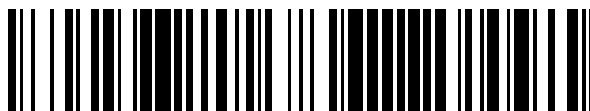


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 667**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	C07D 491/10	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 498/08	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01)	A61K 31/444	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01)	A61K 31/551	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 487/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2013 PCT/IB2013/053769**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.11.2013 WO13171640**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2013 E 13730653 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2858988**

54 Título: **Derivados de benzamida para inhibir la actividad de ABL1, ABL2 y BCR-ABL1**

30 Prioridad:

15.05.2012 US 201261647187 P
15.03.2013 US 201361789145 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2018

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

SPIESER, ERICH ALOIS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 670 667 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 benzamida para inhibir la actividad de ABL1, ABL2 y BCR-ABL1

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad enzimática de tirosina quinasa de la proteína de Abelson (ABL1), la proteína relacionada con Abelson (ABL2) y las proteínas quiméricas relacionadas, en particular BCR-ABL1. La invención proporciona además un proceso para la preparación de los compuestos de la invención, las preparaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y los métodos para utilizar tales compuestos en el tratamiento de cánceres.

Antecedentes de la invención

10 La actividad de tirosina quinasa de la proteína ABL1 de forma normal se regula estrechamente, teniendo la región de tapa *N*-terminal del dominio SH3 una función importante. Un mecanismo regulador implica el resto de glicina-2 de tapa *N*-terminal que está miristoilado y que después interactúa con un sitio de unión de miristato dentro del dominio catalítico SH1. Una indicación de leucemia mieloide crónica (CML) es el cromosoma Filadelfia (Ph), formado mediante la translocalización cromosómica recíproca t(9,22) en una célula madre hematopoyética. Este cromosoma
15 lleva el oncogén BCR-ABL1 que codifica la proteína BCR-ABL1 quimérica, que carece de la tapa *N*-terminal y tiene un dominio de tirosina quinasa constitutivamente activo.

Aunque los fármacos que inhiben la actividad de tirosina quinasa de BCR-ABL1 por medio de un mecanismo competitivo con ATP, tales como Gleevec® / Glivec® (imatinib), Tassigna® (nilotinib) y Sprycel® (dasatinib), son eficaces en el tratamiento de CML, algunos pacientes tienen recurrencia debido al surgimiento de clones resistentes a los fármacos, en donde las mutaciones en el dominio SH1 comprometen la unión del inhibidor. Aunque Tassigna® y Sprycel® mantienen la eficacia hacia muchas formas mutantes de BCR-ABL1 resistentes al Gleevec, la mutación en donde el resto de treonina-315 es reemplazado por una isoleucina (T315I) sigue siendo insensible a los tres fármacos y puede dar como resultado que los pacientes con CML desarrollen resistencia a la terapia. Por lo tanto, la inhibición de las mutaciones de BCR-ABL1, tales como T315I, sigue siendo una necesidad médica insatisfecha.
20 Además de la leucemia mieloide crónica (CML), las proteínas de fusión de BCR-ABL1 son causantes de un porcentaje de leucemias linfocíticas agudas y los fármacos dirigidos a la actividad quinasa de ABL también tienen utilidad en esta indicación.

Los agentes dirigidos al sitio de unión de miristoílo (denominados inhibidores alostéricos) tienen potencial para el tratamiento de los trastornos de BCR-ABL1 (J. Zhang, F. J. Adrian, W. Jahnke, S. W. Cowan-Jacob, A. G. Li, R. E. Jacob4, T. Sim, J. Powers, C. Dierks, F. Sun, G.-R. Guo, Q. Ding, B. Okram, Y. Choi, A. Wojciechowski, X. Deng, G. Liu, G. Fendrich, A. Strauss, N. Vajpai, S. Grzesiek, T. Tuntland, Y. Liu, B. Bursulaya, M. Azam, P. W. Manley, J. R. Engen, G. Q. Daley, M. Warmuth., N. S. Gray. Targeting Bcr-Abl by combining allosteric with ATP-binding-site inhibitors. Nature 2010; 463: 501-6). Para prevenir el surgimiento de resistencia al fármaco a partir del uso del inhibidor de ATP y/o del inhibidor alostérico, se puede desarrollar un tratamiento de combinación utilizando ambos tipos de inhibidor para el tratamiento de los trastornos relacionados con BCR-ABL1. En particular, existe una necesidad de moléculas pequeñas, o de combinaciones de las mismas, que inhiban la actividad de BCR-ABL1 y de las mutaciones de BCR-ABL1 por medio del sitio de unión de ATP, el sitio de unión de miristoílo, o de una combinación de ambos sitios.
30 35

Además, los compuestos de la invención como inhibidores de la actividad quinasa de ABL1 tienen el potencial para utilizarse como terapias para el tratamiento de carcinomas invasivos metastásicos e infecciones víricas, tales como los virus pox y Ébola.
40

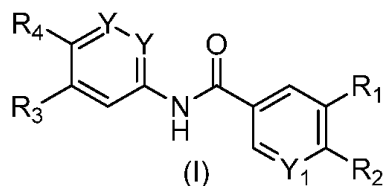
Los compuestos de la presente invención también tienen el potencial para tratar o prevenir las enfermedades o los trastornos asociados a la actividad quinasa anormalmente activada de Abl de tipo silvestre, incluyendo las enfermedades o los trastornos no malignos, tales como las enfermedades del sistema nervioso central (SNC), en particular las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson), las enfermedades de las motoneuronas (esclerosis lateral amiotrófica), distrofias musculares, enfermedades autoinmunes e inflamatorias (diabetes y fibrosis pulmonar), infecciones virales, enfermedades de priones.
45

El documento WO 2004/005281 A1 desvela pirimidinilaminobenzamidas sustituidas como inhibidores de tirosina quinasas.

50 Eck M J y col Current Opinion in Cell Biology, Vol. 2, n.º 1, abril de 2009, páginas 288-295 informa de los inhibidores de BCR-Abl Imatinib, Niotinib y Dasatinib.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I):



en donde:

Y en cada aparición se selecciona independientemente de N y CH;

- 5 R₁ se selecciona de pirimidinilo, piridinilo, fenilo, quinoxalinilo e isoquinolinilo; en donde dicho pirimidinilo, piridinilo, fenilo, quinoxalinilo e isoquinolinilo de R₁ está no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R₆;

- 10 R₂ se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, morfolino, piperazinilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, hexahidropirrolo-[3,4-c]-pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro-[4.4]-nonanilo, 1H-2,3-dihidropirrolo-[3,4-c]-piridinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 2-oxooxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonanilo y -NR_{5a}R_{5b}; en donde dicho pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, morfolino, piperazinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo, hexahidropirrolo-[3,4-c]-pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro-[4.4]-nonanilo, 1H-2,3-dihidropirrolo-[3,4-c]-piridinilo, 2-oxooxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo o 3,7-dioxa-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonanilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R₇;
- 15

R₃ se selecciona de hidrógeno y halo;

R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃;

R_{5a} se selecciona de hidrógeno y metilo;

- 20 R_{5b} se selecciona de alquilo C₁-C₄ y tetrahidro-2H-piran-4-ilo; en donde dicho alquilo de R_{5b} está no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de hidroxilo y dimetil-amino;

R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroxilo-metilo, metoxi-carbonilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo;

- 25 R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroxilo, metilo, metoxi, hidroxilo-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo al que están unidos para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; en donde dicho 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo puede estar opcionalmente sustituido con amino;

Y₁ se selecciona de N y CR₅; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno, metoxi e imidazolilo; en donde dicho imidazolilo está no sustituido o sustituido con metilo;

- 30 Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; e

Y₃ se selecciona de hidrógeno, halo, metilo, difluorometilo y trifluorometilo.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

- 35 Un compuesto de fórmula (I) puede usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en un animal en donde la actividad de BCR-ABL1 contribuya a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

Se desvela un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Definiciones

Los términos generales utilizados anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento, preferentemente tienen, dentro del contexto de esta divulgación, los siguientes significados, a menos que se indique de otra manera, en donde los términos más generales dondequiera que se utilicen, independientemente unos de otros, pueden ser reemplazados por definiciones más específicas o pueden quedarse, definiendo de esta manera las realizaciones más detalladas de la invención:

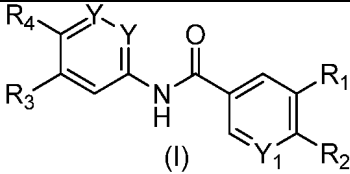
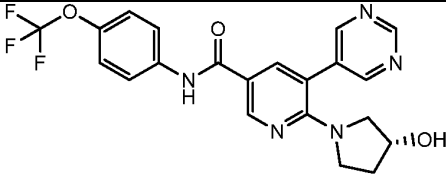
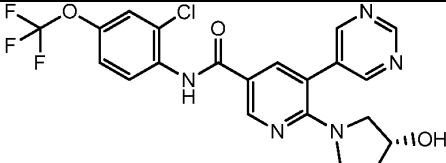
“Alquilo” se refiere a una fracción de hidrocarburo completamente saturado ramificado o no ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se disponga de otra manera, alquilo se refiere a las fracciones de hidrocarburo que tienen de 1 a 7 átomos de carbono (alquilo C₁₋₇), o de 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C₁₋₄). Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares. Un alquilo sustituido es un grupo alquilo que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de los grupos halo, hidroxilo, o alcoxi. Alquilo sustituido por halo y alcoxi sustituido por halo, puede ser ya sea de cadena recta o ramificada, e incluye metoxi, etoxi, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi y similares.

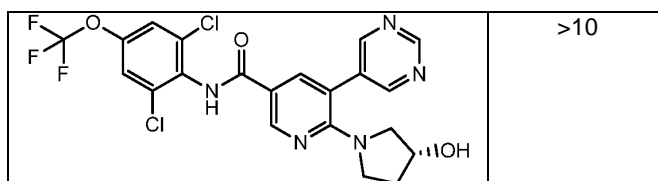
“Ariilo” significa un ensamble de anillo aromático monocíclico o bicíclico condensado que contiene de seis a diez átomos de carbono en el anillo. Por ejemplo, ariilo puede ser fenilo o naftilo, preferentemente fenilo. “Ariileno” significa un radical divalente derivado a partir de un grupo ariilo.

“BCR-ABL1” se refiere a una proteína de fusión creada a partir de los exones *N*-terminales del gen de la región del aglomerado de punto de ruptura (*BCR*) y la parte *C*-terminal mayor (exones 2 a 11) del gen de Abelson (*ABL1*). Las transcripciones de fusión más comunes codifican para una proteína de 210-kDa (p210 BCR-ABL1), aunque algunas transcripciones más raras codifican una proteína de 190-kDa (p190 BCR-ABL1) y una proteína de 230-kDa (p230 BCR-ABL1). Las secuencias de ABL1 de estas proteínas contienen un dominio de tirosina quinasa ABL1 que está estrechamente regulado en la proteína de tipo silvestre, pero que se activa constitutivamente en las proteínas de fusión de BCR-ABL1. Esta tirosina quinasa mal regulada interactúa con múltiples rutas de señalización celular, conduciendo a la transformación y proliferación mal regulada de las células.

“Mutantes de BCR-ABL1” se refiere a las numerosas mutaciones de un solo sitio en BCR-ABL1 incluyendo: Glu255→Lisina, Glu255→Valina, Thr315→Isoleucina, Met244→Val, Phe317→Leu, Leu248→Val, Met343→Thr, Gly250→Ala, Met351→Thr, Gly250→Glu, Glu355→Gly, Gln252→His, Phe358→Ala, Gln252→Arg, Phe359→Val, Tyr253→His, Val379→Ile, Tyr253→Phe, Phe382→Leu, Glu255→Lys, Leu387→Met, Glu255→Val, His396→Pro, Phe311→Ile, His396→Arg, Phe311→Leu, Ser417→Tyr, Thr315→Ile, Glu459→Lys y Phe486→Ser.

Los compuestos de la invención son sensibles a la sustitución sobre el anillo sustituido en R₃ / R₄ en la posición que es *orto* para el punto de unión del grupo NHC(O). Comparar, por ejemplo, los siguientes compuestos de fórmula (I). La CI₅₀ del Ejemplo 35 es de <3 nM comparándose con una sustitución de cloro o metilo con una CI₅₀ de 850 nM y >10 μM, respectivamente:

 <p>(I)</p> <p>Compuestos de fórmula (I)</p>	Calibre ABL1 (64-515) IC ₅₀ [μM]
 <p>Ejemplo 35</p>	0,0012
	0,85



"Halógeno" (o halo) preferentemente representa cloro o fluoro, pero también puede ser bromo o yodo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener diferentes formas isoméricas. Por ejemplo, cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S), o (R,S), preferentemente en la configuración (R) o (S).
 5 Los sustituyentes en un doble enlace, o en especial en un anillo, pueden estar presentes en la forma cis (= Z-) o trans (= E-). Los compuestos, por lo tanto, pueden estar presentes como mezclas de isómeros o preferentemente como los isómeros puros, preferentemente como los diastereómeros puros o los enantiómeros puros.

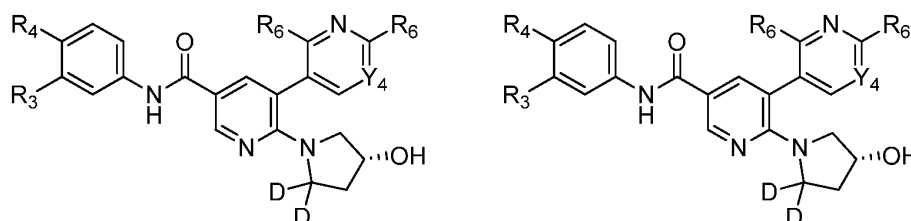
10 Cuando se utiliza la forma plural (por ejemplo, los compuestos, las sales), ésta incluye al singular (por ejemplo, un solo compuesto, una sola sal). "Un compuesto" no excluye que esté presente (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) más de un compuesto de fórmula (I) (o una sal del mismo), representando el "un" meramente el artículo indefinido. "Un", por lo tanto, puede leerse preferentemente como "uno o más" y menos preferentemente de una manera alternativa como "uno".

Siempre que se mencione un compuesto o compuestos de fórmula (I), esto también pretende incluir además los N-óxidos de dichos compuestos y/o los tautómeros de los mismos.

15 La frase "y/o un N-óxido del mismo, un tautómero del mismo y/o una sal (de forma preferente farmacéuticamente aceptable) del mismo" en especial significa que un compuesto de fórmula (I) puede estar presente como tal o en mezcla con su N-óxido, como el tautómero (por ejemplo, debido al tautomerismo ceto-enol, lactama-lactima, amida-ácido imídico, o enamina-imina), o en mezcla (por ejemplo, reacción de equivalencia causada) con su tautómero, o como una sal del compuesto de fórmula (I) y/o cualquiera de estas formas o las mezclas de dos o más de dichas formas.
 20

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Una variación isotópica de un compuesto de la invención, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se define como una en donde al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica habitualmente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y en las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero no se limitan a, los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno y oxígeno tales como ^2H (D o deuterio), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{123}I . Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, por ejemplo, aquellas en donde se incorpora un isótopo radioactivo tal como ^3H o ^{14}C , son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o de sustratos en el tejido. En los ejemplos particulares, se pueden utilizar los isótopos de ^3H y ^{14}C por su facilidad de preparación y capacidad de detección. En otros ejemplos, la sustitución con isótopos, tales como ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica, tal como una mayor vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas pueden prepararse en términos generales mediante los procedimientos convencionales utilizando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.
 25
 30
 35

Por ejemplo, un compuesto de la invención puede incorporar deuterio sobre el anillo de pirrolidinilo como se muestra:

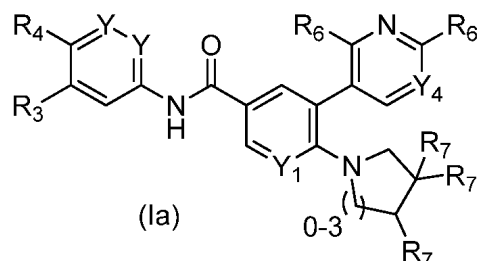


40 Esta forma deuterada es menos susceptible a la transformación metabólica (izquierda, arriba) en comparación con la forma no deuterada (derecha, arriba).

Descripción de las Realizaciones Preferidas

La presente invención se refiere a compuestos capaces de inhibir la actividad de BCR-ABL1 o a los mutantes de BCR-ABL1 a través del sitio de unión de miristoílo alostérico.

