(2-hidroxi)etil)-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.65 g, 0.84 mmol) en DCM (6 ml) fue añadido cloruro de hidrógeno 4.0 M en dioxano (2.1 ml, 8.39 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 2 horas. La mezcla fue evaporada hasta secarse para dar la sal de hidrocloreuro del compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.69 g

MS: [M+H]⁺=675 (calc=675) (MultiModo+)

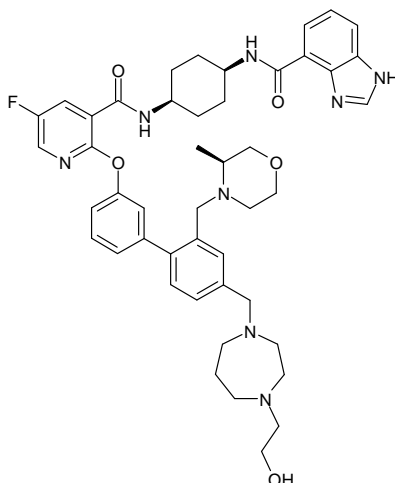
Paso (d) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-((4-(2-hidroxi)etil)-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxamida

25 A una suspensión de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-((4-(2-hidroxi)etil)-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida hidrocloreuro (200 mg, 0.24 mmol) en acetonitrilo (2.74 ml) fueron añadidos 5,7-dimetilácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-2-carboxílico (48.9 mg, 0.26 mmol) y trietilamina (0.340 ml, 2.44 mmol). Anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.171 ml, 0.27 mmol) fue luego añadido y la mezcla fue agitada a TA durante 2 horas. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en DCM (150 ml) y lavado con NaHCO₃ saturado(ac), salmuera, secado (MgSO₄) y evaporado para dar una espuma. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa usando un gradiente 95-5% de amoniaco acuoso 0.2% en metanol como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 33 mg

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 – 8.03 (m, 2H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.22 – 7.14 (m, 3H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 6.88 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.20 – 4.09 (m, 1H), 4.06 – 3.96 (m, 1H), 3.89 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 4H), 3.52 – 3.31 (m, 9H), 3.31 – 3.26 (m, 2H) 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 4H) 2.69 – 2.59 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.96 – 1.68 (m, 10H), 0.75 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

MS: [M+H]⁺=848 (calc=848) (MultiModo+)

Ejemplo 180**N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-((4-(2-hidroxi)etil)-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida**



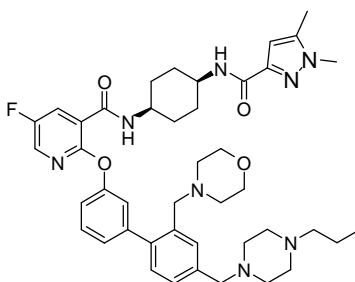
A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-(4-(2-hidroxietyl)-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (200 mg, 0.24 mmol) en DMF seco (5 mL) bajo nitrógeno fue añadido DIPEA (0.161 mL, 0.97 mmol) a TA. La solución fue agitada hasta que se hizo homogénea. A esta solución fue añadida en forma de gotas una solución de ácido 1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (39.5 mg, 0.24 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (39.5 mg, 0.24 mmol) en DMF seco (5 mL) bajo nitrógeno el cual se había dejado agitar a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó agitar a 50 °C toda la noche. La mezcla fue evaporada hasta secarse y el residuo disuelto en DCM (100 ml) y lavado con NaHCO₃ saturado(ac), salmuera, secado (MgSO₄) y evaporado para dar un aceite amarillo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa usando un gradiente 95-5% de amoniaco acuoso 0.2% en metanol como eluente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 22 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 – 8.06 (m, 2H), 7.94 – 7.82 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.24 – 7.10 (m, 5H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 1H), 3.82 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.64 – 3.58 (m, 5H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.40 – 3.31 (m, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 2H), 2.81 – 2.73 (m, 5H), 2.72 – 2.62 (m, 7H), 2.39 – 2.31 (m, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.98 – 1.74 (m, 10H), 0.66 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

MS: [M+H]⁺=819 (calc=819) (MultiModo+)

Ejemplo 181

N-((1s,4s)-4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-((4-propilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



Paso (a) tert-Butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-((4-propilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

Una solución de 1-propilpiperazina dihidrobromuro (183 mg, 0.63 mmol) en metanol (2ml) y agua (1ml) fue filtrada a través de un cartucho de resina MP PL-HCO₃. La resina fue lavada con metanol (2x1ml) y los eluentes fueron evaporados. El residuo fue tratado con una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (200 mg, 0.32 mmol) en diclorometano (6 mL), y ácido acético (0.018 mL, 0.32 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (134 mg, 0.63 mmol) y agitada toda la noche. La mezcla fue tratada con más 1-propilpiperazina base libre (a partir de 1-propilpiperazina dihidrobromuro,

- 5 preparado como anteriormente, 183 mg, 0.63 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (134 mg, 0.63 mmol) y agitada durante el fin de semana. La mezcla fue tratada con 1-propilpiperazina dihidrobromuro (183 mg, 0.63 mmol) seguido por DIPEA (0.221 mL, 1.26 mmol), agitada durante 1h, tratada con triacetoxiborohidruro de sodio (134 mg, 0.63 mmol) y agitada durante 4h. La mezcla fue diluida con diclorometano, lavada con solución 1M de bicarbonato de sodio acuoso seguido por salmuera, fue secada (Na₂SO₄) y evaporada para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 0.200 g

[M+H]⁺=745 (calc=745) (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-5-fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-((4-propilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

- 10 Una solución agitada de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-((4-propilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (200 mg, 0.27 mmol) en diclorometano (2 mL) fue tratada con HCl 4M en dioxano (4 mL, 131.65 mmol) y agitada durante 1h. La mezcla fue evaporada para dar el hidrocloreto del compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.247 g

MS: [M+H]⁺=645 (calc=645) (MultiModo+)

- 15 **Paso (c) N-((1s,4s)-4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-((4-propilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida**