En una realización, con respecto a los compuestos de la invención, están los compuestos de fórmula (Ia):



5

en donde:

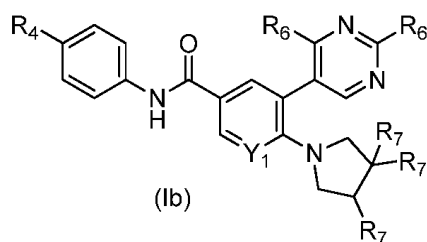
Y se selecciona de N y CH;

R₃ se selecciona de hidrógeno y halo;

10 R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroximetilo, halo, amino, metoxi-carbonilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroximetilo, metilo, metoxi, hidroximetilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; en donde dicho 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo puede estar opcionalmente sustituido con amino; Y₁ se selecciona de N y CR₅; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno, metoxi e imidazolilo; en donde dicho imidazolilo está no sustituido o sustituido con metilo; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; e Y₃ se selecciona de hidrógeno, halo, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; Y₄ se selecciona de CR₆ y N; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

En otra realización están los compuestos de fórmula (Ib):

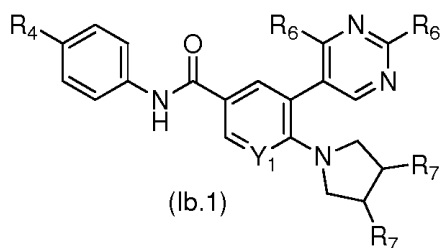


20

en donde: R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroximetilo, halo, amino, metoxi-carbonilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroximetilo, metilo, metoxi, hidroximetilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; en donde dicho 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo puede estar opcionalmente sustituido con amino; Y₁ se selecciona de CH y N; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

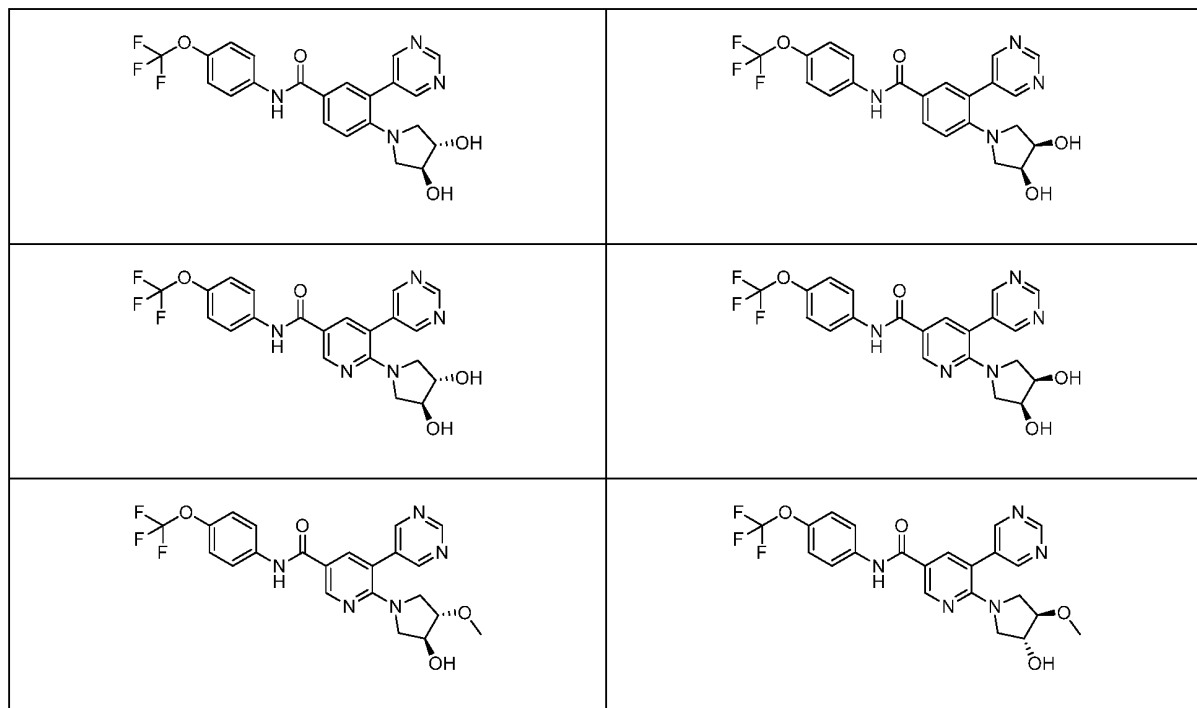
25

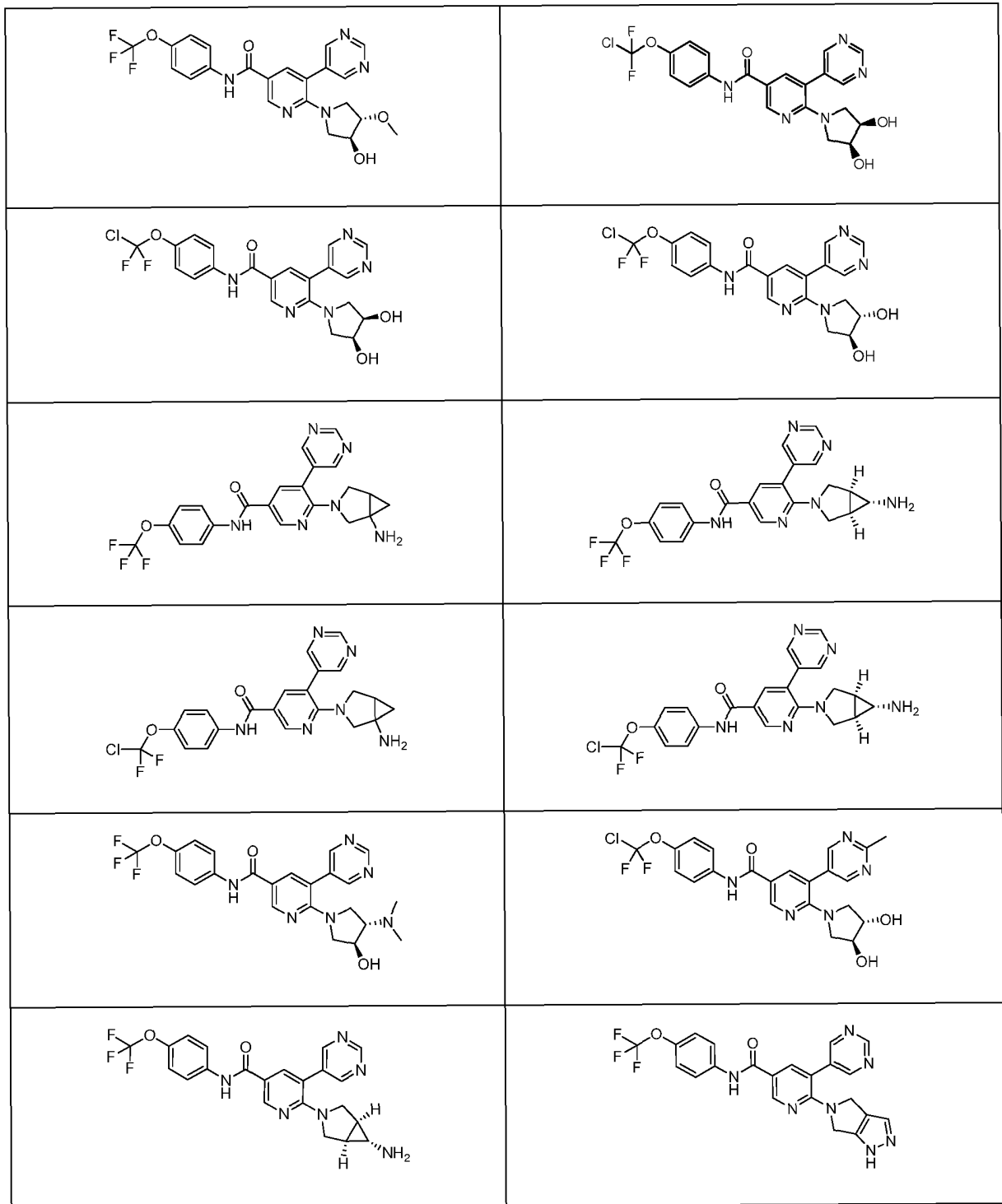
30 En una realización adicional están los compuestos de fórmula (Ib.1):

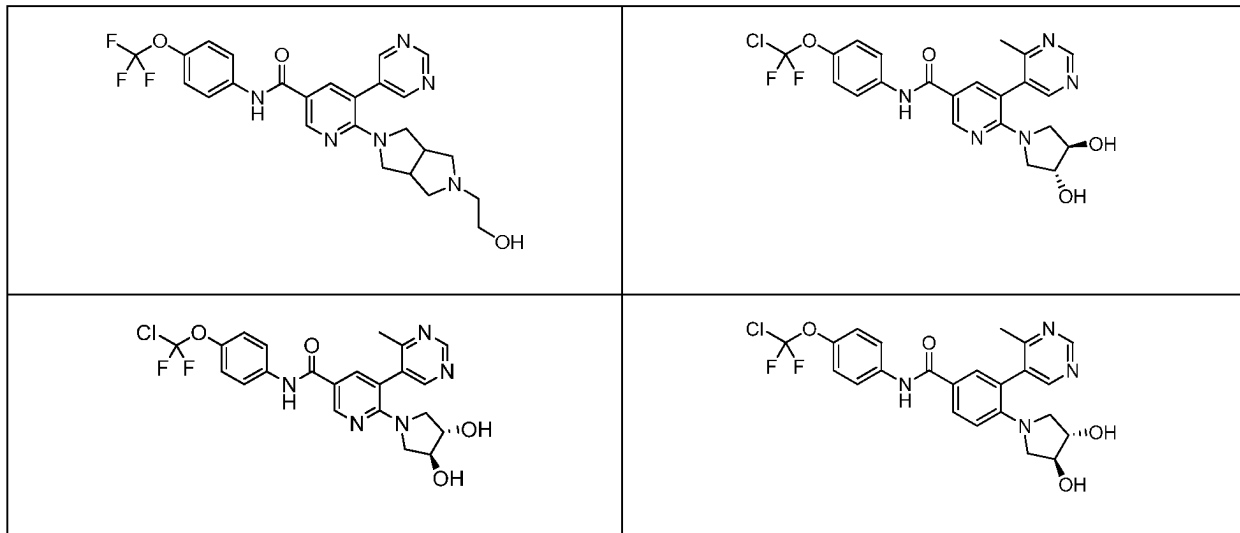


- en donde: R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroximetilo, halo, amino, metoxi-carbonilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroximetilo, metilo, metoxi, hidroximetilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; en donde dicho 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo puede estar opcionalmente sustituido con amino; Y₁ se selecciona de CH y N; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

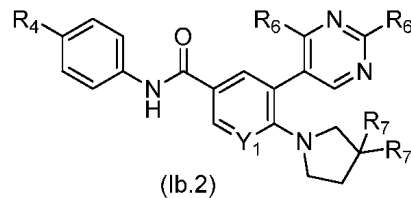
En una realización adicional están los compuestos seleccionados de:





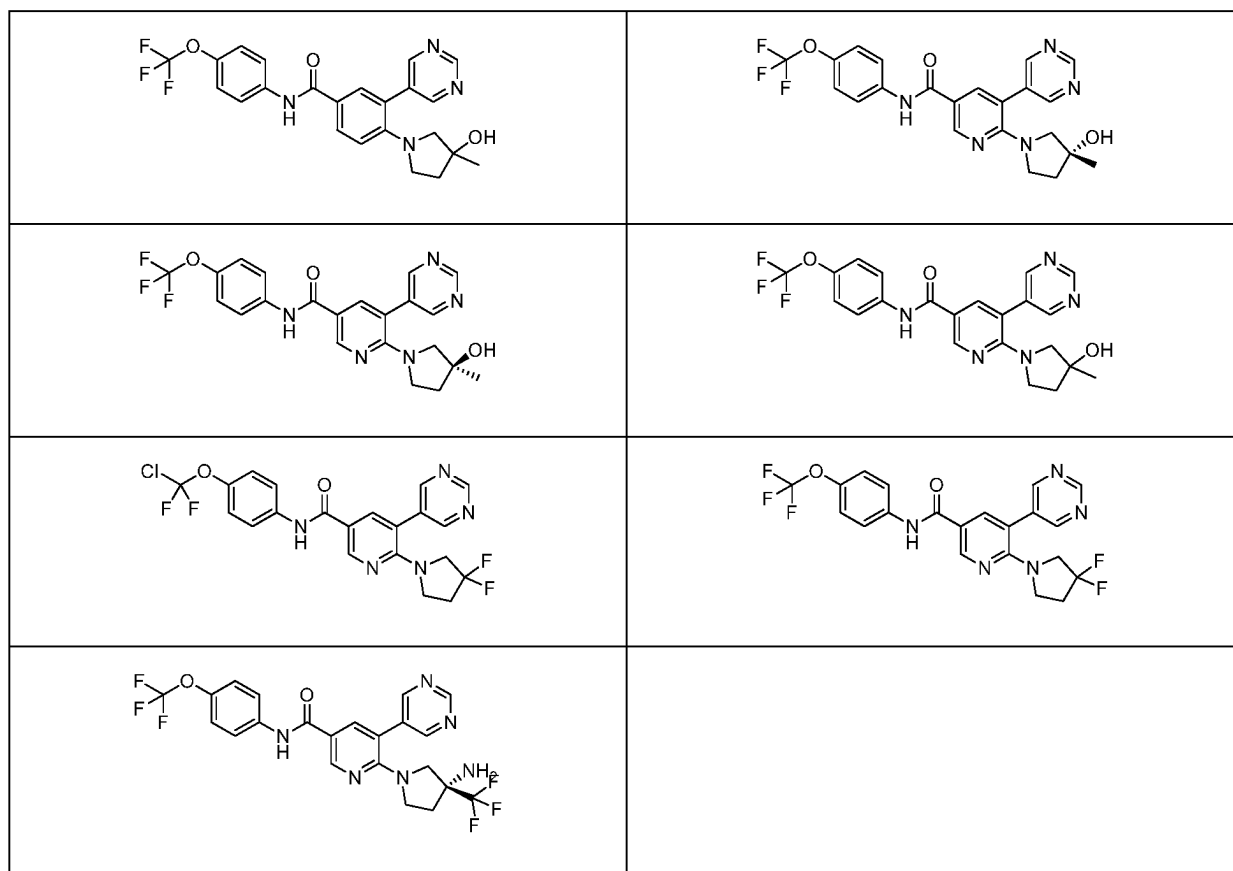


En otra realización, están los compuestos de fórmula (Ib.2):

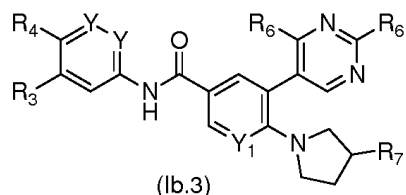


- 5 en donde: R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroximetilo, halo, amino, metoxi-carbonilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroximetilo, metilo, metoxi, hidroximetilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; Y₁ se selecciona de CH y N; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10

En una realización adicional están los compuestos seleccionados de:

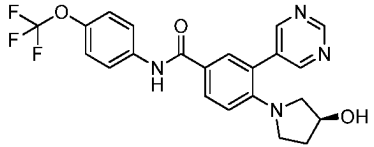
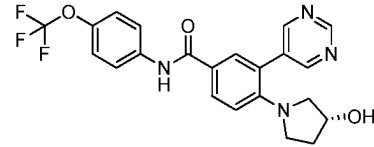
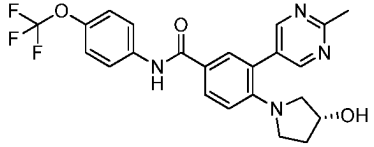
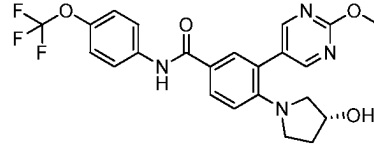
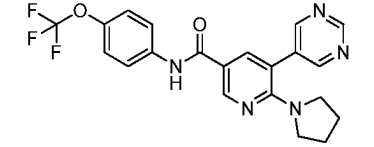
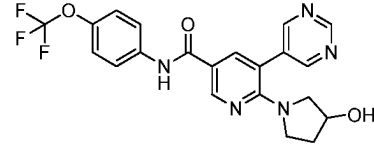
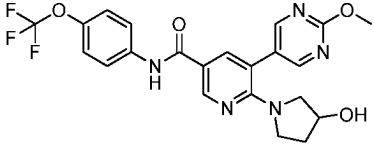
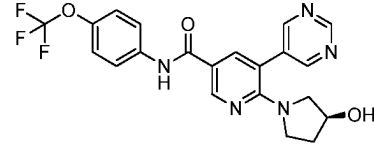
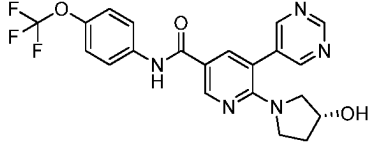
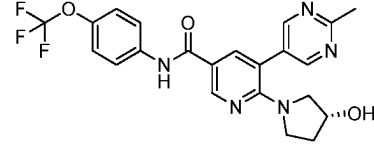
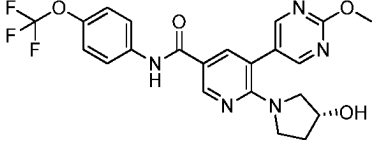
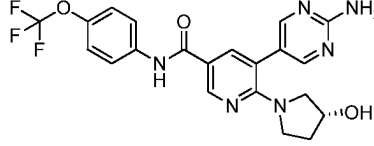


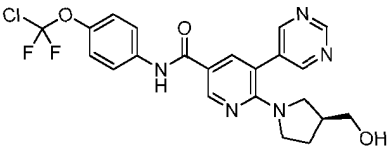
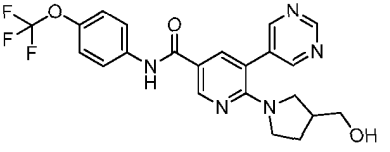
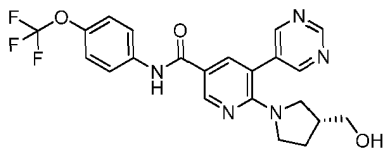
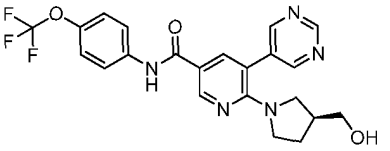
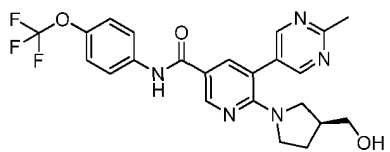
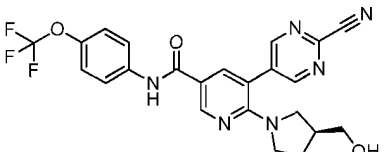
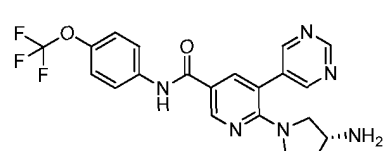
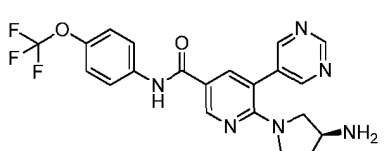
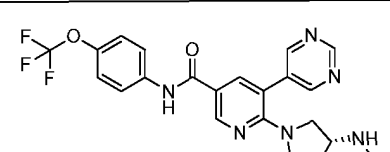
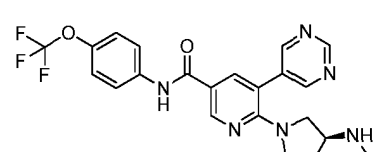
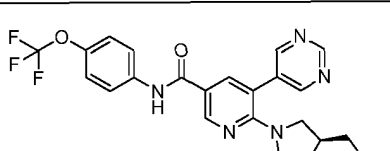
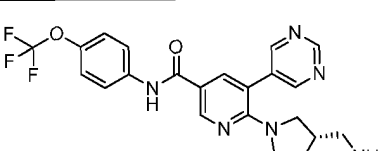
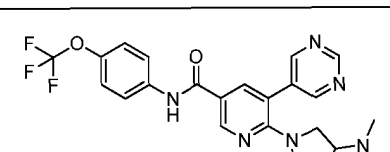
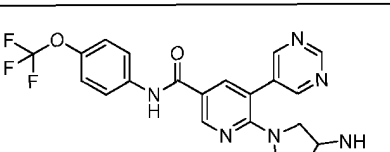
En otra realización están los compuestos de fórmula (Ib.3):

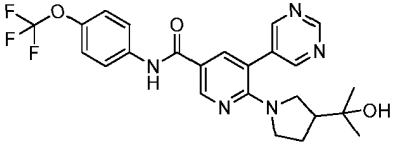
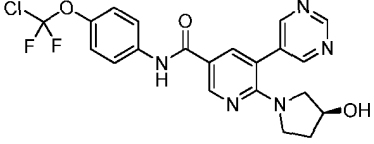
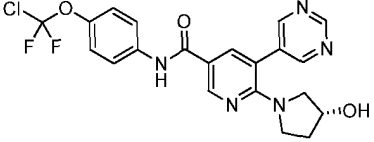
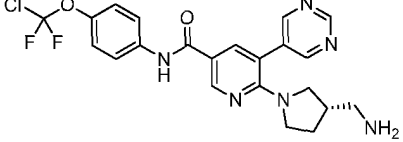
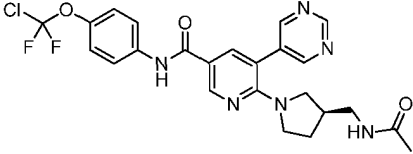
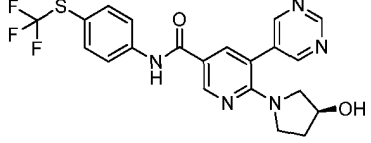
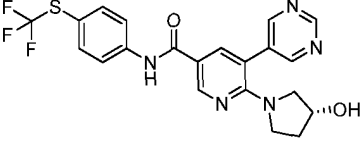
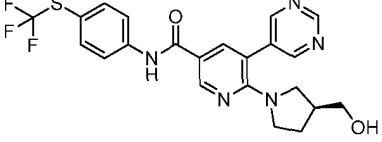
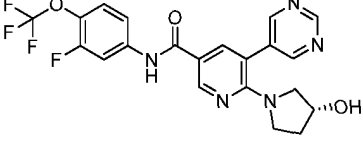
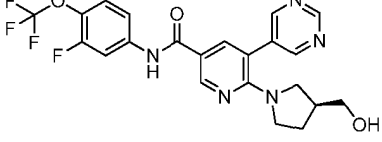
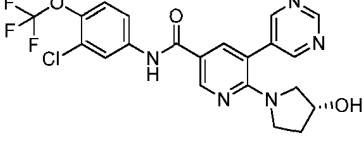
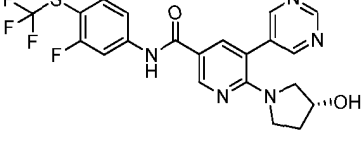
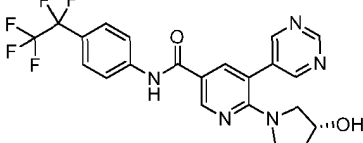
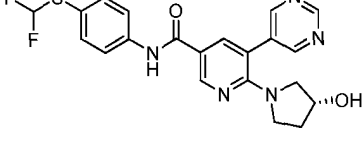


- 5 en donde: Y se selecciona de CH y N; R₃ se selecciona de hidrógeno y halo; R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃;
 R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi-carbonilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroxi-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroxilo, metilo, metoxi, hidroxi-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo y 3-azabicyclo-
 10 [3.1.0]-hexan-3-ilo; Y₁ se selecciona de CH y N; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

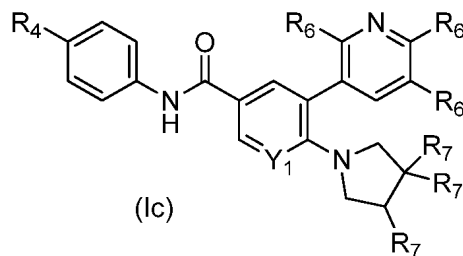
En una realización adicional, están los compuestos seleccionados de:

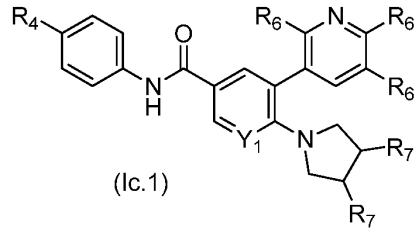
	
	
	
	
	
	
	

En otra realización están los compuestos de fórmula (Ic):



- 5 en donde: R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, metoxi-carbonilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, ciano, trifluorometilo, hidroxi-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroxi, metilo, metoxi, hidroxi-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; Y₁ se selecciona de CH y N; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10

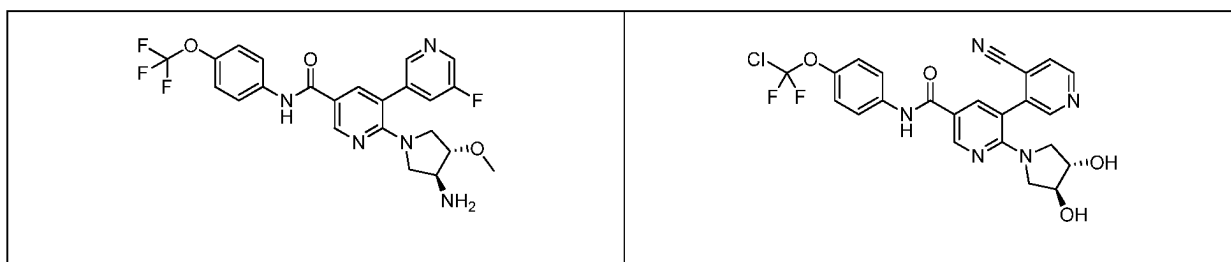
En otra realización están los compuestos de la fórmula (Ic.1):



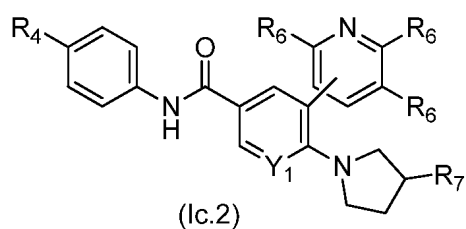
en donde:

- 5 R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, metoxi-carbonilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, ciano, trifluorometilo, hidroximetilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroximetilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo
 10 seleccionado de ciclopropilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; Y₁ se selecciona de CH y N; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, están los compuestos seleccionados de:



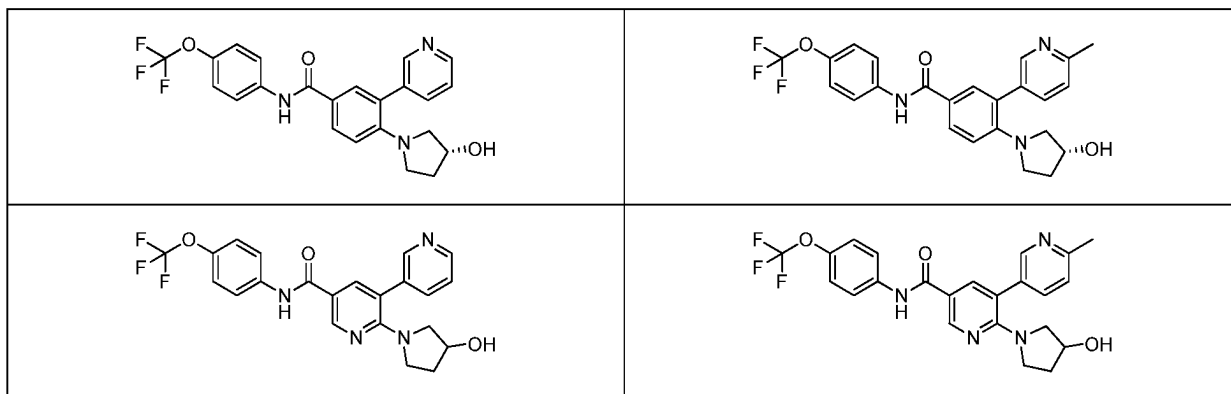
En otra realización están los compuestos de fórmula (Ic.2):



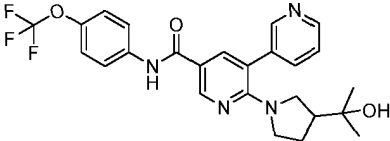
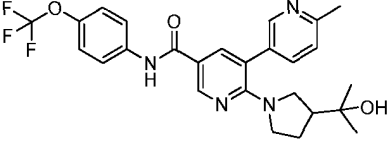
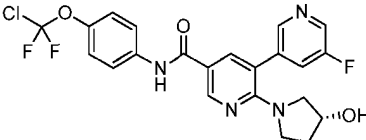
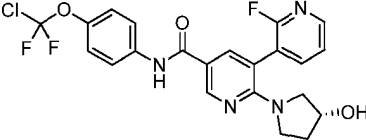
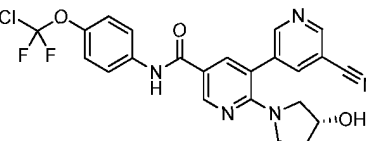
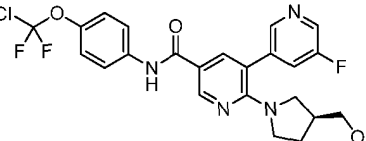
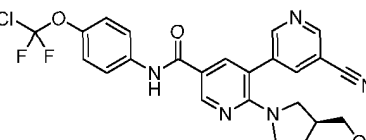
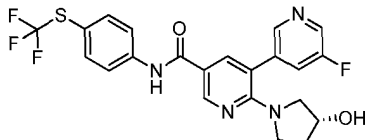
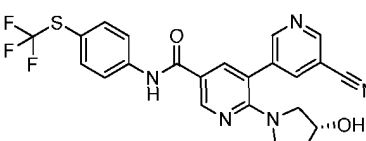
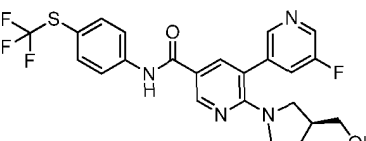
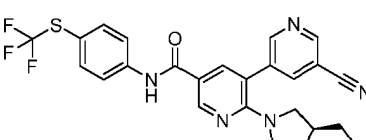
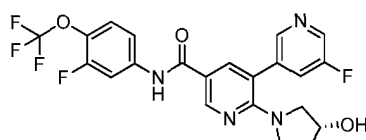
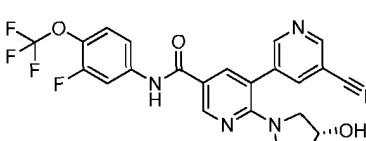
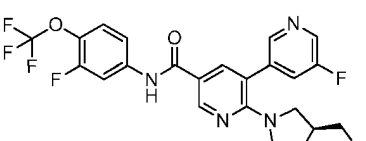
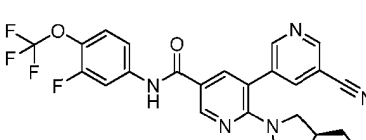
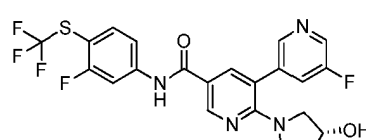
en donde:

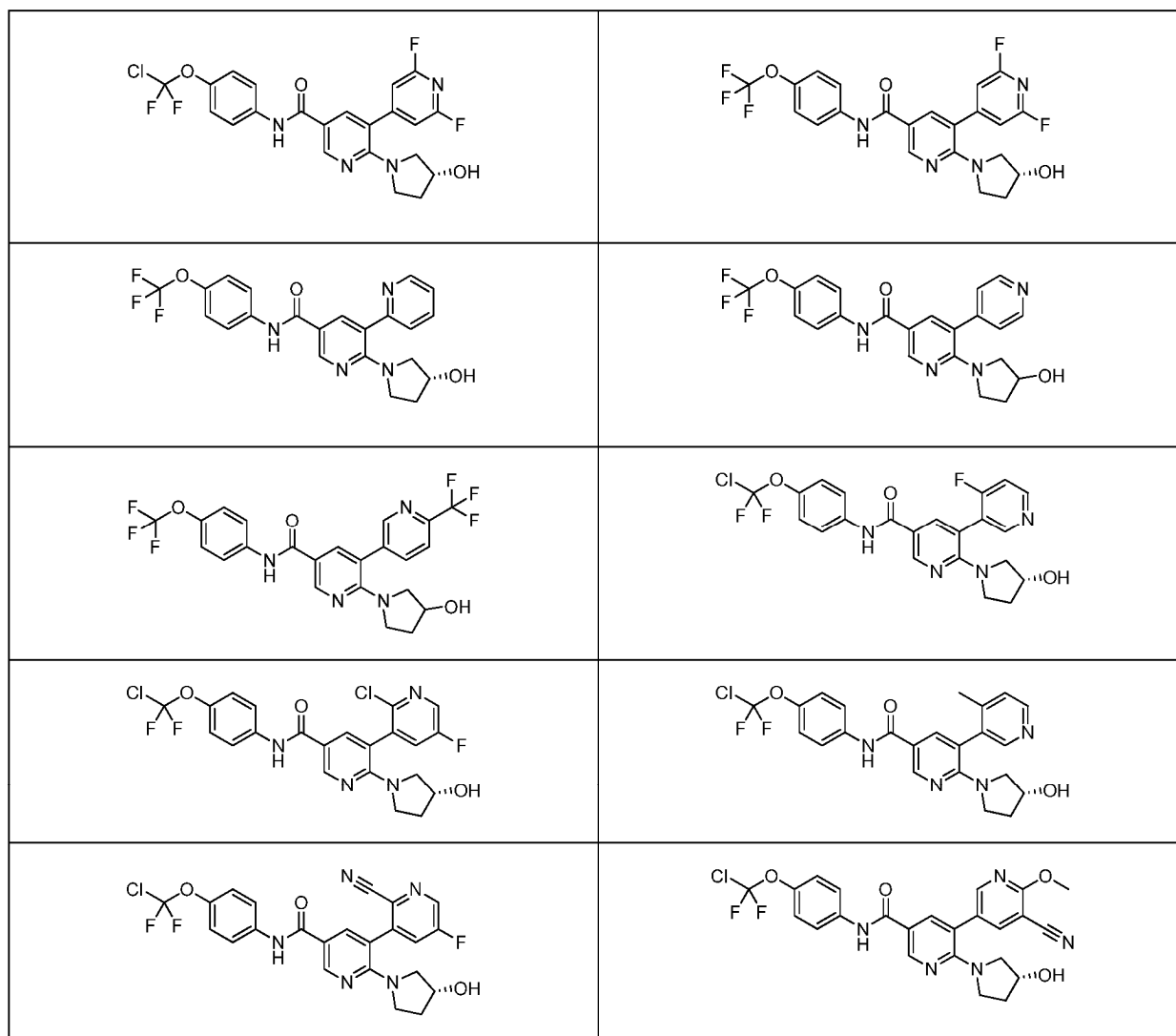
- 5 R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, metoxi-carbonilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, ciano, trifluorometilo, hidroxi-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroxi, metilo, metoxi, hidroxi-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; Y₁ se selecciona de CH y N; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10

En una realización adicional están los compuestos seleccionados de:

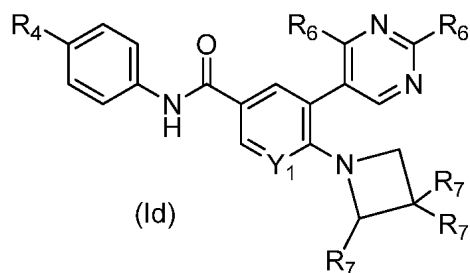


<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>	<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>
<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>	<chem>Nc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>
<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>	<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>
<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>	<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>
<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>	<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>
<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>	<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>
<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>	<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>
<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>	<chem>COc1ccn(C(=O)Nc2ccc(OC(F)(F)F)cc2)c1N3CC[C@H](O)C3</chem>



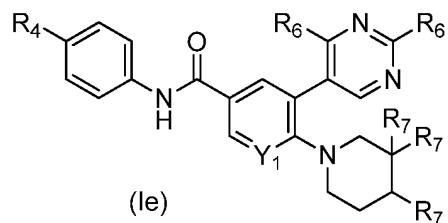
En una realización adicional están los compuestos de la fórmula (Id):



- 5 en donde: R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi-carbonilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroxi-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroxilo, metilo, metoxi, hidroxi-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; Y₁ se selecciona de CH y N; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10

En una realización adicional están los compuestos seleccionados de:

En otra realización están los compuestos de la fórmula (Ie):