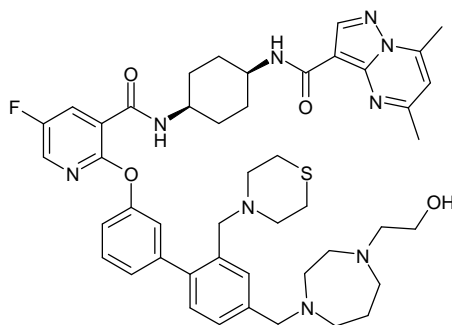
- 20 Una solución agitada de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-((4-propilpiperazin-1-il)metil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida hidrocloreto (174 mg, .27 mmol), ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (37.8 mg, .27 mmol) y DIPEA (0.330 mL, 1.89 mmol) en DMF (10 mL) fue tratada con HATU (108 mg, 0.28 mmol) y agitada durante 2h. La solución fue evaporada para eliminar la mayor parte del DMF y el residuo fue tomado en diclorometano, fue lavado con agua (3x), secado (Na₂SO₄) y evaporado. El residuo fue purificado por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Gemini-NX, usando un gradiente de metanol en solución de TFA acuoso 0.1% como eluyente para dar una goma. La goma fue tomada en un poco de diclorometano y metanol y diluida con isohexano hasta precipitar un semisólido. Los solventes fueron evaporados y el residuo fue triturado con éter y filtrado. El sólido fue lavado con éter y secado para dar el compuesto del título como un polvo blanco. Rendimiento: 46 mg

- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 – 10.16 (m, 1H), 9.63 – 9.47 (m, 1H), 8.36 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 2H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.54 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.45 – 4.21 (m, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 – 3.42 (m, 7H), 3.25 – 2.63 (m, 7H), 2.55 – 2.35 (m, 8H), 2.14 (s, 3H), 1.84 – 1.59 (m, 10H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

MS: [M+H]⁺=767 (calc=767) (MultiModo+)

Ejemplo 182

N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-((2-hidroxi)etil)-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida



35

Paso (a) tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

5 A una solución/suspensión de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (1 g, 1.80 mmol), 4-bromo-3-(tiomorfolinometil)benzaldehído (0.540 g, 1.80 mmol) y carbonato de sodio (0.572 g, 5.40 mmol) en THF (12.00 ml) y agua fue añadido tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.104 g, 0.09 mmol). La mezcla fue calentada hasta 80°C toda la noche. La mezcla fue vertida en agua y los productos orgánicos extraídos en EtOAc (x3). Las extracciones fueron combinadas, secadas (MgSO₄) y evaporadas para dar a el producto crudo. Este fue purificado usando cromatografía de columna (eluyente = 1:1 hexano:EtOAc) para dar el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento: 0.745 g

10 MS: [M+H]⁺=649 (calc=649) (MultiModo+)

Paso (b) tert-Butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-(2-hidroxi)etil)-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

15 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.740 g, 1.14 mmol) en DCM (10 mL) fue añadido 2-(1,4-diazepan-1-il)etanol (0.298 mL, 2.28 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 20 minutos antes que triacetoxiborohidruro de sodio (0.604 g, 2.85 mmol) fuera añadido. Después de 40 minutos la mezcla fue diluida con DCM, lavada con NaHCO₃ saturado(ac), secada (MgSO₄) y purificada usando cromatografía de columna (eluyente = 3% NH₃ 7N en metanol/DCM). Las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento: 0.5 g

20 MS: [M+H]⁺=777 (calc=777) (MultiModo+)

Paso (c) N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-((4-(2-hidroxi)etil)-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

25 A una solución de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-(2-hidroxi)etil)-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (0.5 g, 0.64 mmol) en DCM (3 mL) fue añadido TFA (3 ml, 38.94 mmol). La mezcla fue agitada a TA durante 40 minutos. La mezcla fue vertida en NaHCO₃ saturado(ac) y los productos orgánicos extraídos en DCM (x3). El diclorometano fue secado (MgSO₄) y evaporado para dar el compuesto del subtítulo como una espuma. Rendimiento: 0.375 g

MS: [M+H]⁺=677 (calc=677) (MultiModo+)

Paso (d) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-((4-(2-hidroxi)etil)-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

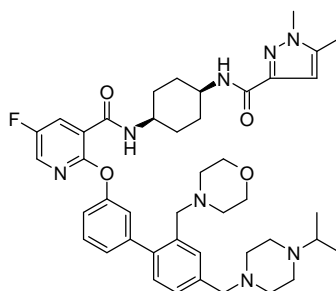
35 A una solución de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-((4-(2-hidroxi)etil)-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (150 mg, 0.22 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fueron añadidos 5,7-dimetilácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (42.4 mg, 0.22 mmol) y trietilamina (0.309 mL, 2.22 mmol). A esta mezcla fue luego añadido anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico, solución 1.57M en THF (0.148 mL, 0.23 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 10 minutos. La mezcla fue diluida con DCM y luego lavada con NaHCO₃ saturado(ac), secada (MgSO₄) y evaporada para dar a el producto crudo. Este fue purificado usando cromatografía preparativa de fase inversa (eluyente = NH₃(ac)/metanol), las fracciones apropiadas fueron combinadas y evaporadas para dar un aceite. Después de la trituración con mezclas de DCM/hexano esto dio un sólido el cual fue secado toda la noche a 40°C al vacío para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 43 mg

40 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 6.91 – 6.87 (m, 2H), 4.18 – 4.13 (m, 1H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 3.62 – 3.56 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 2.79 – 2.73 (m, 4H), 2.69 – 2.62 (m, 9H), 2.54 (s, 3H), 2.46 – 2.43 (m, 4H), 2.41 – 2.38 (m, 4H), 1.94 – 1.72 (m, 10H).

45 MS: [M+H]⁺=850 (calc=850) (MultiModo+)

Ejemplo 183

N-((1s,4s)-4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida



5 **Paso (a) tert-Butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato**

Una solución agitada de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (200 mg, 0.32 mmol), 1-isopropilpiperazina (81 mg, 0.63 mmol) y ácido acético (0.018 mL, 0.32 mmol) en diclorometano (6 mL) fue tratada con triacetoxiborohidruro de sodio (134 mg, 0.63 mmol) y agitada toda la noche. La mezcla fue diluida con diclorometano, lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso seguido por salmuera, fue secada (Na_2SO_4) y evaporada para dar el compuesto del subtítulo como un aceite vítreo amarillo pálido. Rendimiento: 0.208 g

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=745$ (calc=745) (APCI)+ve

Paso (b) N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

15 Una solución agitada de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (208 mg, 0.28 mmol) en diclorometano (2 mL) fue tratada con HCl 4M en dioxano (4 mL, 16.00 mmol) y agitada durante 1h. La mezcla fue evaporada para dar el hidrocloreto del compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.271 g

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=645$ (calc=645) (MultiModo+)

20 **Paso (c) N-((1s,4s)-4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-5-fluoro-2-(4'-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida**