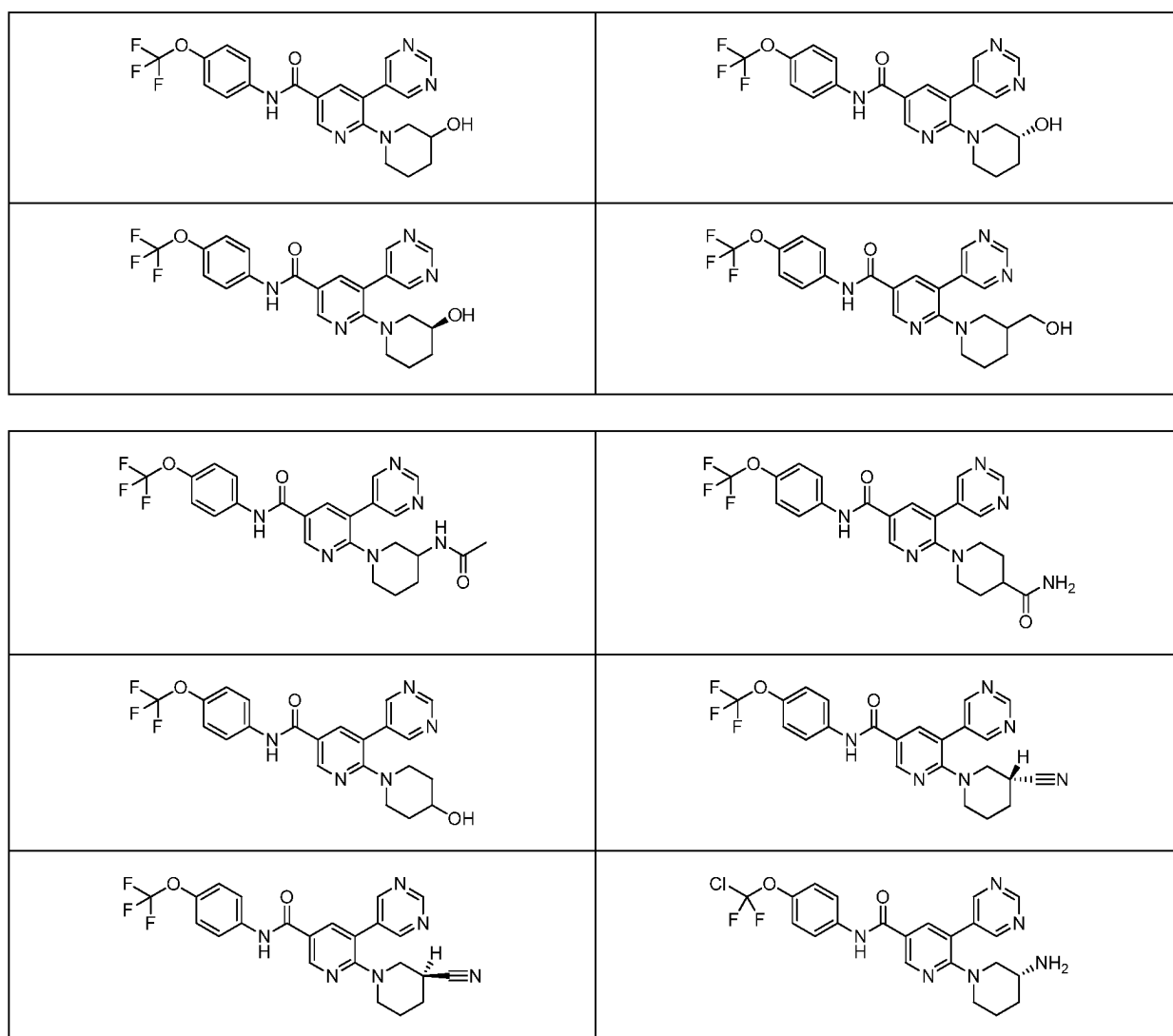


5 en donde:

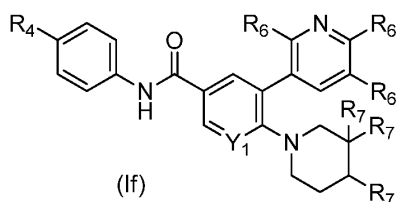
R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, metoxi-carbonilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, ciano, trifluorometilo, hidroxi-metilo, halo, amino, fluoro-etilo,

- 5 etilo y ciclopropilo; R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroxilo, metilo, metoxi, hidroxilo-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; Y₁ se selecciona de CH y N; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; Y₃ se selecciona de hidrógeno, flúoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional están los compuestos seleccionados de:



- 10 En otra realización están los compuestos de la fórmula (If):



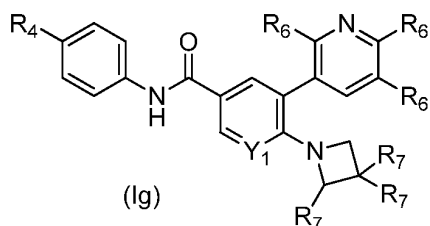
- 15 en donde: R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, metoxi-carbonilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, ciano, trifluorometilo, hidroxilo-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroxilo, metilo, metoxi, hidroxilo-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un

anillo seleccionado de ciclopropilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; Y₁ se selecciona de CH y N; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional están los compuestos seleccionados de:

5

En otra realización están los compuestos de fórmula (Ig):

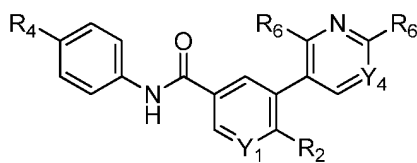


10 en donde: R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, metoxi-carbonilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, ciano, trifluorometilo, hidroxi-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroxi, metilo, metoxi, hidroxi-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; Y₁ se selecciona de CH y N; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15

En una realización adicional están los compuestos seleccionados de:

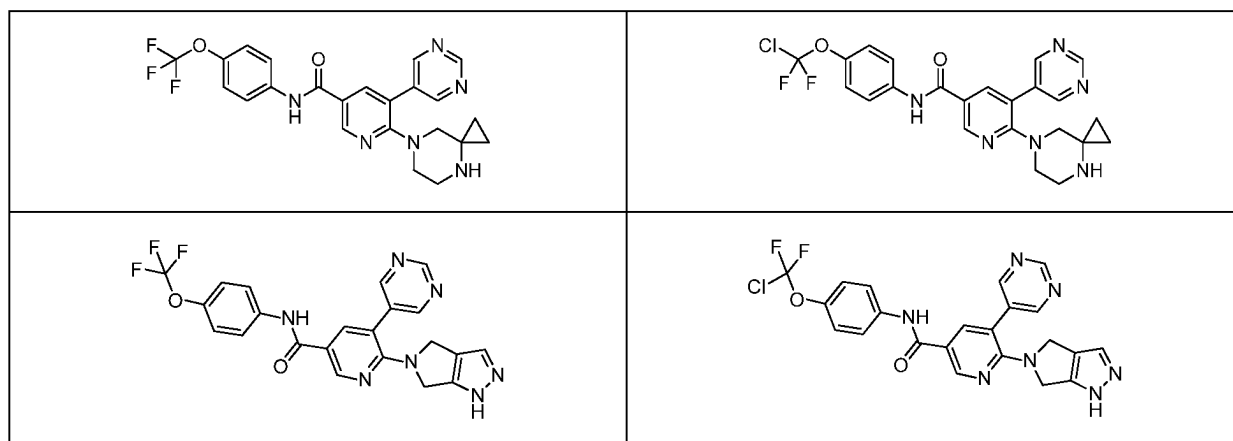
En otra realización están los compuestos de fórmula (Ih):



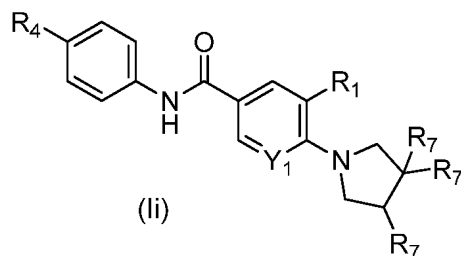
(Ih)

en donde: R₂ se selecciona de morfolino, piperazinilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]-octanilo, hexahidropirrollo-[3,4-c]-
 pirrolilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro-[4.4]-nonanilo, 1H-2,3-dihidropirrollo-[3,4-c]-
 piridinilo, 2-oxooxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, 3,8-
 5 dioxo-10-azabicyclo-[4.3.1]-decanilo, -OR_{5b} y -NR_{5a}R_{5b}; en donde dicho morfolino, piperazinilo, 2-oxa-6-azaespiro-
 [3.4]-octanilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, hexahidropirrollo-[3,4-c]-pirrolilo, 6-oxo-2,7-
 diazaespiro-[4.4]-nonanilo, 1H-2,3-dihidropirrollo-[3,4-c]-piridinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetrahidro-2H-
 10 piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, o 3,7-dioxo-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonanilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3
 grupos R₇; R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R_{5a} se selecciona de hidrógeno y metilo; R_{5b} se selecciona de
 etilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, dimetil-amino-propilo y tetrahidro-2H-piran-4-ilo; R₆ en cada aparición se
 15 selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, metoxi-carbonilo, 2-
 hidroxipropan-2-ilo, hidroximetilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R₇ en cada aparición se selecciona
 independientemente de hidroxilo, metilo, metoxi, hidroximetilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-
 hidroxipropan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con
 el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-
 ilo; Y₁ se selecciona de CH y N; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro,
 metilo, difluorometilo y trifluorometilo; Y₄ se selecciona de CR₆ y N; o las sales farmacéuticamente aceptables de los
 mismos.

En una realización adicional están los compuestos seleccionados de:



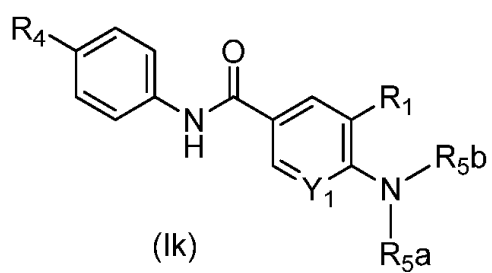
En otra realización están los compuestos de fórmula (ii):



- 5 en donde: R₁ se selecciona de fenilo, quinoxalinilo e isoquinolinilo; en dicho el fenilo, quinoxalinilo o isoquinolinilo de R₁ está no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R₆; R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, hidroximetilo, metoxi-carbonilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroximetilo, metilo, metoxi, hidroximetilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; Y₁ se selecciona de CH y N; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10

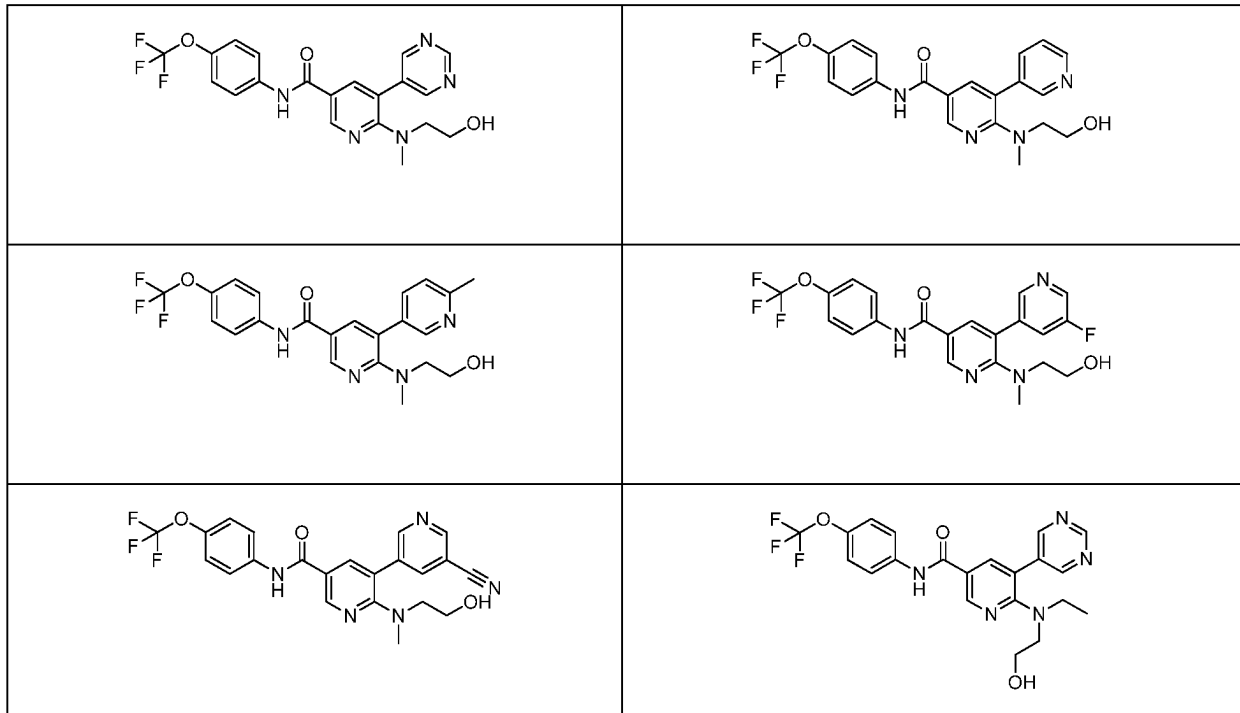
En una realización adicional están los compuestos seleccionados de:

En otra realización están los compuestos de fórmula (Ik):

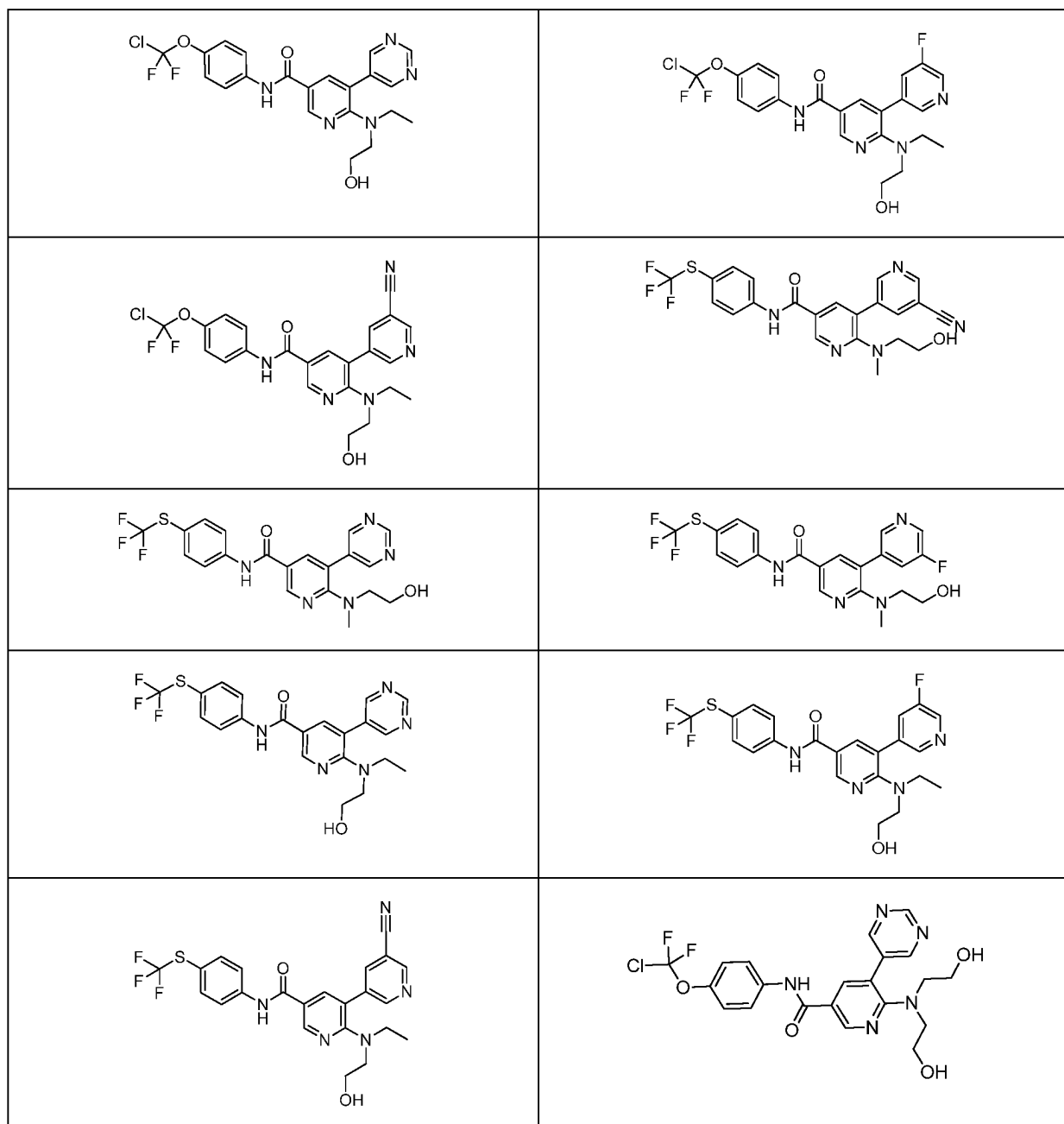


5 en donde: R₁ se selecciona de pirimidinilo, piridinilo, fenilo, quinoxalinilo e isoquinolinilo; en donde el pirimidinilo, piridinilo, fenilo, quinoxalinilo e isoquinolinilo de R₁ está no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R₆; R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃; R_{5a} se selecciona de hidrógeno y metilo; R_{5b} se selecciona de etilo, hidroxi-etilo, hidroxi-propilo, dimetil-amino-propilo y tetrahidro-2H-piran-4-ilo; R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de metilo, metoxi, metoxi-carbonilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, ciano, trifluorometilo, hidroxi-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo; Y₁ se selecciona de CH y N; Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional están los compuestos seleccionados de:



10



Farmacología y Utilidad

5 Con base en los estudios de inhibición descritos en la sección de "Ensayo" más adelante, un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención muestra eficacia terapéutica en especial contra los trastornos dependientes de la actividad de BCR-ABL1. En particular, los compuestos de la presente invención inhiben el sitio de unión de miristoílo o alostérico de BCR-ABL1 (incluyendo BCR-ABL1 de tipo silvestre y/o las mutaciones de la misma).

10 La combinación de un inhibidor competitivo con ATP de BCR-ABL1 con un inhibidor alostérico de BCR-ABL1 retarda la resistencia adquirida en las células BCR-ABL1+KCL-22, *in vitro*. De una manera sorprendente, las células BCR-ABL1+KCL-22 tratadas cada 3 a 4 días con un compuesto de la invención, mostraron una resistencia adquirida después de aproximadamente 28 días, mientras que estas mismas células tratadas cada 3 a 4 días con nilotinib o dasatinib, mostraron una resistencia adquirida después de solamente 18 a 21 días. De una manera todavía más sorprendente, cuando las células BCR-ABL1+KCL-22 se trataron cada 3 a 4 días con una combinación de un compuesto de la invención y cualquiera de nilotinib o dasatinib, no se observó ninguna resistencia adquirida en al menos los primeros 60 días. Por lo tanto, los compuestos del sitio de unión de miristoílo de la presente invención, en combinación con los inhibidores de BCR-ABL1 que se enlazan al sitio de unión de ATP, son en especial importantes para el tratamiento de las enfermedades proliferativas que impliquen la sobre-regulación de la actividad quinasa de

15

ABL1, como en el caso de las proteínas de fusión de BCR-ABL1 en la CML y en los subconjuntos de otras malignidades hematológicas, tales como ALL y AML.

5 Las células de carcinoma utilizan invadopodios para degradar la matriz extracelular durante la invasión tumoral y la metástasis. La actividad quinasa de ABL se requiere para la formación de invadopodios inducida por Src, regulando las distintas etapas del ensamble y la función de invadopodios. Los compuestos de la invención, por lo tanto, como inhibidores de ABL, tienen el potencial para utilizarse como terapias para el tratamiento de carcinomas invasivos metastásicos.

10 Se puede utilizar un inhibidor alostérico de quinasa de c-ABL para tratar cánceres de cerebro: incluyendo Glioblastoma, el cual es el tumor de cerebro primario maligno más común y más agresivo, en donde la expresión de c-ABL es inmunohistoquímicamente detectable en un subconjunto de los pacientes (Haberler C, Gelpi E, Marosi C, Rössler K, Birner P, Budka H, Hainfellner JA. Immunohistochemical analysis of platelet-derived growth factor receptor-alpha, -beta, c-kit, c-abl, and arg proteins in glioblastoma: posible implicaciones for patient selection for imatinib mesylate therapy. J Neurooncol. Enero de 2006; 76(2): 105-9). Sin embargo, los estudios clínicos con Gleevec® fracasaron en los pacientes con glioblastoma (Reardon DA, Dresemann G, Taillibert S, Campono M, van den Bent M, Clement P, Blomquist E, Gordower L, Schultz H, Raizer J, Hau P, Easaw J, Gil M, Tonn J, Gijtenbeek A, Schlegel U, Bergstrom P, Green S, Weir A, Nikolova Z. Multicentre phase II studies evaluating imatinib plus hydroxyurea in patients with progressive glioblastoma. Br J Cancer. 15 de diciembre de 2009; 101(12): 1995-2004; Rzis E, Selvaridis P, Labropoulos S, Norris JL, Zhu MJ, Song DD, Kalebic T, Torrens M, Kalogera-Fountzila A, Karkavelas G, Karanastasi S, Fletcher JA, Fountzilas G. Phase II study of neoadjuvant imatinib in glioblastoma: evaluation of clinical and molecular effects of the treatment. Clin Cancer Res. 1 de octubre de 2009; 15(19): 6258-66; Dresemann G. Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series. Ann Oncol. Octubre de 2005; 16(10): 1702-8), posiblemente debido a la pobre exposición intratumoral cerebral del fármaco y en ausencia de la barrera hematoencefálica alterada (Holdhoff y col., J Neurooncol. 2010; 97(2): 241-5). El transporte de Gleevec® a través de la barrera hematoencefálica, de hecho, se muestra en los estudios pre-clínicos como limitado por los transportadores de flujo activo, tales como P-glicoproteína. Éste también es el caso para el Dasatinib (Chen Y, Agarwal S, Shaik NM, Chen C, Yang Z, Elmquist WF. P-glycoprotein and breast cancer resistance protein influence brain distribution of dasatinib. J Pharmacol Exp Ther. Septiembre de 2009; 330(3): 956-63). Se sabe que la irradiación mejora la abertura de la barrera hematoencefálica. En los modelos de ratón, la respuesta del glioblastoma multiforme al Gleevec® se correlacionó con un aumento en el retardo del crecimiento tumoral y con la supervivencia cuando se administró Gleevec® en conjunto con irradiación diaria (Geng L, Shinohara ET, Kim D, Tan J, Osusky K, Shyr Y, Hallahan DE. STI571 (Gleevec) improves tumor growth delay and survival in irradiated mouse models of glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 de enero de 2006; 64(1): 263-71). Por lo tanto, un nuevo inhibidor de c-Abl con una alta exposición en el cerebro, representa un planteamiento terapéutico sólido para el glioblastoma y otros cánceres de cerebro.

35 CNS-CML: En algunos pacientes con CML tratados con Gleevec®, se ha reportado la crisis blástica y el fallo del SNC y esto se puede explicar por la pobre exposición cerebral del Gleevec®. (Kim HJ, Jung CW, Kim K, Ahn JS, Kim WS, Park K, Ko YH, Kang WK, Park K. Isolated blast crisis in CNS in a patient with chronic myelogenous leukemia maintaining major cytogenetic response after imatinib. J Clin Oncol. 20 de agosto de 2006; 24(24): 4028-9; Radhika N, Minakshi M, Rajesh M, Manas BR, Deepak Kumar M. Central nervous system blast crisis in chronic myeloid leukemia on imatinib mesylate therapy: report of two cases. Indian J Hematol Blood Transfus. Marzo de 2011; 27(1): 51-4). De hecho, en los pacientes con CML, la concentración de Gleevec® es, de hecho, mucho más baja (por aproximadamente 100 veces) en el SNC que en el plasma (Leis JF, Stephan DE, Curtin PT, Ford JM, Peng B, Schubach S, Druker BJ, Maziarz RT. Central nervous system failure in patients with chronic myelogenous leukemia lymphoid blast crisis and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib (STI-571). Leuk Lymphoma. Abril de 2004; 45(4): 695-8). Por lo tanto, los inhibidores de c-ABL de la presente invención que muestran una alta exposición cerebral representan un planteamiento válido para el desarrollo de terapias contra la CML incluyendo SNC-CLM.

50 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de virus. Por ejemplo, las infecciones víricas pueden ser mediadas por la actividad quinasa de ABL1, como en el caso del pox-virus y del virus Ébola. Se ha demostrado que Gleevec® y Tasigna® detienen la liberación de las partículas virales de Ébola a partir de las células infectadas, *in vitro* (Kalman, Daniel; Bornmann, William Gerard, Methods of use of non-ATP competitive tyrosine kinase inhibitors to treat pathogenic infection, Solicitud Internacional del TCP del 2007, WO 2007002441; Garcia Mayra; Cooper Arik; Shi Wei; Bornmann William; Carrion Ricardo; Kalman Daniel; Nabel Gary J. Productive Replication of Ebola Virus Is Regulated by the c-ABL1 Tyrosine Kinase. Science translational medicine, 2012; 4: 123ra24). Por lo tanto, se puede esperar que los compuestos de la presente invención que inhiben la quinasa c-ABL, reduzcan la capacidad del patógeno para replicarse.

60 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de degeneración neural. Aunque la tirosina quinasa c-ABL nativa sigue siendo relativamente quiescente en el cerebro adulto sano, puede activarse en el cerebro de los pacientes con enfermedades del SNC, incluyendo las enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), demencia fronto-temporal (FTD), enfermedad de

Picks, enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) y otras enfermedades degenerativas, inflamatorias y autoinmunes y el envejecimiento.

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad crónica neurodegenerativa más prevalente, siendo la forma autosómica recesiva familiar más común causada por las mutaciones en la ubiquitina ligasa E3, parkina. Los estudios recientes mostraron que se encontró c-ABL activada en el estriado de los pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica. De una manera concomitante, la parkina estaba fosforilada por tirosina, provocando la pérdida de su ubiquitina ligasa y las actividades citoprotectoras, como se indica por la acumulación de los sustratos de parkina (Ko HS, Lee Y, Shin JH, Karuppagounder SS, Gadad BS, Koleske AJ, Pletnikova O, Troncoso JC, Dawson VL, Dawson TM. Phosphorylation by the c-Abl protein tyrosine kinase inhibits parkin's ubiquitination and protective function. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 21 de septiembre de 2010; 107(38): 16691-6; Imam SZ, Zhou Q, Yamamoto A, Valente AJ, Ali SF, Bains M, Roberts JL, Kahle PJ, Clark RA, Li S. Novel regulation of parkin function through c-Abl-mediated tyrosine phosphorylation: implications for Parkinson's disease. J Neurosci. 5 de enero de 2011; 31(1): 157-63). Estos dos estudios también mostraron que en los modelos celulares o animales de la enfermedad de Parkinson, la inhibición farmacológica de la quinasa c-ABL o la eliminación genética de ABL, impidió la fosforilación de tirosina de la parkina y restauró su actividad de ligasa E3 y su función citoprotectora, tanto *in vitro* como *in vivo*. Estos resultados indican que la fosforilación de tirosina dependiente de c-ABL de la parkina es una modificación mayor posterior a la traducción que conduce a la pérdida de la función de parkina y al progreso de la enfermedad en la PD esporádica. Por lo tanto, se puede esperar que la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir el sitio de unión de miristato de ABL1, ofrezca nuevas oportunidades terapéuticas para bloquear el progreso de la enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por dos características principales: los depósitos extracelulares del amiloide- β neurotóxico que conduce al desarrollo de la placa amiloide y la acumulación intracelular de tau hiperfosforilada que contribuye al desarrollo de madejas neurofibrilares (NFT).

El nivel de amiloide- β se reduce siguiendo el tratamiento intratecal con Gleevec® en el cerebro de cobayas de tipo silvestre y en los modelos celulares (Netzer WJ, Dou F, Cai D, Veach D, Jean S, Li Y, Bornmann WG, Clarkson B, Xu H, Greengard P. Gleevec inhibits beta-amiloide production but not Notch cleavage. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 14 de octubre de 2003; 100(21): 12444-9). El mismo grupo propuso que Gleevec® logra su efecto reductor de amiloide- β por medio de un nuevo mecanismo que previene la interacción de GSAP con el sustrato de gamma-secretasa, APP-CTF (He G, Luo W, Li P, Remmers C, Netzer WJ, Hendrick J, Bettayeb K, Flajolet M, Gorelick F, Wennogle LP, Greengard P. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. Nature. 2 de septiembre de 2010; 467(7311): 95-8). En este estudio, el efecto de Gleevec® para inhibir GSAP/APP-CTF solamente se vio en concentraciones micromolares. Otro grupo mostró que la fosforilación de tirosina del dominio intracelular APP (es decir, Tyr682) regula el procesamiento amiloidogénico de APP que acelera la formación de amiloide- β *in vivo* (Barbagallo AP, Weldon R, Tamayev R, Zhou D, Giliberto L, Foreman O, D'Adamio L. Tyr(682) in the intracellular domain of APP regulates amyloidogenic APP processing in vivo. PLoS One. 16 de noviembre de 2010; 5(11): e15503). Otros estudios mostraron que APP se fosforila por tirosina en las células que expresan una forma constitutivamente activa del oncogén de ABL (Zambrano N, Bruni P, Minopoli G, Mosca R, Molino D, Russo C, Schettini G, Sudol M, Russo T. The beta-amyloid precursor protein APP is tyrosine-phosphorylated in cells expressing a constitutively active form of the Abl protooncogene. J Biol Chem. 8 de junio de 2001; 276(23): 19787-92). Estos datos juntos sugieren un procesamiento de APP amiloidogénico dependiente de c-ABL para la formación del péptido amiloide- β tóxico y las posteriores placas amiloideas. Por lo tanto, se esperaría que un inhibidor de c-ABL reduzca la formación de placa amiloidea en los pacientes de Alzheimer.

Se ha demostrado que Tau se fosforila por la quinasa c-Abl en las tirosinas 18, 197, 310 y 394 en los modelos celulares y se ha demostrado que tau pY394 está presente en las lesiones de las NFT en el cerebro de los pacientes con AD.

La c-ABL se activa en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer esporádica como se muestra por su fosforilación ya sea en Y412, un indicador de la activación, que co-localiza la degeneración granulovacuolar, o en T735 que se co-localiza con las lesiones típicas, las placas amiloideas, las madejas neurofibrilares (NFT) además de GVD. El amiloide- β y la tensión oxidativa activan la quinasa c-ABL en los cultivos neuronales y la inyección intracerebral del péptido amiloide fibrilar conduce a un aumento de la expresión de c-ABL y un efector corriente abajo p73. Los ratones transgénicos (el modelo de AD de ratón APP/Swe), mostró niveles más altos de c-ABL en su cerebro y, cuando estos ratones se trataron con el inhibidor de c-ABL Gleevec®, disminuyó la fosforilación de tau en sus cerebros. Un modelo de ratón transgénico que expresaba la c-ABL constitutivamente activa en las neuronas del cerebro anterior, exhibió pérdida neuronal, neuroinflamación grave y fosforilación de tirosina de tau en el cerebro (para una revisión, véase Schlatterer SD, Acker CM, Davies P. c-Abl in neurodegenerative disease. J Mol Neurosci. Noviembre de 2011; 45(3): 445-52).

Basándose en todos estos resultados, existe evidencia de una función para la quinasa c-ABL en la patogénesis de Alzheimer para el desarrollo de ambas lesiones, las placas amiloideas y las madejas neurofibrilares.

Además, también está presente la c-ABL activada en otras taupatías además de Alzheimer esporádica, incluyendo en el cerebro de los pacientes con demencia fronto-temporal con mutaciones N279K y P301L, enfermedad de Pick y demencia por Parkinson Guam (Schlatterer SD, Acker CM, Davies P. c-Abl in neurodegenerative disease. *J Mol Neurosci.* Noviembre de 2011; 45(3): 445-52).

- 5 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención, mediante la inhibición de c-ABL en el SNC, representan un planteamiento válido para el desarrollo de terapias contra la enfermedad de Alzheimer, así como otras β -amiloidosis, tales como demencia vascular y otras taupatías, tales como demencia fronto-temporal y enfermedad de Picks.

10 La enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) es un trastorno recesivo autosómico fatal caracterizado por la acumulación de colesterol libre y glucoesfingolípidos en el sistema endosómico-lisosómico y por la muerte neuronal progresiva, en particular de las neuronas de Purkinje cerebelares. En un modelo de NPC de ratón, la c-ABL proapoptótica, el objetivo corriente abajo, así como los genes objetivos de p73, se expresan en los cerebelos. La inhibición de c-ABL con Gleevec® previno la pérdida de las neuronas de Purkinje, mejoró los síntomas neurológicos y aumentó la sobrevivencia. Este efecto pro-sobrevivencia del Gleevec® se correlacionó con los niveles reducidos de ARNm de los genes objetivo pro-apoptóticos de p73 (Alvarez AR, Klein A, Castro J, Cancino GI, Amigo J, Mosqueira M, Vargas LM, Yévenes LF, Bronfman FC, Zanlungo S. Imatinib therapy blocks cerebellar apoptosis and improves neurological symptoms in a mouse model of Niemann-Pick type C disease. *FASEB J.* Octubre de 2008; 22(10): 3617-27). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención, mediante la inhibición de la quinasa c-ABL, representan un planteamiento válido para el desarrollo de terapias contra las enfermedades causadas por la ruta c-ABL/p73 pro-apoptótica, tal como la NPC.

20 En los modelos de enfermedad de priones, Gleevec® mostró efectos benéficos: Retardó la neuroinvasión de priones mediante la inhibición de la propagación de priones desde la periferia hacia el SNC (Yun SW, Ertmer A, Flechsig E, Gilch S, Riederer P, Gerlach M, Schätzl HM, Klein MA. The tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate delays prion neuroinvasion by inhibiting prion propagation in the periphery. *J Neurovirol.* Agosto de 2007; 13(4): 328-37). Gleevec® y la deficiencia de ABL indujeron la eliminación celular de PrPSc en las células infectadas por priones (Ertmer A, Gilch S, Yun SW, Flechsig E, Klebl B, Stein-Gerlach M, Klein MA, Schätzl HM. The tyrosine kinase inhibitor STI571 induces cellular clearance of PrPSc in prion-infected cells. *J Biol Chem.* 1 de octubre de 2004; 279(40): 41918-27). Por lo tanto, los inhibidores de c-Abl novedosos de la presente invención también representan un planteamiento terapéutico válido para el tratamiento de las enfermedades de priones, tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.

30 La distrofia muscular de Emery-Dreifuss recesiva ligada a X está provocada por las mutaciones de emerina, una proteína de membrana nuclear con funciones en la arquitectura nuclear, en la regulación genética y en la señalización. Un estudio reciente demostró que la emerina se fosforila en la tirosina directamente por c-ABL en los modelos celulares y que el estado de fosforilación de la emerina cambia la unión de la emerina a otras proteínas, tales como BAF. A su vez, esto puede explicar la mala localización de la emerina mutante desde los compartimientos nucleares a citosólicos y, en consecuencia, los cambios en el efector corriente abajo y en el integrador de señales para las rutas de señalización en la envoltura nuclear (Tiffit KE, Bradbury KA, Wilson KL. Tyrosine phosphorylation of nuclear-membrane protein emerina by Src, Abl and other kinases. *J Cell Sci.* 2009 Oct 15;122(Pt 20):3780-90). Los cambios en las interacciones de emerina-lamina durante tanto la mitosis como la interfase son relevantes para la patología de las distrofias musculares. Además, los resultados de otro estudio demuestran que Gleevec® atenúa la distrofia del músculo esquelético en los ratones mdx (Huang P, Zhao XS, Fields M, Ransohoff RM, Zhou L. Imatinib attenuates skeletal muscle dystrophy in mdx mice. *FASEB J.* Agosto de 2009; 23(8): 2539-48).