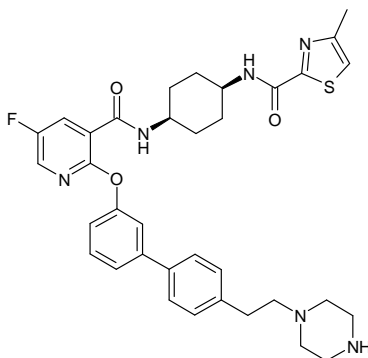
25 Una solución agitada de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida hidrocloreto (221 mg, 0.28 mmol), ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (39.2 mg, 0.28 mmol) y DIPEA (0.342 mL, 1.96 mmol) en DMF (10 mL) fue tratada con HATU (112 mg, 0.29 mmol) y agitada toda la noche. La solución fue evaporada para eliminar la mayor parte del DMF y el residuo fue tomado en diclorometano, fue lavado con agua (3x), secado (Na_2SO_4) y evaporado. El residuo fue purificado por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Sunfire™, usando un gradiente de metanol en solución de TFA acuoso 0.1% como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 110 mg

30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.18 – 9.97 (m, 1H), 9.44 – 9.23 (m, 1H), 8.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.04 – 8.00 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.36 – 3.59 (m, 20H), 3.51 – 3.38 (m, 2H), 3.21 – 2.94 (m, 4H), 2.82 – 2.64 (m, 1H), 2.52 – 2.38 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.84 – 1.60 (m, 8H), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=767$ (calc=767) (MultiModo+)

Ejemplo 184

35 **N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(2-(piperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4-metiltiazol-2-carboxamida**



Paso (a) Bencil 4-(2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(4-metiltiazol-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperazina-1-carboxilato

5 Ácido 4-metiltiazol-2-carboxílico (0.041 g, 0.28 mmol) fue disuelto en acetonitrilo (1 mL) luego DIPEA (0.066 mL, 0.38 mmol) y HATU (HATU) (0.108 g, 0.28 mmol) fueron añadidos y la mezcla fue agitada durante 20 minutos. Esto fue luego añadido a una solución agitada de bencil 4-(2-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperazina-1-carboxilato (0.123 g, 0.19 mmol) en acetonitrilo (1.000 mL). La mezcla de reacción fue agitada toda la noche y luego diluida con EtOAc y lavada con agua y salmuera saturada. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada para proporcionar el compuesto del subtítulo. Rendimiento: 0.147 g

MS: $[M+H]^+ = 777$ (calc=777) (MultiModo+)

Paso (b) N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-(2-(piperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4-metiltiazol-2-carboxamida

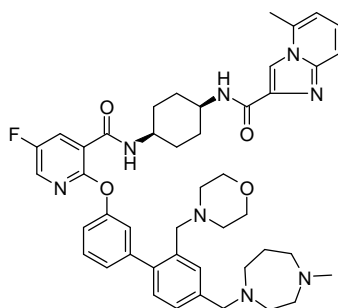
15 Ácido bromhídrico (33% en ácido acético) (1 mL, 5.79 mmol) fue añadido lentamente a una solución de bencil 4-(2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(4-metiltiazol-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil)piperazina-1-carboxilato (0.147 g, 0.19 mmol) en diclorometano (1 mL). Después de agitar durante 1 h a TA, la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (10 mL) y neutralizada por la adición de solución de hidrógeno carbonato de sodio saturado. Las capas fueron separadas y la capa acuosa extraída con diclorometano adicional. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua y salmuera saturada, y evaporada. A una solución del residuo en ácido acético (1.2 mL) fue añadido Pd/C (0.020 g, 0.19 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a TA bajo hidrógeno 4 bar durante 24 h luego filtrada y el filtrado concentrado para dar el producto crudo. Este fue purificado por HPLC preparativa en una columna Fenomenex Gemini usando un gradiente 75-05% de TFA acuoso 0.2% en metanol como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron evaporadas hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 7 mg

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.1, 4.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.48 – 7.46 (m, 2H), 7.42 – 7.40 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 4.17 – 4.09 (m, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.34 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 3.09 – 3.03 (m, 4H), 2.99 – 2.89 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.91 – 1.68 (m, 8H).

MS: $[M+H]^+ = 643$ (calc=643) (MultiModo+)

30 **Ejemplo 185**

N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida



Paso (a) tert-Butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato

5 Una solución agitada de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-formil-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (200 mg, 0.32 mmol), 1-metil-1,4-diazepano (72.2 mg, 0.63 mmol) y ácido acético (0.018 mL, 0.32 mmol) en diclorometano (6 mL) fue tratada con triacetoxiborohidruro de sodio (134 mg, 0.63 mmol) y agitada toda la noche. La mezcla fue diluida con diclorometano, lavada con solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso seguido por salmuera, fue secada (Na_2SO_4) y evaporada para dar el compuesto del subtítulo como una espuma blanca. Rendimiento: 0.228 g

10 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=731$ (calc=731) (APCI)+ve

Paso (b) N-((1s,4s)-4-Aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida

15 Una solución agitada de tert-butil (1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexilcarbamato (228 mg, 0.31 mmol) en diclorometano (2 mL) fue tratada con HCl 4M en dioxano (4 mL, 131.65 mmol) y agitada durante 1h. La mezcla fue evaporada para dar el hidrocloreuro del compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0.341 g

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=631$ (calc=631) (APCI)+ve

Paso (c) N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

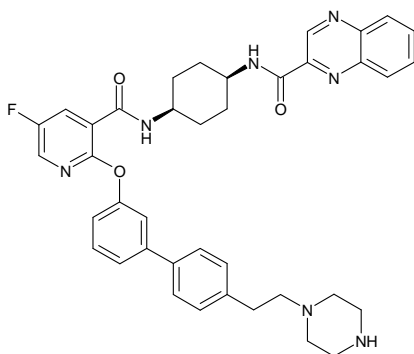
20 Una solución agitada de N-((1s,4s)-4-aminociclohexil)-5-fluoro-2-(4'-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida (241 mg, 0.31 mmol), ácido 5-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (54.6 mg, 0.31 mmol) y DIPEA (0.379 mL, 2.17 mmol) en DMF (10 mL) fue tratada con HATU (124 mg, 0.33 mmol) y agitada toda la noche. La solución fue evaporada para eliminar la mayor parte del DMF y el residuo fue tomado en diclorometano, fue lavado con agua (3x), secado (Na_2SO_4) y evaporado. El residuo fue purificado por HPLC preparativa de fase inversa en una columna Sunfire™, usando un gradiente de metanol en solución de TFA acuoso 0.1% como eluyente para dar el compuesto del título como un polvo blanco. Rendimiento: 0.150 g