Por lo tanto, los inhibidores de c-ABL novedosos de la presente invención también representan enfoques terapéuticos para el tratamiento de distrofias esqueléticas y musculares.

45 Adicionalmente, la quinasa c-ABL tiene una función en la inflamación y en la tensión oxidativa, dos mecanismos que están implicados en una diversidad de enfermedades humanas en la gama desde enfermedades agudas del SNC, tales como embolia y lesiones traumáticas del cerebro o de la médula espinal, enfermedades crónicas del SNC, tales como las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson, de Huntington y de las motoneuronas, hasta la enfermedades inflamatorias y autoinmunes que no son del SNC, tales como diabetes, fibrosis pulmonar.

50 Por ejemplo, Gleevec® previene la fibrosis en diferentes modelos pre-clínicos de esclerosis sistémica, e induce la regresión de la fibrosis establecida (Akhmetshina A, Venalis P, Dees C, Busch N, Zwerina J, Schett G, Distler O, Distler JH. Treatment with imatinib prevents fibrosis in different preclinical models of systemic sclerosis and induces regression of established fibrosis. *Arthritis Rheum.* Enero de 2009; 60(1): 219-24) y muestra efectos antifibróticos en la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en los ratones (Aono Y, Nishioka Y, Inayama M, Ugai M, Kishi J, Uehara H, Izumi K, Sone S. Imatinib as a novel antifibrotic agent in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de junio de 2005; 171(11): 1279-85). Otro estudio mostró que tanto el imatinib como el nilotinib atenúan la lesión pulmonar aguda y la fibrosis pulmonar inducidas por bleomicina en los ratones (Rhee CK, Lee SH, Yoon HK, Kim SC, Lee SY, Kwon SS, Kim YK, Kim KH, Kim TJ, Kim JW. Effect of nilotinib on

bleomycin-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in mice. *Respiration*. 2011;82(3):273-87). Aunque en estos estudios los autores se enfocaron en la implicación del mecanismo relacionado con los PDGFR de interés, en el estudio por Rhee y col. (*Respiration*. 2011; 82(3): 273-87), el nilotinib que es un inhibidor de c-ABL más potente que el imatinib, mostró efectos antifibróticos terapéuticos superiores, apoyando, por lo tanto, la aplicabilidad terapéutica de los inhibidores de c-ABL para el tratamiento de las enfermedades humanas con inflamación pulmonar. En otro estudio, la exposición de los ratones a hiperoxia aumentó la activación de c-Abl, la cual se requiere para la fosforilación de dinamina-2 y la producción de especies de oxígeno reactivo, así como filtración pulmonar (Singleton PA, Pendyala S, Gorshkova IA, Mambetsariev N, Moitra J, Garcia JG, Natarajan V. *Dynamin 2 and c-Abl are novel regulators of hyperoxia-mediated NADPH oxidase activation and reactive oxygen species production in caveolin-enriched microdomains of the endothelium*. *J Biol Chem*. 11 de diciembre de 2009; 284(50): 34964-75).

Por lo tanto, estos datos indican que los nuevos inhibidores de c-ABL de la presente invención tienen aplicabilidad terapéutica para el tratamiento de las enfermedades humanas con inflamación pulmonar.

La activación de c-ABL mediante la insulina, por medio de una modificación de la respuesta FAK, puede tener una función importante en la dirección de la señalización mitogénica contra el receptor de insulina metabólico (Genua M, Pandini G, Cassarino MF, Messina RL, Frasca F. *c-Abl and insulin receptor signalling*. *Vitam Horm*. 2009; 80: 77-105). Los inhibidores de c-ABL, tales como Gleevec® han demostrado que revierten la diabetes tipo 1 en los ratones diabéticos no obesos (Louvet C, Szot GL, Lang J, Lee MR, Martinier N, Bollag G, Zhu S, Weiss A, Bluestone JA. *Tyrosine kinase inhibitors reverse type 1 diabetes in nonobese diabetic mice*. *Proc Natl Acad Sci EUA*. 2 de diciembre de 2008; 105(48): 18895-900). La mitigación de la diabetes mediante Gleevec® fue imitada mediante la eliminación genética del ARNm de c-ABL mediada por el ARNip (Hägerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, Welsh N. *Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta-cell NF-kappaB activation and anti-apoptotic preconditioning*. *FASEB J*. Febrero de 2007; 21(2): 618-28).

Por lo tanto, los nuevos inhibidores de c-ABL de la presente invención tienen aplicabilidad terapéutica para el tratamiento de diabetes humana.

Un inhibidor de c-ABL de la presente invención se puede utilizar en combinación con uno o más de los tratamientos existentes para las enfermedades anteriores: por ejemplo, un inhibidor de c-ABL de la presente invención se puede utilizar en combinación con Levodopa o con otros medicamentos que contengan L-DOPA, o con un agonista de dopamina para el tratamiento de enfermedad de Parkinson, o en combinación con un inhibidor de colinesterasa, tal como una cápsula o un parche transdérmico de Exelon para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

En la leucemia mielógena crónica (CML), una translocalización cromosómica equilibrada recíproca en las células madre hematopoyéticas (HSC) produce el gen híbrido de BCR-ABL1. Éste último codifica la proteína de fusión oncogénica de BCR-ABL1. Mientras que ABL codifica una tirosina quinasa de las proteínas estrechamente regulada, la cual tiene una función fundamental en la regulación de la proliferación, adherencia y apoptosis celular, el gen de fusión de BCR-ABL1 se codifica como una quinasa activada constitutivamente. Esta quinasa activada transforma las HSC para producir un fenotipo que exhibe una proliferación clonal desregulada, una capacidad reducida para adherirse al estroma de la médula ósea y una respuesta apoptótica reducida a los estímulos mutagénicos, que da como resultado transformaciones progresivamente más malignas. Los granulocitos resultantes fracasan para desarrollarse hasta linfocitos maduros y se liberan en la circulación, conduciendo a una deficiencia en las células maduras y a un aumento en la susceptibilidad a las infecciones. Se ha demostrado que los inhibidores de BCR-ABL1 competitivos con ATP impiden que la quinasa active las rutas mitogénicas y anti-apoptóticas (por ejemplo, la quinasa PI-3 y STAT5), conduciendo a la muerte de las células del fenotipo BCR-ABL1 y proporcionando de esta manera una terapia efectiva contra la CML. Los compuestos de la invención, como inhibidores de BCR-ABL1, incluyendo los mutantes de la misma, por lo tanto, son en especial apropiados para la terapia de las enfermedades relacionadas con su sobre-expresión, tales como las leucemias ALL o CML.

También se ha demostrado que los compuestos de la invención tienen una actividad anti-tumoral, *in vivo*: La actividad anti-tumoral *in vivo* se prueba, por ejemplo, utilizando líneas celulares leucémicas, tales como Ba/F3-BCR-ABL1, KC-22, K-562, MEG-01, KYO-1, LAMA-84, KU812, EM-2, CML-T1, BV-173, o ALL-SIL.

Un compuesto de la invención o una composición farmacéutica pueden usarse en un método para el tratamiento de cáncer, que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica.

Puede administrarse un agente terapéutico adicional.

El agente terapéutico adicional puede ser un inhibidor de BCR-ABL1 diferente seleccionado de imatinib, nilotinib, dasatinib, dosutinib, radotinib, ponatinib y bafetinib.

Un método para el tratamiento de una afección mediada por BCR-ABL1, puede comprender administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o de una composición farmacéutica.

5 La BCR-ABL1 puede contener una o más mutaciones (UJane F. Apperley. Parte 1: Mechanism of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncology 2007; 8: 1018). Los ejemplos de estas mutaciones incluyen V299L, T315I, F317I, F317L, Y253F, Y253H, E255K, E255V, F359C y F359V.

El compuesto puede administrarse parenteralmente.

El compuesto puede administrarse intramuscular, intravenosa, subcutánea, oral, pulmonar, intratecal, tópica o intranasalmente.

El compuesto puede administrarse sistémicamente.

10 El paciente puede ser un mamífero.

El paciente puede ser un primate.

El paciente puede ser un ser humano.

15 Un método para el tratamiento de un trastorno mediado por ABL1/BCR-ABL1, puede comprender la etapa de: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente quimioterapéutico en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en el Sumario de la Invención.

Un método para el tratamiento de un trastorno mediado por ABL1/BCR-ABL1, puede comprender la etapa de: administrar a un paciente que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente quimioterapéutico en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

20 Composiciones Farmacéuticas

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos descritos anteriormente, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para su administración en una forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, empapes (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellos dirigidos para absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para su aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación 30 tópica, por ejemplo, como una crema, pomada, o un parche de liberación controlada o aspersion aplicada a la piel; (4) intravaginal o intra-rectalmente, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingualmente; (6) ocularmente; (7) transdérmicamente; (8) nasalmente; (9) pulmonar; o (10) intratecalmente.

35 La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" como se utiliza en el presente documento significa la cantidad de un compuesto, material, o una composición la cual comprende un compuesto de la presente invención que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado en al menos una sub-población de células en un animal, en una proporción razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico.

40 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un buen juicio médico, son adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, de una manera conmensurada con una proporción razonable de beneficio/riesgo.

45 La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en el presente documento significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, diluyente, excipiente, auxiliar de manufactura, líquido o sólido (por ejemplo, lubricante, talco, magnesio, calcio o estearato de zinc, o ácido esteárico), o un material encapsulador de disolvente, implicado en la portación o el transporte del compuesto objeto desde un órgano, o porción del cuerpo, hasta otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente lastimado. Algunos ejemplos de los materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón 50 de papa; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboxi-metil-celulosa de sodio, etil-celulosa y acetato de celulosa;

(4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como un aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de azafrán, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de semilla de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua sin pirógeno; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tamponantes del pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas.

Como se estipula anteriormente, ciertas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino, o alquil-amino, y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. La frase "sales farmacéuticamente aceptables" con respecto a esto, se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* en el vehículo de administración o en el proceso de elaboración de la forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de esta manera durante la purificación posterior. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y lauril-sulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge y col. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos objeto incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario de los compuestos, por ejemplo, a partir de los ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, estas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas a partir de ácidos inorgánicos, tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenil-acético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isotiónico y similares.

En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos ácidos funcionales y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La frase "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de base inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse de la misma manera *in situ* en el vehículo de administración o en el proceso de elaboración de la forma de dosificación, o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérricas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición de base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. (Véase, por ejemplo, Berge y col., *supra*).

También pueden estar presentes en las composiciones los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril-sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como los agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Los ejemplos de los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar, de una manera conveniente, en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier bien conocidos en la materia de la farmacia. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material portador para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del huésped que sea tratado y del modo particular de administración. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material portador para producir una sola forma de dosificación, en términos generales, será la cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. En términos generales, del cien por ciento, esta cantidad estará en el intervalo de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el noventa y nueve por ciento de principio activo, preferentemente de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 70 por ciento, más preferentemente de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 30 por ciento.

En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, celulosas, liposomas, agentes formadores de micelas, por ejemplo, ácidos biliares y vehículos poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, una formulación anteriormente mencionada hace que un compuesto de la presente invención sea oralmente biodisponible.

Los métodos para la preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de una manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con los vehículos líquidos, o con los vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos y entonces, si es necesario, se da forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para su administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (utilizando una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución, suspensión o dispersión sólida en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, cada uno conteniendo una cantidad previamente determinada de un compuesto de la presente invención, como un principio activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención, para su administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos, trociscos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o difosfato de calcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extensores, tal como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil-pirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario y tensioactivos, tales como poloxámero y lauril-sulfato de sodio; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril-sulfato de sodio, estearato de zinc, estearato de sodio, ácido esteárico y mezclas de los mismos; (10) agentes colorantes; y (11) agentes de liberación controlada, tales como crospovidona o etil-celulosa. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en las cápsulas de gelatina de cubierta blanda y dura utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos comprimidos pueden prepararse utilizando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroximetilcelulosa), diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente de actividad superficial o de dispersión. Los comprimidos moldeados pueden hacerse mediante el moldeado, en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente pueden marcarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo en las mismas, utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diferentes proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden formular para liberación rápida, por ejemplo, se pueden secar por congelación. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de usarse. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen los principios activos solamente, o preferencialmente, en cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente en una forma retardada. Los ejemplos de las composiciones de empotramiento que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en una forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más excipientes anteriormente descritos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en este campo,

- tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilen-glicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.
- Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.
- Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y de sorbitán de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.
- Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal se pueden presentar como un supositorio, el cual puede prepararse mediante la mezcla de uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato y que sean sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto, que se fundan en el recto o en la cavidad vaginal y liberen el compuesto activo.
- Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o formulaciones en aerosol que contengan los vehículos que son conocidos en la materia como apropiados.
- Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches, e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualesquiera conservantes, tampones de pH, o propulsores que se puedan requerir.
- Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.
- Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente los propulsores acostumbrados, tales como cloro-fluoro-hidrocarburos, e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.
- Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Estas formas de dosificación se pueden hacer mediante la disolución o dispersión del compuesto en el medio apropiado. También se pueden utilizar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de este flujo se puede controlar ya sea proporcionando una membrana de control de velocidad, o bien dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o en un gel.
- Las formulaciones oftálmicas, las pomadas oculares, los polvos, soluciones y similares, también se contemplan dentro del alcance de esta invención.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se puedan reconstituir hasta soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usarse, las cuales pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones del pH, bacteriostáticos, solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, o agentes de suspensión o espesantes.
- Los ejemplos de los vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.
- Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de dispersión. Se puede asegurar la prevención de la acción de los

5 microorganismos sobre los presentes compuestos mediante la inclusión de diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, cloro-butanol, ácido sórbico de fenol y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares, en las composiciones. En adición, se puede provocar una absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que demoren la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

10 En algunos casos, con el objeto de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable hacer más lenta la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo que tenga una pobre solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. De una manera alternativa, se lleva a cabo la absorción demorada de una forma de fármaco parenteralmente administrada mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleaginoso.

15 Las formas de depósito inyectable se hacen mediante la formación de matrices microencapsuladas de los presentes compuestos en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del fármaco al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli-(orto-ésteres) y poli-(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con el tejido corporal.

20 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos a seres humanos y animales, se pueden dar por sí mismos o como una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, del 0,1 al 99 % (más preferentemente, del 10 al 30 %) del principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Las preparaciones de la presente invención se pueden dar oral, parenteral, tópica o rectalmente. Por supuesto se dan en las formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en tabletas o en la forma de cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción para los ojos, ungüento, supositorio, etc., administración mediante inyección, infusión o inhalación; administración tópica mediante loción o ungüento; y administración rectal mediante supositorios. Se prefieren las administraciones orales.

30 Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente", como se utilizan en el presente documento, significan los modos de administración diferentes de la administración enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, la inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, e intraesternal.

35 Las frases "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente", como se utilizan en el presente documento, significan la administración de un compuesto, fármaco, u otro material, diferente de hacerlo directamente en el sistema nervioso central, de tal manera que entre al sistema del paciente y, por lo tanto, se someta al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

40 Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y a otros animales para terapia por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo oralmente, nasalmente, como por ejemplo, mediante un aerosol, rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópicamente, mediante polvos, ungüentos o gotas, incluyendo bucal y sublingualmente.

45 Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, los cuales se pueden utilizar en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante los métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar para obtener una cantidad del principio activo que sea efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin que sean tóxicos para el paciente.

50 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o del éster, sal, o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción o el metabolismo del compuesto particular empleado, la velocidad y el grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos, y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, la condición, la salud general y la

historia médica previa del paciente que se esté tratando y factores similares bien conocidos en el ámbito médico.

Un médico o veterinario que tenga una experiencia ordinaria en la materia puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica en niveles más bajos que los requeridos, con el objeto de lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Esta dosis efectiva dependerá en general de los factores descritos anteriormente. En términos generales, las dosis oral, intravenosa, intracerebro-ventricular y subcutánea de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se utilicen para los efectos analgésicos indicados, estarán en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal al día.

Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas por separado a intervalos apropiados a través de todo el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. La dosificación preferida es una administración al día.

Aunque es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una formulación (composición) farmacéutica.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse para su administración en cualquier forma conveniente para utilizarse en medicina humana o veterinaria, por analogía con otros productos farmacéuticos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los presentes compuestos, como se describe anteriormente, formulados junto con uno o más vehículos (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe con detalle más adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, empampes (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas para su aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o aspersion aplicada a la piel, pulmones, o membranas mucosas; o (4) intravaginal o intra-rectalmente, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) sublingual o bucalmente; (6) ocularmente; (7) transdérmicamente; u (8) nasalmente.

El término "tratamiento" pretende abarcar también la profilaxis, terapia y curación.

El paciente que reciba este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluyendo primates, en particular, los seres humanos y otros mamíferos, tales como equinos, ganado, cerdos y ovejas; y aves de corral y mascotas en general.

La tecnología de microemulsión puede mejorar la biodisponibilidad de algunos agentes farmacéuticos lipófilos (insolubles en agua). Los ejemplos incluyen Trimetrina (Dordunoo, S. K. y col., Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991 y REV 5901 (Sheen, P. C. y col., J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991). Entre otras cosas, la microemulsión proporciona una mejor biodisponibilidad al dirigir preferencialmente la absorción hacia el sistema linfático en lugar del sistema circulatorio, desviándose de esta manera del hígado y previniendo la destrucción de los compuestos en la circulación hepatobiliar.