30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 – 8.38 (m, 2H), 8.27 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.42 – 2.70 (m, 22H), 2.84 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.12 – 2.02 (m, 2H), 1.84 – 1.67 (m, 8H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=789$ (calc=789) (MultiModo+)

Ejemplo 186

N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(2-(piperazin-1-il)etil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)quinoxalina-2-carboxamida



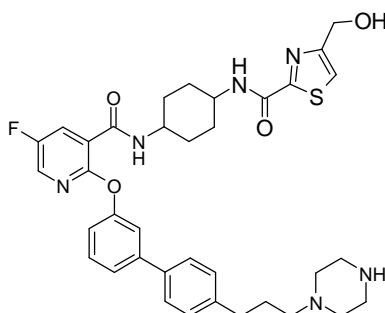
En un tubo de microondas fue cargado 2-(3'-(5-fluoro-3-((1s,4s)-4-(quinoxalina-2-carboxamido)ciclohexilcarbamoil)piridin-2-iloxi)bifenil-4-il)etil metanosulfonato (120 mg, 0.18 mmol), tert-butil 1-piperazinacarboxilato (98 mg, 0.53 mmol) y acetonitrilo (1 mL). La reacción fue calentada hasta 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta secarse antes de ser disuelta en DCM (3 mL). A esto fue añadido TFA (3.67 mL, 47.91 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada toda la noche. El producto crudo fue purificado por HPLC para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 56 mg

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.37 (s, 1H), 8.16 – 8.03 (m, 3H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.94 – 7.80 (m, 2H), 7.51 – 7.37 (m, 5H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 4.22 – 4.10 (m, 1H), 4.08 – 3.94 (m, 1H), 3.61 – 3.42 (m, 8H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 3.01 – 2.90 (m, 2H), 2.04 – 1.69 (m, 8H).

MS: [M+H]⁺=674 (calc=674) (MultiModo+)

Ejemplo 187

N-((1s,4s)-4-(5-Fluoro-2-(4'-(3-(piperazin-1-il)propil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxamida



HATU (0.093 g, 0.24 mmol) fue añadido a una solución de tert-butil 4-(3-(3'-(3-((1s,4s)-4-aminociclohexilcarbamoil)-5-fluoropiridin-2-iloxi)bifenil-4-il)propil)piperazina-1-carboxilato (0.14 g, 0.22 mmol), ácido 4-(hidroximetil)tiazol-2-carboxílico (0.039 g, 0.24 mmol) y DIPEA (0.194 mL, 1.11 mmol) en DMF (5 mL) y la solución fue agitada a TA durante 20 h. La mezcla fue apagada con agua, extraída con EtOAc (50 mL), lavada con agua y salmuera, secada (Na₂SO₄), filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue disuelto en DCM (10 mL), HCl 4M/dioxano (5 mL, 20.00 mmol) añadido y agitado durante 2 h. La mezcla fue evaporada al vacío y el residuo purificado dos veces por HPLC de fase inversa con TFA ac/MeCN como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 9 mg

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.45 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.72 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.92 – 1.69 (m, 8H).

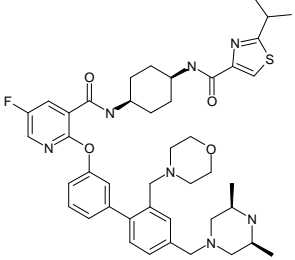
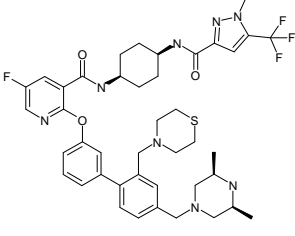
MS: [M+H]⁺=673 (calc=673) (MultiModo+)

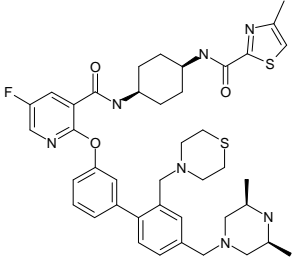
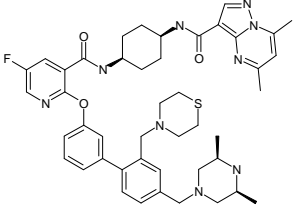
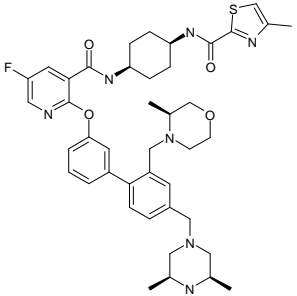
Usando procedimientos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos 122, 169, 170, 175, 178, 179 y 180, los compuestos intermediarios fueron reaccionados con el carboxílico ácido apropiado para dar los compuestos

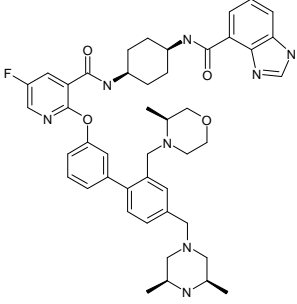
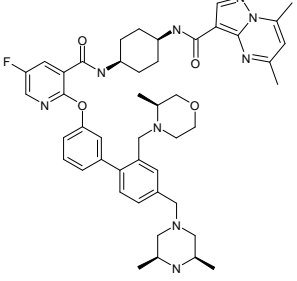
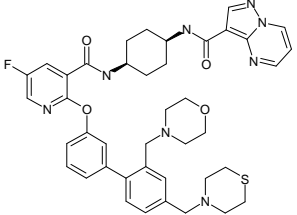
descritos en la Tabla 1.

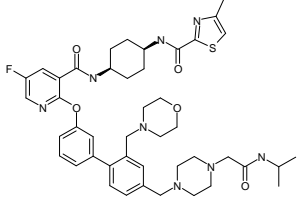
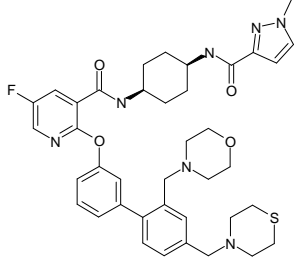
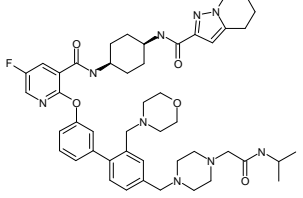
Tabla 1

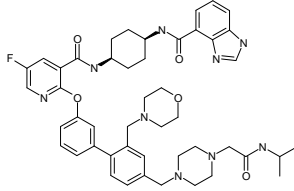
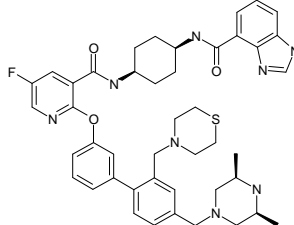
Ej	Nombre del compuesto	Estructura	Datos de la ^1H NMR	MS M+H+
188	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.05 – 8.01 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 – 7.71 (m, 1H), 7.58 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.13 – 4.08 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 3.17 – 3.10 (m, 2H), 2.96 – 2.75 (m, 12H), 2.68 (s, 4H), 2.27 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.89 – 1.70 (m, 8H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).	795
189	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-metilthiazol-4-carboxamida		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 7.72 – 7.70 (m, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.15 – 7.13 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H), 4.01 – 3.93 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.48 – 3.37 (m, 2H), 3.16 – 3.07 (m, 2H), 2.94 – 2.57 (m, 7H), 2.23 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.90 – 1.67 (m, 8H), 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).	772

Ej	Nombre del compuesto	Estructura	Datos de la ^1H NMR	MS M+H+
190	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-2-isopropiltiazol-4-carboxamida		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.04 – 8.01 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 – 7.14 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.85 – 3.61 (m, 4H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 3.25 – 3.18 (m, 4H), 2.96 – 2.78 (m, 2H), 2.39 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.89 – 1.74 (m, 8H), 1.54 – 1.40 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.30 (d, J = 5.4 Hz, 6H).	784
191	2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoro-N-((1s,4s)-4-(1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)nicotinamida		^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.56 – 8.47 (m, 1H), 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.14 – 8.03 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 26.1 Hz, 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.09 – 4.05 (m, 3H), 4.03 – 3.99 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.13 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 8H), 2.24 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.00 – 1.76 (m, 8H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H).	823

Ej	Nombre del compuesto	Estructura	Datos de la ^1H NMR	MS M+H+
192	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ci clohexil)-4-metiltiazol-2-carboxamida		^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 7.8 Hz, 3.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 3.43 – 2.52 (m, 8H), 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.87 – 1.65 (m, 8H), 1.20 (d, J = 6.5 Hz, 6H).	772
193	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ci clohexil)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida		^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8 Hz, 3.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.40 – 3.31 (m, 2H), 3.53 – 2.48 (m, 8H), 3.03 (t, J = 17.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.12 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.90 – 1.68 (m, 8H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 6H).	820
194	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ci clohexil)-4-metiltiazol-2-carboxamida		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 7.95 – 7.92 (m, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 – 7.14 (m, 2H), 4.19 – 4.10 (m, 2H), 4.01 – 3.95 (m, 3H), 3.86 – 3.81 (m, 1H), 3.75 – 3.51 (m, 7H), 3.03 – 2.99 (m, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 5H), 1.89 – 1.59 (m, 8H), 1.31 – 1.25 (m, 6H), 1.04 – 1.00 (m, 3H).	770

Ej	Nombre del compuesto	Estructura	Datos de la ^1H NMR	MS M+H+
195	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.92 – 8.87 (m, 1H), 8.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.7, 3.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.93 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 7.37 – 7.32 (m, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 4.17 – 3.99 (m, 4H), 3.83 – 3.46 (m, 5H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.60 – 2.50 (m, 2H), 1.97 – 1.57 (m, 8H), 1.35 – 1.22 (m, 6H), 1.05 – 1.00 (m, 3H).	789
196	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-((S)-3-metilmorfolino)metil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 – 8.47 (m, 2H), 8.14 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.75 (m, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.30 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 3H), 3.87 – 3.79 (m, 3H), 3.74 – 3.56 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 3H), 3.22 – 3.15 (m, 2H), 3.03 – 2.95 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.05 – 1.60 (m, 8H), 1.38 – 1.20 (m, 6H), 1.06 – 1.01 (m, 3H).	818
197	N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(2'-(morfolinometil)-4'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 7.9, 2.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 3H), 4.41 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 4.16 – 4.06 (m, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 5H), 3.05 – 2.83 (m, 6H), 1.94 – 1.77 (m, 8H).	765

Ej	Nombre del compuesto	Estructura	Datos de la ^1H NMR	MS M+H+
198	N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4-metiltiazol-2-carboxamida		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.16 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 3H), 4.03 – 3.96 (m, 2H), 3.82 – 3.68 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.16 – 3.02 (m, 14H), 2.45 (s, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 8H), 1.15 (d, J = 7.1 Hz, 6H).	827
199	5-fluoro-N-((1s,4s)-4-(1-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)ciclohexil)-2-(2'-(morfolinometil)-4'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamida		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 3H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.44 – 4.41 (m, 4H), 4.14 – 4.07 (m, 1H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 – 3.70 (m, 5H), 3.05 – 2.86 (m, 5H), 1.88 – 1.72 (m, 8H), 1.33 – 1.26 (m, 1H).	728
200	N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina-2-carboxamida		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.0, 3.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 – 7.14 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.12 – 4.05 (m, 5H), 4.03 – 3.94 (m, 2H), 3.84 – 3.63 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.16 – 2.99 (m, 10H), 2.80 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.07 – 2.01 (m, 2H), 1.89 – 1.69 (m, 10H), 1.14 (d, J = 8.3 Hz, 6H).	850

Ej	Nombre del compuesto	Estructura	Datos de la ^1H NMR	MS M+H+
201	N-((1s,4s)-4-(5-fluoro-2-(4'-((4-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)metil)-2'-(morfolinometil)bifenil-3-iloxi)nicotinamido)ciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 4H), 3.98 (quinteto, J = 6.8 Hz, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 5H), 3.43 (s, 2H), 3.09 (d, J = 18.8 Hz, 12H), 1.97 – 1.80 (m, 8H), 1.13 (d, J = 8.7 Hz, 6H).	846
202	N-((1s,4s)-4-(2-(4'-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2'-(tiomorfolinometil)bifenil-3-iloxi)-5-fluoronicotinamido)ciclohexil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.17 – 4.09 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 3.24 – 2.72 (m, 6H), 3.07 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 8H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	791

Ejemplo A

Ensayo Radiométrico de la Fosfodiesterasa Humana B2

5 El ensayo usa Fosfodiesterasa Humana B2 recombinante (PDE4B2) producida en la compañía (PrAZL0163), almacenada a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Este ensayo está basado en la observación de que 5'AMP, el producto de la reacción catalizado por PDE4, se enlaza preferentemente a las perlas SPA de silicato de itrio (Amersham Biosciences, UK) comparado con el sustrato, cAMP. Los compuestos a la concentración apropiada fueron preincubados a $30\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min. con un buffer de ensayo que contiene HEPES 50 mM (pH 7.5), 8.3 mM MgCl_2 , 1.7 mM EGTA, 0.01% (p/v) Brij@35 y 0.1 $\mu\text{g/mL}$ PDE4B2 recombinante. La reacción fue iniciada por la adición de AMP [3H]cíclico para dar una concentración final de 8 nM, y fue detenida 20 min después de la adición del sustrato por la adición de perlas SPA de silicato de itrio que contienen Zn SO_4 18mM. El enlace de AMP [3H]cíclico fue medido usando un Topcount NXT (Packard Bioscience, UK). Los valores pIC50 (presentados en la Tabla 2) fueron determinados usando un ajuste de curva Xlfit3, usando el modelo 205.