Aunque se contemplan todos los vehículos anfífilos adecuados, los vehículos actualmente preferidos son en términos generales aquellos que tengan el estado de generalmente reconocidos como seguros (GRAS) y que puedan tanto solubilizar el compuesto de la presente invención como microemulsionarlo en una etapa posterior cuando la solución entre en contacto con una fase de agua compleja (tal como una encontrada en el tracto gastrointestinal humano). Usualmente, los ingredientes anfífilos que satisfacen estos requerimientos tienen valores de HLB (balance hidrófilo a lipófilo) de 2 a 20 y sus estructuras contienen radicales alifáticos de cadena recta en el intervalo de 6 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos son los glicéridos grasos polietilenglicolizados y los polietilenglicoles.

Se contemplan en particular los vehículos anfífilos comercialmente disponibles, incluyendo la serie Gelucire, Labrafil, Labrasol, o Lauroglicol (todos elaborados y distribuidos por Gattefosse Corporation, Saint Priest, Francia), mono-oleato de PEG, di-oleato de PEG, mono-laurato y di-laurato de PEG, Lecitina, Polisorbato 80, etc. (producidos y distribuidos por un número de compañías en EE.UU. y en todo el mundo).

Los polímeros hidrófilos adecuados para utilizarse en la presente invención son aquellos que sean fácilmente solubles en agua, que se puedan unir de una manera covalente a un lípido formador de vesículas y que sea tolerados *in vivo* sin efectos tóxicos (es decir, que sean biocompatibles). Los polímeros adecuados incluyen polietilenglicol (PEG), ácido poliláctico (también denominado poliláctido), ácido poliglicólico (también denominado poliglicólido), un copolímero de ácido poliláctico-poliglicólico y alcohol polivinílico. Los polímeros preferidos son aquellos que tienen un peso molecular de aproximadamente 100 o 120 daltons hasta aproximadamente 5.000 o 10.000 daltons y de una manera más preferible de aproximadamente 300 daltons a aproximadamente 5.000 daltons. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol que tiene un peso molecular de aproximadamente 100 a aproximadamente 5.000 daltons y de una manera más preferible que tiene un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 5.000 daltons. En una realización particularmente preferida, el polímero es polietilenglicol de 750 daltons (PEG (750)). Los polímeros también se pueden definir por el número de monómeros en los mismos; una realización preferida de la presente invención utiliza polímeros de al menos aproximadamente 3 monómeros, tales como polímeros de PEG consistentes en tres monómeros (de aproximadamente 150 daltons).

Otros polímeros hidrófilos que pueden ser adecuados para utilizarse en la presente invención incluyen polivinilpirrolidona, polimetoxazolina, polietiloxazolina, polihidroxi propilmetacrilamida, polimetacrilamida, polidimetilacrilamida y las celulosas derivadas, tales como hidroximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

En ciertas realizaciones, la formulación de la presente invención comprende un polímero biocompatible seleccionado del grupo que consiste en poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, polímeros de polivinilo, poliglicólidos, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de los mismos, celulosas, polipropileno, polietilenos, poliestireno, polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poli(ácido butílico), poli-(ácido valérico), poli-(láctido-co-caprolactona), polisacáridos, proteínas, poliácidos hialurónicos, policianoacrilatos y mezclas o copolímeros de los mismos.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, consistentes en 6, 7, u 8 unidades de glucosa, designadas por las letras griegas alfa, beta, o gamma, respectivamente. No se sabe que existan ciclodextrinas con menos de seis unidades de glucosa. Las unidades de glucosa están enlazadas mediante enlaces alfa-1,4-glucosídicos. Como una consecuencia de la conformación de la cadena de las unidades de azúcar, todos los grupos hidroxilo secundario (en C-2, C-3) se localizan sobre un lado del anillo, mientras que todos los grupos hidroxilo primario en C-6 están situados sobre el otro lado. Como un resultado, las caras externas son hidrófilas, haciendo que las ciclodextrinas sean solubles en agua. En contraste, las cavidades de las ciclodextrinas son hidrófobas, debido a que están revestidas por el hidrógeno de los átomos C-3 y C-5 y por los oxígenos tipo éter. Estas matrices permiten formar complejos con una diversidad de compuestos relativamente hidrofóbicos, incluyendo, por ejemplo, compuestos esteroideos, tales como 17.beta-estradiol (véase, por ejemplo, van Uden y col., *Plant Cell Tiss. Org. Cult.* 38:1-3-113 (1994)). La formación de complejo tiene lugar mediante interacciones de Van der Waals y mediante la formación de enlaces de hidrógeno. Para una revisión general de la química de las ciclodextrinas, véase Wenz, Agnew. Chem. Int. Ed. Engl., 33:803-822 (1994).

Las propiedades fisicoquímicas de los derivados de ciclodextrina dependen mucho de la clase y del grado de sustitución. Por ejemplo, su solubilidad en agua está en el intervalo desde insoluble (por ejemplo, triacetil-beta-ciclodextrina) hasta 147 % soluble (p/v) (G-2-beta-ciclodextrina). Además, son solubles en muchos disolventes orgánicos. Las propiedades de las ciclodextrinas hacen posible controlar la solubilidad de diferentes componentes de la formulación mediante el aumento o la disminución de su solubilidad.

Se han descrito numerosas ciclodextrinas y los métodos para su preparación. Por ejemplo, Parmeter (I) y col. (Patente de EE.UU. N.º 3.453.259) y Gramera y col. (Patente de EE.UU. N.º 3.459.731), describieron las ciclodextrinas electroneutras. Otros derivados incluyen las ciclodextrinas con propiedades catiónicas [Parmeter (II), Patente de EE.UU. N.º 3.453.257], las ciclodextrinas reticuladas insolubles (Sohms, Patente de EE.UU. N.º 3.420.788) y las ciclodextrina con propiedades aniónicas [Parmeter (III), Patente de EE.UU. N.º 3.426.011]. Entre los derivados de ciclodextrina con propiedades aniónicas, se han adjuntado a la ciclodextrina progenitora los ácidos carboxílicos, ácidos fosforosos, ácidos fosfinosos, ácidos fosfónicos, ácidos fosfóricos, ácidos tiofosfónicos, ácidos tiosulfónicos y ácidos sulfónicos [ver Parmeter (III), *supra*]. Adicionalmente, los derivados de sulfoalquil-éter-ciclodextrina han sido descritos por Stella y col. (Patente de EE.UU. N.º 5.134.127).

Los liposomas consisten en al menos una membrana de bicapa de lípido que encierra a un compartimento interno acuoso. Los liposomas se pueden caracterizar por el tipo de membrana y por el tamaño. Las vesículas unilamelares pequeñas (SUV) tienen una sola membrana y típicamente están en el intervalo de entre 0,02 y 0,05 micrómetros de diámetro; las vesículas unilamelares grandes (LUV) son típicamente mayores de 0,05 micrómetros. Las vesículas grandes oligolamelares y las vesículas multilamelares tienen múltiples capas de membrana, normalmente concéntricas y son típicamente mayores de 0,1 micrómetros. Los liposomas con varias membranas no concéntricas, es decir, varias vesículas más pequeñas contenidas dentro de una vesícula más grande, se denominan como vesículas multivesiculares.

Una divulgación se refiere a las formulaciones que comprenden liposomas, las cuales contienen un compuesto de la presente invención, en donde la membrana del liposoma se formula para proporcionar a un liposoma una mayor capacidad portadora. De una manera alternativa o además, el compuesto de la presente invención puede estar contenido dentro, o adsorbido sobre, la bicapa del liposoma. El compuesto de la presente invención se puede acumular con un tensioactivo de lípido y puede ser portado dentro del espacio interno del liposoma; en estos casos, la membrana del liposoma se formula para resistir los efectos alteradores del agregado de agente activo-tensioactivo.

La bicapa de lípido de un liposoma contiene lípidos derivados con polietilenglicol (PEG), de tal manera que la cadena de PEG se extiende desde la superficie interna de la bicapa de lípido hacia el espacio interno encapsulado por el liposoma y se extiende desde el exterior de la bicapa de lípido hasta el ambiente circundante.

Los agentes activos contenidos dentro de los liposomas están en una forma solubilizada. Los agregados de tensioactivo y agente activo (tales como emulsiones o micelas que contengan al agente activo de interés) se pueden atrapar dentro del espacio interno de los liposomas de acuerdo con la presente invención. Un tensioactivo actúa para dispersar y solubilizar al agente activo y se puede seleccionar a partir de cualquier tensioactivo alifático, cicloalifático o aromático adecuado, incluyendo, pero no limitándose a, las lisofosfatidil-colinas (LPCS) biocompatibles de diferentes longitudes de cadena (por ejemplo, de aproximadamente 14 átomos de carbono a aproximadamente 20 átomos de carbono). También se pueden utilizar lípidos derivados de polímero, tales como lípidos de PEG, para la formación de las micelas, debido a que actuarán para inhibir la fusión de la micela/membrana y debido a que la adición de un polímero a las moléculas de tensioactivo reduce la CMC del tensioactivo y ayuda a la formación de la micela. Se prefieren los tensioactivos con CMC en el intervalo micromolar; se pueden utilizar tensioactivos con CMC más alta para preparar los micelas atrapados dentro de los liposomas de la presente invención; sin embargo, los monómeros del tensioactivo de micelas podrían afectar a la estabilidad de la bicapa del liposoma y serían un factor en el diseño de un liposoma de una estabilidad deseada.

Los liposomas pueden prepararse mediante cualquiera de una diversidad de técnicas conocidas en este campo. Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.º 4.235.871; Solicitud del TCP Publicada Número WO 96/14057; New RRC, Liposomes: A practical approach, IRL Press, Oxford (1990), páginas 33-104; Lasic DD, Liposomes from physics to applications, Elsevier Science Publishers BV, Ámsterdam, 1993.

Por ejemplo, los liposomas pueden prepararse mediante la difusión de un lípido derivado con un polímero hidrófilo en los liposomas preformados, tal como mediante la exposición de los liposomas preformados a las micelas compuestas de polímeros injertados con lípido, en concentraciones de lípido correspondientes al porcentaje molar final del lípido derivado que se desee en el liposoma. También se pueden formar liposomas que contengan un polímero hidrófilo mediante homogeneización, hidratación de campo de lípido, o técnicas de extrusión, como se conocen en la técnica.

En una divulgación, los liposomas se preparan para tener tamaños sustancialmente homogéneos en un intervalo de tamaños seleccionado. Un método de dimensionamiento efectivo implica extrudir una suspensión acuosa de los liposomas a través de una serie de membranas de policarbonato que tengan un tamaño de poros uniforme seleccionado; el tamaño de poros de la membrana corresponderá aproximadamente con los tamaños más grandes de los liposomas producidos mediante la extrusión a través de esa membrana. Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.º 4.737.323 (12 de abril de 1988).

Las características de liberación de una formulación dependen del material encapsulante, de la concentración del fármaco encapsulado y de la presencia de modificadores de liberación. Por ejemplo, la liberación se puede manipular para ser dependiente del pH, por ejemplo utilizando un recubrimiento sensible al pH que se libere solamente en un bajo pH, como en el estómago, o en un pH más alto, como en el intestino. Se puede utilizar un recubrimiento entérico para evitar que ocurra la liberación hasta después de pasar a través del estómago. Se pueden utilizar múltiples recubrimientos o mezclas de cianamida encapsulada en diferentes materiales para obtener una liberación inicial en el estómago, seguida de una liberación posterior en el intestino. La liberación también se puede manipular mediante la inclusión de sales o agentes formadores de poros, los cuales pueden aumentar la absorción de agua o la liberación del fármaco mediante difusión desde la cápsula. También se pueden utilizar excipientes que modifiquen la solubilidad del fármaco para controlar la velocidad de liberación. También se pueden incorporar agentes que mejoren la degradación de la matriz o la liberación desde la matriz. Se pueden añadir al fármaco, se pueden añadir como una fase separada (es decir, como particulados), o se pueden co-disolver en la fase polimérica dependiendo del compuesto. En todos los casos, la cantidad debe ser de entre el 0,1 y el 30 por ciento (p/p de polímero). Los tipos de mejoradores de la degradación incluyen las sales inorgánicas, tales como sulfato de amonio y cloruro de amonio, los ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido benzoico y ácido ascórbico; las bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de zinc, e hidróxido de zinc; y las bases orgánicas, tales como sulfato de protamina, espermina, colina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina; y los tensioactivos, tales como Tween® y Pluronic®. Los agentes formadores de poros que agregan microestructura a las matrices (es decir, compuestos solubles en agua tales como sales inorgánicas y azúcares) se agregan como particulados. El intervalo debe estar entre el 1 y el 30 por ciento (p/p

de polímero).

La absorción también se puede manipular mediante la alteración del tiempo de residencia de las partículas en el intestino. Esto se puede lograr, por ejemplo, recubriendo la partícula con, o seleccionando como el material encapsulante, un polímero adhesivo mucoso. Los ejemplos incluyen la mayoría de los polímeros con grupos carboxilo libres, tales como quitosano, celulosas y en especial poliacrilatos (como se utilizan en el presente documento, los poliacrilatos se refieren a los polímeros que incluyen grupos acrilato y grupos acrilato modificados, tales como ciano-acrilatos y metacrilatos).

Combinaciones Farmacéuticas

La invención en especial se refiere a un compuesto de fórmula (I) (o de una composición farmacéutica que comprenda un compuesto de fórmula (I)) para su uso en el tratamiento de una o más de las enfermedades mencionadas en el presente documento; en donde la respuesta al tratamiento es benéfica como se demuestra, por ejemplo, por la eliminación parcial o completa de uno o más de los síntomas de la enfermedad hasta completar la curación o remisión.

La ALL positiva para el cromosoma Filadelfia (Ph+) cuenta por el 15 al 30 % de la ALL de adultos y por hasta el 5 % de la ALL pediátrica (Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D y col., Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia - Current Concepts and Future Perspectives. Rev Clin Exp Hematol 2002; 6: 142-160). La Ph+ ALL pediátrica se caracteriza por una edad mayor (media de 9-10 años frente a aproximadamente 4 años para todos los pacientes con ALL) y por conteos de glóbulos blancos sanguíneos (WBC) más altos en el diagnóstico. Tanto en los adultos como en los niños, la Ph+ ALL se caracteriza por una translocalización recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (t(9;22)(q34;q11)) que da como resultado la fusión del gen *BCR* sobre el cromosoma 22 con las secuencias del gen *ABL* translocalizadas desde el cromosoma 9, lo cual da como resultado la expresión de la proteína de BCR-ABL1. Existen 2 variantes primarias de BCR-ABL1, p190BCR-ABL1, detectable en aproximadamente el 85 por ciento de los pacientes con Ph+ ALL y p210 BCR-ABL1, típica de la leucemia mieloide crónica (CML), identificada en aproximadamente el 15 por ciento de los pacientes con Ph+ ALL (Dombret H, Galbert J, Boiron J y col., Outcome of Treatment in Adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia - Results of the prospective multicenter LALA-94 trial. Blood 2002; 100:2 357-2366; Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D y col., Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia- Current Concepts and Future Perspectives. Rev Clin Exp Hematol 2002; 6: 142-160).

El tratamiento de la ALL se basa en la clasificación de riesgo de cada paciente, con un tratamiento cada vez más intenso para los pacientes que estén en un riesgo más alto de tener recurrencia; esta estrategia maximiza los índices de remisión mientras que limita las toxicidades innecesarias. El progreso ha sido creciente, desde la introducción de la quimioterapia de combinación y el tratamiento para la leucemia del sistema nervioso central pre-sintomática, hasta los regímenes de tratamiento intensos más nuevos para los pacientes con un alto riesgo de recurrencia (C. H. Pui y W. E. Evans. Acute Lymphoblastic Leukemia New Engl J Med 1998;339:605-615). Antes del desarrollo del imatinib, los pacientes con Ph+ ALL se trataban con quimioterapia intensa seguida por trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), idealmente con un donador relacionado coincidente, debido a que esto demostró que daba como resultado una mejor EFS contra cualquier trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) con otros donadores o la quimioterapia sola. Sobre todo y en contraste con la mayoría de los pacientes pediátricos con ALL, los pacientes con Ph+ ALL han tenido un pronóstico fatal con bajos índices de supervivencia sin recaídas (EFS) (Arico M, Valsecchi M G, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, Gaynon P, Silverman L, Janka-Schaub G, Kamps W y col., New Engl J Med 2000; 342: 998-1006).

Un compuesto de fórmula (I) también puede utilizarse en combinación con otros compuestos antineoplásicos. Estos compuestos incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de ribonucleótido reductasa, inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos en microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; inhibidores de mTOR, tales como RAD001; anti-metabolitos anti-neoplásicos; compuestos de platino; compuestos que dirigen/reducen una actividad proteína quinasa o de lípido, inhibidores de amino-peptidasa de metionina; modificadores de la respuesta biológica; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores del proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas, tales como fludarabina; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la proteína quinasa C (PKC), tales como midostaurina; inhibidores de HSP90, tales como 17-AAG (17-alil-amino-geldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetil-amino-etil-amino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics, HSP990 y AU922; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de proteína de huso de cinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de PI3K, tales como BEZ235, BKM120 o BYL719; inhibidores de MEK, tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, leucovorina, Aglutinantes EDG, compuestos contra la leucemia, inhibidores de descarboxilasa de S-adenosil-metionina, anticuerpos anti-proliferativos, u otros compuestos quimioterapéuticos. Además, de una manera alternativa o en adición, se pueden utilizar en combinación con radiación ionizante.

La frase "inhibidores de ribonucleótido reductasa" se refiere a los análogos de nucleósidos de pirimidina o purina incluyendo, pero no limitándose a, fludarabina y/o citosina-arabinosida (ara-C), 6-tioguanina, 5-fluoro-uracilo, cladribina, 6-mercapto-purina (en especial en combinación con ara-C contra ALL), clofarabina, nelarabina (un fármaco de la 9-β-arabino-furanosil-guanina, ara-G), pentostatina, hidroxiurea o los derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona (Nandy y col., Acta Oncologica 1994; 33: 953-961).