10

ES 2 502 527 T3

Tabla 2

Ej	PDE4B2 pIC ₅₀	Ej	PDE4B2 pIC ₅₀
1	9.9	19	11.0
2	10.8	20	10.5
3	8.9	21	10.3
4	7.2	22	10.4
5	8.3	23	9.5
6	8.5	24	10.0
7	8.2	25	8.5
8	9.2	26	9.7
9	10.5	27	9.2
10	10.5	28	10.6
11	10.3	29	10.4
12	10.3	30	10.4
13	10.7	31	9.3
14	10.7	32	9.5
15	10.7	33	9.2
16	10.5	34	10.6
17	8.8	35	9.9
18	10.8	36	10.0
37	9.7	69	9.4
38	10.4	70	10.1
39	10.7	71	10.6
40	9.1	72	10.2
41	10.0	73	10.2
42	10.3	74	10.6
43	9.9	75	10.5
44	10.0	76	10.2

ES 2 502 527 T3

(continuación)

Ej	PDE4B2 pIC ₅₀	Ej	PDE4B2 pIC ₅₀
45	10.8	77	10.2
46	9.9	78	10.1
47	9.1	79	10.5
48	10.2	80	10.4
49	10.6	81	10.5
50	9.5	82	10.7
51	10.0	83	10.6
52	10.3	84	9.8
53	9.4	85	10.2
54	10.2	86	10.5
55	10.0	87	10.6
56	10.6	88	10.5
57	10.2	89	10.1
58	10.2	90	9.7
59	10.1	91	9.6
60	10.3	92	9.9
61	10.7	93	10.0
62	10.6	94	10.2
63	9.9	95	9.7
64	9.9	96	9.7
65	10.4	97	9.9
66	10.5	98	10.0
67	10.0	99	10.1
68	10.6	100	9.8
101	10.2	133	10.3
102	10.4	134	10.2

ES 2 502 527 T3

(continuación)

Ej	PDE4B2 pIC ₅₀	Ej	PDE4B2 pIC ₅₀
103	10.5	135	10.3
104	10.5	136	10.0
105	9.2	137	10.3
106	9.6	138	10.6
107	9.8	139	10.1
108	10.7	140	10.5
109	10.2	141	10.2
110	9.7	142	10.6
111	–	143	10.1
112	10.4	144	10.5
113	10.3	145	10.7
114	9.8	146	10.5
115	9.2	147	10.3
116	10.5	148	10.4
117	10.0	149	10.5
118	10.4	150	10.1
119	10.1	151	10.2
120	10.3	152	10.4
121	10.2	153	10.5
122	10.4	154	10.5
123	10.2	155	10.4
124	10.3	156	9.9
125	10.2	157	10.1
126	10.3	158	10.5
127	10.1	159	10.3
128	9.9	160	11.0

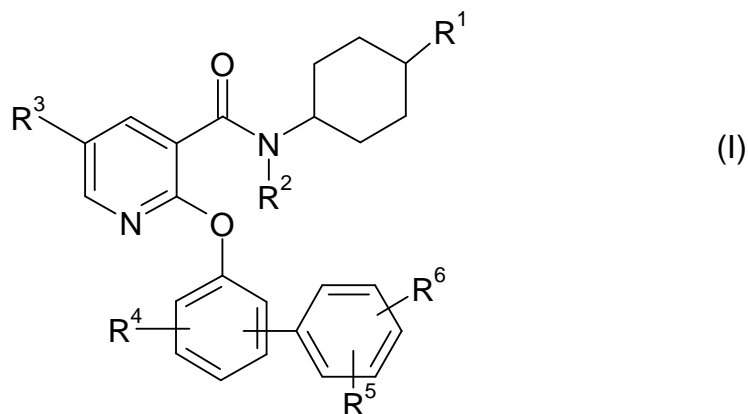
ES 2 502 527 T3

(continuación)

Ej	PDE4B2 pIC ₅₀	Ej	PDE4B2 pIC ₅₀
129	10.5	161	10.9
130	10.5	162	10.4
131	9.9	163	10.4
132	10.4	164	9.9
165	10.2	184	10.4
166	10.4	185	10.7
167	10.3	186	10.4
168	10.3	187	9.7
169	10.7	188	10.7
170	10.3	189	10.8
171	10.1	190	10.4
172	10.2	191	10.7
173	10.4	192	10.7
174	10.0	193	10.6
175	10.7	194	10.5
176	10.3	195	10.7
177	10.3	196	10.6
178	10.4	197	10.7
179	10.3	198	10.6
180	10.8	199	10.7
181	9.6	200	10.6
182	10.4	201	10.8
183	9.7	202	10.9

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



donde:

- 5 R^1 es $NR^7C(O)R^8$, $NR^7S(O)_2R^8$ o NR^9R^{10} ;
 R^2 es hidrógeno o C_{1-6} alquil;
 R^3 es hidrógeno, halógeno, C_{1-4} alquil o C_{1-4} alcoxi;
 R^4 es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, CF_3 , OCF_3 , C_{1-4} alquiltio, $S(O)(C_{1-4}$ alquil), $S(O)_2(C_{1-4}$ alquil), CO_2H o $CO_2(C_{1-4}$ alquil);
- 10 R^5 es metil, etil o propil sustituido por piperidinil, piperazinil, morfolinil, homomorfolinil u homopiperazinil;
 R^6 es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, SH, CF_3 , OCF_3 , $C(O)H$, C_{1-6} alquiltio, $S(O)(C_{1-6}$ alquil), $S(O)_2(C_{1-6}$ alquil), CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $NR^{13}R^{14}$, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H , $NR^{15}R^{16}$, $NHC(O)O(C_{1-6}$ alquil), $OS(O)_2(C_{1-6}$ alquil) o heterociclil), C_{1-6} alcoxi (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H , $NR^{15}R^{16}$ o heterociclil), C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por halógeno, OH, CO_2H , $NR^{15}R^{16}$ o heterociclil) o heterociclil;
- 15 R^7 es hidrógeno o C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por $NR^{26}R^{27}$);
 R^8 es C_{1-6} alquil {opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, $NR^{21}R^{22}$, heterociclil {opcionalmente sustituido por oxo, hidroxil, C_{1-6} alquil, $CO_2(C_{1-6}$ alquil), aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heterociclil o $C(O)(C_{1-4}$ alquil)fenil}, aril, heteroaril, C_{3-7} cicloalquil, C_{3-7} cicloalquil(C_{1-4} alquil), CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ alquil), aril(C_{1-4} alcoxi), aril(C_{1-4} alquiltio), $S(O)_2(C_{1-6}$ alquil), $NHC(O)$ heteroaril o $NHC(O)R^{23}$ }, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil {opcionalmente sustituido por hidroxil, $NR^{24}R^{25}$ o C_{1-6} alquil}, heterociclil {opcionalmente sustituido por oxo, hidroxil, C_{1-6} alquil, amino, aril, heteroaril, aril(C_{1-4} alquil), heteroaril(C_{1-4} alquil), heterociclil o $C(O)(C_{1-4}$ alquil)fenil}, aril(C_{1-4} alquil) {sustituido por amino(C_{1-4} alquil)}, aril o heteroaril};
- 20 R^9 es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por aril o heteroaril), aril o heteroaril;
- 25 R^{10} es hidrógeno, C_{1-6} alquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alcoxi, aril, ariloxi, fenil(C_{1-6} alcoxi), heteroaril, C_{3-10} cicloalquil, CO_2H , $CO_2(C_{1-6}$ alquil), $NHC(O)O(C_{1-6}$ alquil) o $NHC(O)R^{23}$ }, C_{1-6} alcoxi, C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxil, C_{1-6} alquil, fenil, fenil(C_{1-6} alquil), heteroaril o heteroaril(C_{1-6} alquil)), heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-6} alquil, $C(O)NH_2$ o fenil(C_{1-6} alquil)), aril o heteroaril;
- R^{21} y R^{22} son, independientemente, hidrógeno, C_{1-6} alquil o fenil(C_{1-4} alquil);
- 30 R^{23} es C_{1-6} alquil o fenil;
- las mitades fenil, aril y heteroaril precedentes de R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{23} , R^{21} y R^{22} son, independientemente,

opcionalmente sustituidas por: halógeno, ciano, nitro, CF₃, hidroxilo, S(O)_qR²⁶, OC(O)NR²⁷R²⁸, NR²⁹R³⁰, NR³¹C(O)R³², NR³³C(O)NR³⁴R³⁵, S(O)₂NR³⁶R³⁷, NR³⁸S(O)₂R³⁹, C(O)NR⁴⁰R⁴¹, C(O)R⁴², CO₂R⁴³, NR⁴⁴CO₂R⁴⁵, OC(O)(C₁₋₆ alquil), C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ haloalquil, C₁₋₆ alcoxi(C₁₋₆)alquil, amino(C₁₋₄ alquil), di(C₁₋₆)alquilamino(C₁₋₆)alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxil(C₁₋₆ alcoxi), heterociclicil(C₁₋₆ alcoxi), C₁₋₆ alcoxi(C₁₋₆)alcoxi, amino(C₁₋₄ alcoxi), C₁₋₄ alquilamino(C₁₋₄ alcoxi) (este opcionalmente sustituido por fenil), di(C₁₋₄ alquil)amino(C₁₋₄ alcoxi), C₁₋₆ alquiltio, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquiniil, C₃₋₁₀ cicloalquil (este opcionalmente sustituido por C₁₋₄ alquil u oxo), metilenodioxi, difluorometilenodioxi, heterociclicil, heterociclicil(C₁₋₄ alquil), fenil, fenil(C₁₋₄)alquil, fenoxi, feniltio, fenil(C₁₋₄)alcoxi, heteroaril, heteroaril(C₁₋₄)alquil, heteroariloxi o heteroaril(C₁₋₄)alcoxi; donde cualquiera de las mitades fenil y heteroaril inmediatamente precedentes son opcionalmente sustituidas con halógeno, hidroxilo, nitro, S(O)_r(C₁₋₄ alquil), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alquil), S(O)₂N(C₁₋₄ alquil)₂, ciano, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcoxi, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alquil), C(O)N(C₁₋₄ alquil)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alquil), NHC(O)(C₁₋₄ alquil), NH(O)₂(C₁₋₄ alquil), C(O)(C₁₋₄ alquil), CF₃ u OCF₃;

q y r son, independientemente, 0, 1 ó 2;

a menos que se declare lo contrario el heterociclicil es opcionalmente sustituido por OH, C₁₋₆ alquil, C₃₋₇ cicloalquil, NR⁴⁶R⁴⁷, (C₁₋₆ alquil)OH o (C₁₋₆ alquil)NR⁴⁸R⁴⁹, NR⁵⁰CO₂(C₁₋₆ alquil), CO₂(C₁₋₆ alquil), C(O)(C₁₋₆ alquil), C(O)heterociclicil, heteroaril, (C₁₋₆ alquil)C(O)NR⁵¹R⁵², (C₁₋₆ alquil)C(O)NR⁵³R⁵⁴, (C₁₋₆ alquil)C(O)heterociclicil o heterociclicil;

R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴ y R⁴⁵ son, independientemente, C₁₋₆ alquil {opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo o C₁₋₆ alcoxi}, CH₂(C₂₋₆ alquenil), fenil {este opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(C₁₋₄ alquil), N(C₁₋₄ alquil)₂, S(O)₂(C₁₋₄ alquil), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alquil), S(O)₂N(C₁₋₄ alquil)₂, ciano, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcoxi, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alquil), C(O)N(C₁₋₄ alquil)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alquil), NHC(O)(C₁₋₄ alquil), NH(O)₂(C₁₋₄ alquil), C(O)(C₁₋₄ alquil), CF₃ u OCF₃} o heteroaril {este opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxilo, nitro, NH₂, NH(C₁₋₄ alquil), N(C₁₋₄ alquil)₂, S(O)₂(C₁₋₄ alquil), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alquil), S(O)₂N(C₁₋₄ alquil)₂, ciano, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcoxi, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alquil), C(O)N(C₁₋₄ alquil)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alquil), NHC(O)(C₁₋₄ alquil), NH(O)₂(C₁₋₄ alquil), C(O)(C₁₋₄ alquil), CF₃ u OCF₃};

R²⁷, R²⁸, R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴ y R⁴⁵ también pueden ser hidrógeno;

R¹², R¹⁴, R¹⁵, R²⁵, R⁴⁷ y R⁴⁹ son, independientemente, hidrógeno, C₁₋₆ alquil (opcionalmente sustituido por hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquiltio, C₃₋₇ cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxilo) o NR⁵⁵R⁵⁶), C₃₋₇ cicloalquil (opcionalmente sustituido por hidroxilo(C₁₋₆ alquil)) o heterociclicil (opcionalmente sustituido por C₁₋₆ alquil);

R¹¹, R¹³, R¹⁶, R²⁴, R²⁶, R²⁷, R⁴⁶, R⁴⁸, R⁵⁰, R⁵¹, R⁵², R⁵³, R⁵⁴, R⁵⁵ y R⁵⁶ son, independientemente, hidrógeno o C₁₋₆ alquil;

o un N-óxido de este; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un compuesto de la fórmula (I) como es reivindicado en la reivindicación 1 donde

R¹ es NR⁷C(O)R⁸.

3. Un compuesto de la fórmula (I) como es reivindicado en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 donde R⁸ es aril o heteroaril opcionalmente sustituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, S(O)_qR²⁶, OC(O)NR²⁷R²⁸, NR²⁹R³⁰, NR³¹C(O)R³², NR³³C(O)NR³⁴R³⁵, S(O)₂NR³⁶R³⁷, NR³⁸S(O)₂R³⁹, C(O)NR⁴⁰R⁴¹, C(O)R⁴², CO₂R⁴³, NR⁴⁴CO₂R⁴⁵, OC(O)(C₁₋₆ alquil), C₁₋₆ alquil, C₁₋₆ hidroxialquil, C₁₋₆ haloalquil, C₁₋₆ alcoxi(C₁₋₆)alquil, amino(C₁₋₄ alquil), di(C₁₋₆)alquilamino(C₁₋₆)alquil, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalcoxi, hidroxil(C₁₋₆ alcoxi), heterociclicil(C₁₋₆ alcoxi), C₁₋₆ alcoxi(C₁₋₆)alcoxi, amino(C₁₋₄ alcoxi), C₁₋₄ alquilamino(C₁₋₄ alcoxi) (este opcionalmente sustituido por fenil), di(C₁₋₄ alquil)amino(C₁₋₄ alcoxi), C₁₋₆ alquiltio, C₂₋₆ alquenil, C₂₋₆ alquiniil, C₃₋₁₀ cicloalquil (este opcionalmente sustituido por C₁₋₄ alquil u oxo), metilenodioxi, difluorometilenodioxi, heterociclicil, heterociclicil(C₁₋₄ alquil), fenil, fenil(C₁₋₄)alquil, fenoxi, feniltio, fenil(C₁₋₄)alcoxi, heteroaril, heteroaril(C₁₋₄)alquil, heteroariloxi o heteroaril(C₁₋₄)alcoxi; donde cualquiera de las mitades fenil y heteroaril inmediatamente precedentes son opcionalmente sustituidas con halógeno, hidroxilo, nitro, S(O)_r(C₁₋₄ alquil), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(C₁₋₄ alquil), S(O)₂N(C₁₋₄ alquil)₂, ciano, C₁₋₄ alquil, C₁₋₄ alcoxi, C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₄ alquil), C(O)N(C₁₋₄ alquil)₂, CO₂H, CO₂(C₁₋₄ alquil), NHC(O)(C₁₋₄ alquil), NH(O)₂(C₁₋₄ alquil), C(O)(C₁₋₄ alquil), CF₃ u OCF₃, o R⁸ es C₃₋₆ cicloalquil sustituido por NR²⁴R²⁵.

4. Un compuesto de la fórmula (I) como es reivindicado en las reivindicaciones 1 a 3 donde R⁶ es hidroxilo o C₁₋₆ alquil opcionalmente sustituido por piperidinil, piperazinil, morfolinil, homomorfolinil u homopiperazinil.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una

sal farmacéuticamente aceptable de este como es reivindicado en las reivindicaciones 1 a 4, y un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

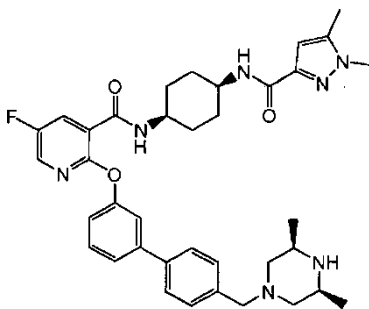
6. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este como es reivindicado en las
5 reivindicaciones 1 a 4, para su uso en terapia.

7. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este como es reivindicado en las reivindicaciones 1 a 4, en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia.

8. Un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un primer ingrediente activo el cual es un compuesto de la fórmula (I) como es reivindicado en las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
10 como se describió aquí anteriormente, y al menos un ingrediente activo adicional seleccionado de :-

- un agonista del adrenoceptor β_2 ,
- un modulador de la función del receptor de la quimoquina,
- un inhibidor de la función de la quinasa,
- un inhibidor de la proteasa,
- 15 • un agonista del receptor glucocorticoide esteroide,
- un agente anticolinérgico, o
- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide.

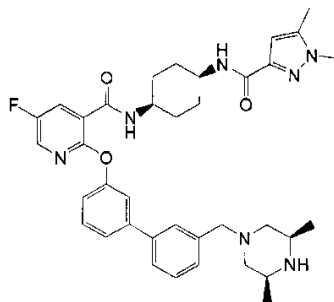
9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, que es:



20

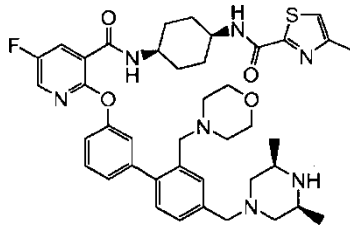
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

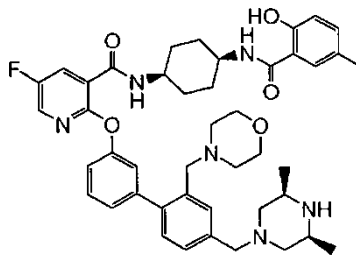
11. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, que es:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

12. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, que es:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.