La frase "inhibidor de topoisomerasa I", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limita a, topotecano, gimotecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos, 9-nitro-camptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (Compuesto A1 del documento WO99/ 17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CAMPTOSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HYCAMTIN.

La frase "inhibidor de topoisomerasa II", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limita a, las antraciclina, tales como doxorubicina (incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo, CAELYX), daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorrubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona y las podofilotoxinas etoposida y teniposida. La etoposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ETOPOPHOS. La teniposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ADIRBLASTIN o ADIRAMYCIN. La epirubicina se puede administrar, en la forma como se comercia bajo la marca comercial registrada FARMORUBICIN. La idarrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOVANTRON.

La frase "compuesto activo en microtúbulos" se refiere a los compuestos estabilizantes de microtúbulos y desestabilizantes de microtúbulos y a los inhibidores de la polimerización de microtubulina, incluyendo, pero no limitándose a, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina y vinorelbina, discodermolidas, colchicina y epotilonas y los derivados de las mismas, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de las mismas. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VINBLASTIN R.P. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se da a conocer en el documento US 5.010.099. También se incluyen los derivados de epotilona que se dan a conocer en los documentos WO 98/10121, US 6.194.181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren en especial Epotilona A y/o B.

La frase "compuesto alquilante", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CICLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HOLOXAN.

La frase "inhibidores de desacetilasa de histona" o "inhibidores de HDAC" se refiere a los compuestos que inhiben la desacetilasa de histona y que poseen una actividad anti-proliferativa. Esto incluye a los compuestos tales como LDH589 que se dan a conocer en el documento WO 02/22577, en especial N-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-etil)]2-(1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2E-2-propenamida y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Además incluye en especial al ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA).

La frase "anti-metabolito anti-neoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluoro-uracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato y antagonistas del ácido fólico, tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada GEMZAR.

La frase "compuesto de platina", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limita a, carboplatina, cis-platina, cisplatino y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT. La oxaliplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ELOXATIN.

La frase "compuestos que dirigen/reducen una actividad proteína quinasa o de lípido"; o una "actividad de fosfatasa de proteína o de lípido", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limita a, los inhibidores de

tirosina quinasa de las proteínas y/o de quinasa de serina y/o treonina, o los inhibidores de quinasa de lípido, por ejemplo:

5 a) los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia ABL1, sus productos de fusión genética (por ejemplo, quinasa BCR-ABL1) y sus mutantes, tales como los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los miembros de la familia ABL1 y sus productos de fusión genética, por ejemplo, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, bafetinib, PD180970, AG957, NSC 680410 y PD173955;

10 b) los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la quinasa C de proteína (PKC) y la familia de quinasas de serina/treonina Raf, los miembros de la familia MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt y Ras/MAPK, y/o los miembros de la familia de quinasa dependiente de ciclina (CDK) y son en especial los derivados de estaurosporina que se dan a conocer en el documento US 5.093.330, por ejemplo, midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por ejemplo, UCN-01, safinol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; compuestos de isoquinolina, tales como aquellos que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 00/09495; FTIs; BEZ235 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK);

15 La frase "inhibidores de mTOR" se refiere a los compuestos que inhiben al mamífero diana de rapamicina (mTOR) y que poseen una actividad anti-proliferativa, tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican^{MR}), CCI-779 y ABT578.

La frase "modificador de la respuesta biológica", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una linfocina o interferones, por ejemplo, interferón γ.

20 La frase "inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras", por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza en el presente documento, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad oncogénica de Ras, por ejemplo, un "inhibidor de farnesil-transferasa", por ejemplo, L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

25 La frase "inhibidor de telomerasa", como se utiliza en el presente documento, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa son en especial los compuestos que inhiben al receptor de telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

La frase "inhibidor de amino-peptidasa de metionina", como se utiliza en el presente documento, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la amino-peptidasa de metionina son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

30 La frase "inhibidor de proteasoma", como se utiliza en el presente documento, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, Bortezomid (Velcade^{MR}) y MLN 341.

35 La frase "inhibidores de HSP90", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90; que degradan, dirigen, reducen, o inhiben las proteínas clientes de HSP90 por medio de la ruta del proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de ATPasa de HSP90 son en especial los compuestos, proteínas o los anticuerpos que inhiben la actividad de ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alil-amino,17-desmetoxi-geldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; radicicol e inhibidores de desacetilasa de histona. Los inhibidores de HSP90 de ejemplo son HSP990 y AUY922.

45 Para el tratamiento de leucemia mieloide aguda (AML), los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse en combinación con terapias para leucemia convencionales, en especial en combinación con terapias utilizadas para el tratamiento de AML. En particular, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en combinación con, por ejemplo, los inhibidores de farnesil-transferasa y/u otros fármacos útiles para el tratamiento de AML, tales como Daunorrubicina, Adriamicina, Ara-C, VP-16, Teniposida, Mitoxantrona, Idarrubicina, Carboplatino y PKC412.

50 Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de la desacetilasa de histona (HDAC), tales como butirato de sodio y ácido hidroxámico de suberoil-anilida (SAHA), inhiben la actividad de las enzimas conocidas como desacetilasas de histona. Los inhibidores de desacetilasa de histona específicos incluyen MS275, SAHA, FK228 (anteriormente FR901228), tricotostatina A y los compuestos que se dan a conocer en el documento US 6.552.065, en particular, *N*-hidroxi-3-[4-[[[2-(2-metil-1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la *N*-hidroxi-3-[4-[(2-hidroxi-etil)-{2-(1*H*-indol-3-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-2*E*-2-propenamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en especial la sal de lactato.

5 Los enfoques que dañan las células tumorales se refieren a los enfoques tales como radiación ionizante. La frase "radiación ionizante", a la que se hace referencia anteriormente y más adelante en el presente documento, significa la radiación ionizante que se presenta como rayos electromagnéticos (tales como rayos-X y rayos gamma), o bien como partículas (tales como partículas alfa y beta). La radiación ionizante se proporciona en, pero no limitándose a, terapia de radiación y se conoce en este campo. Véase Hellman, *Principles of Radiation Therapy, Cancer*, en *Principles and Practice of Oncology*, Devita y col., Editores, 4a. Edición, Volumen 1, páginas 248-275 (1993).

La frase "inhibidores de S-adenosil-metionina descarboxilasa", como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limita a, los compuestos que se dan a conocer en el documento US 5.461.076.

10 "Otros compuestos quimioterapéuticos" incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de plantas, los compuestos y antagonistas hormonales; modificadores de la respuesta biológica, preferentemente linfocinas o interferones; oligonucleótidos anti-sentido o derivados de los oligonucleótidos; ARNhp o ARNip; o compuestos diversos, o los compuestos con un mecanismo de acción diferente o desconocido.

15 La estructura de los compuestos activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio convencional "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

Ninguna de las citas de referencias hechas dentro de la presente descripción debe entenderse como una admisión de que las referencias citadas sean técnica anterior que pudiera afectar negativamente a la patentabilidad de la presente invención.

Procesos para la Elaboración de los Compuestos de la Invención

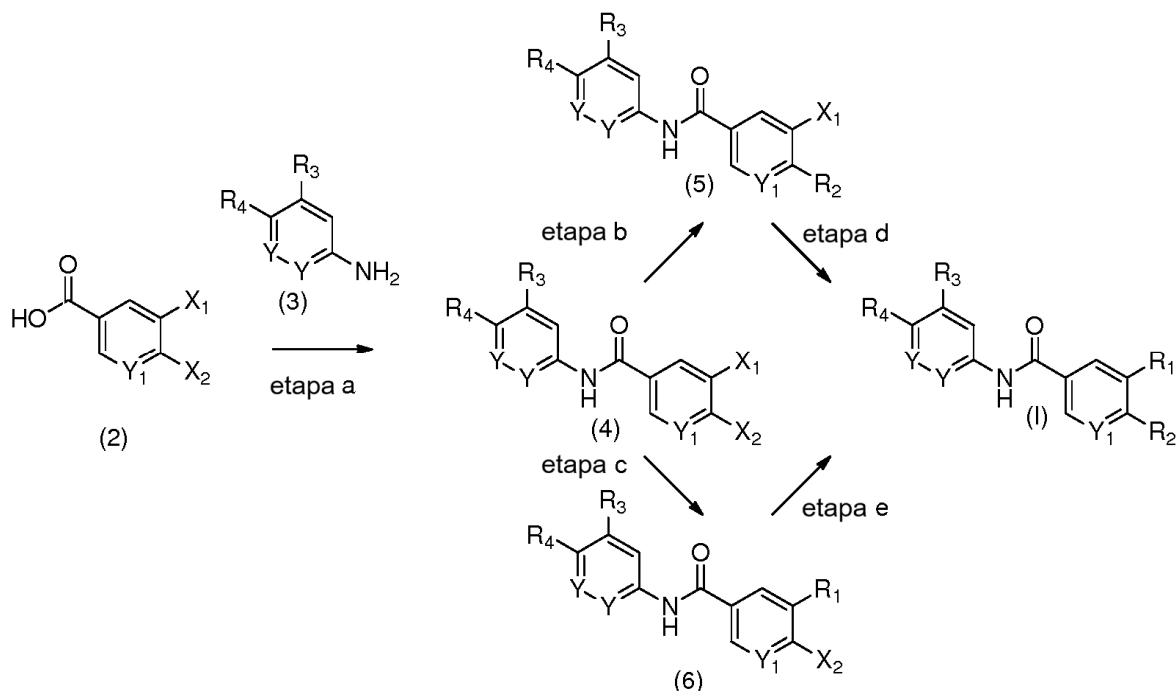
20 La presente divulgación también incluye procesos para la preparación de los compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger a los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxilo, en donde se deseen éstos en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional, por ejemplo, véase T.W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

30 Cuando se dan temperaturas anteriormente en el presente documento o más adelante en el presente documento, se debe añadir "aproximadamente", debido a que son tolerables las desviaciones menores de los valores numéricos dados, por ejemplo, las variaciones de ± 10 %. Todas las reacciones pueden tener lugar en la presencia de uno o más diluyentes y/o disolventes. Los materiales de partida se pueden utilizar en cantidades equimolares; de una manera alternativa, un compuesto se puede utilizar en exceso, por ejemplo, para funcionar como un disolvente o para cambiar el equilibrio o, en términos generales para acelerar las velocidades de reacción. Se pueden agregar auxiliares de reacción, tales como ácidos, bases o catalizadores en las cantidades adecuadas, como se conocen en el campo, requeridas por una reacción y en línea con los procedimientos generalmente conocidos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse procediendo como en el siguiente esquema de reacción I:

35

Esquema de Reacción I:



en donde Y, Y₁, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definen para la fórmula (I), en el sumario de la Invención y X₁ y X₂ representan átomos de halógeno, X₁ puede seleccionarse de cloro, bromo, o yodo y X₂ se puede seleccionar a partir de cloro o flúoro.

5

Etapa a: Un compuesto de fórmula (4) puede prepararse mediante la reacción del cloruro de ácido a partir de un compuesto de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (3), en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), o similares) y una base orgánica (por ejemplo, diisopropil-etilamina, o similares). La reacción tiene lugar de aproximadamente 0 °C a aproximadamente temperatura ambiente y puede tomar hasta aproximadamente 2 horas para completarse.

10

El cloruro del ácido de un compuesto de fórmula (2) puede prepararse con un agente de cloración (por ejemplo, cloruro de tionilo, o cloruro de oxalilo, o similares), en presencia de un catalizador (por ejemplo, N,N-dimetil-formamida, o similares) y un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente temperatura ambiente o mediante calentamiento a aproximadamente 85 °C y puede tomar hasta aproximadamente 2 horas para completarse.

15

Etapa b: Un compuesto de fórmula (5) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (4) con R₂-H, en donde R₂ es como se define en el sumario de la Invención, en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, 2-propanol, o dimetilsulfóxido (DMSO), o similares) y una base orgánica adecuada (por ejemplo, diisopropil-etilamina, o trietilamina, o similares). La reacción tiene lugar de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 140 °C y puede tomar de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 72 horas para completarse.

20

Etapa c: Un compuesto de fórmula (6) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (4), siendo X₁ preferentemente bromo o yodo, con R₁-Z₁, en donde R₁ es como se define en el presente documento, Z₁ que es preferentemente un ácido o éster borónico (reacción de Suzuki), en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, dimetoxietano, o una mezcla de dimetoxietano y agua, o similares), una base inorgánica adecuada (por ejemplo, carbonato de sodio, o similares) y un catalizador de paladio (por ejemplo, dicloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II), o un complejo de dicloruro de 1,1'-bis-(difenilfosfina)-ferroceno-paladio(II)/diclorometano (DCM), o tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0), o similares) y opcionalmente un codisolvente (por ejemplo, etanol, o similares). La reacción tiene lugar de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 130 °C y puede tomar de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 18 horas para completarse.

25

30

De una manera alternativa, la etapa c puede ocurrir mediante la reacción de un compuesto de fórmula (4), siendo X₁ preferentemente bromo o yodo, con R₁-Z₂, en donde R₁ es como se define en el presente documento, Z₂ que es preferentemente un reactivo de trialquil-estano (reacción de Stille), en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), o similares) y un catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis-(trifenilfosfina)-

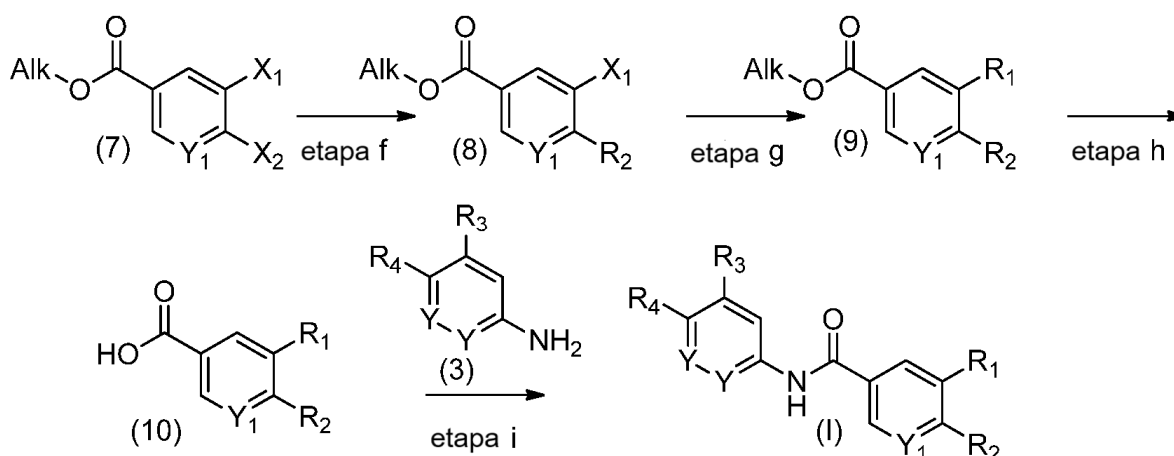
paladio(0). La reacción tiene lugar a aproximadamente 140 °C y puede tomar hasta aproximadamente 24 horas para completarse.

5 Etapa d: Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (5), siendo X_1 preferentemente bromo o yodo, con R_1-Z_1 , en donde R_1 es como se define en el presente documento, siendo Z_1 preferentemente un ácido o éster borónico (reacción de Suzuki), en la presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, dimetoxi-etano, o una mezcla de dimetoxi-etano y agua, o similares), una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de sodio, o similares) y un catalizador de paladio (por ejemplo, dicloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II), o complejo de dicloruro de 1,1'-bis-(difenil-fosfina)-ferroceno-paladio(II) / dicloro-metano (DCM), o tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0), o similares) y opcionalmente un codisolvente (por ejemplo, etanol, o similares).
10 La reacción tiene lugar a aproximadamente 80-130 °C y puede tomar hasta de aproximadamente 20 minutos a 2 horas para completarse.

Etapa e: Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (6) con R_2-H , en donde R_2 es como se define en el presente documento, en la presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, 2-propanol, o dimetilsulfóxido (DMSO), o similares), una base orgánica (por ejemplo, di-isopropil-etilamina, o trietilamina, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 90-140 °C y puede tomar hasta de aproximadamente 30 minutos a 72 horas para completarse.
15

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse procediendo como en el siguiente esquema de reacción II:

Esquema de Reacción II:



20 en donde Y, Y_1 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se definen para la fórmula (I), en el Sumario de la Invención y X_1 y X_2 representan átomos de halo, X_1 en particular cloro, bromo, o yodo, X_2 en particular cloro o fluoro y alk es una cadena de alquilo inferior, en particular metilo.

Etapa f: Un compuesto de fórmula (8) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (7) con R_2-H , en donde R_2 es como se define en el presente documento, en analogía a la etapa b.

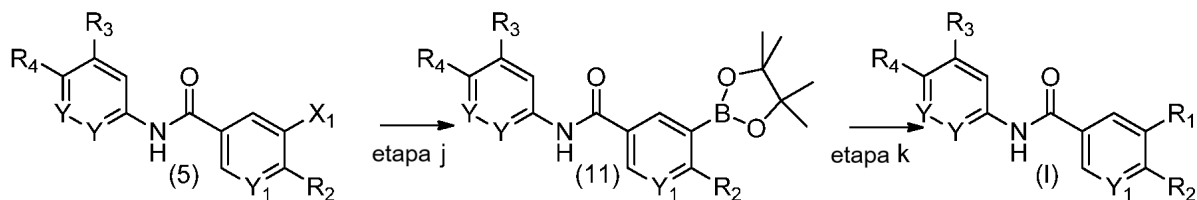
25 Etapa g: Un compuesto de fórmula (9) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (8), siendo X_1 preferentemente bromo o yodo, con R_1-Z_1 , en donde R_1 es como se define en el presente documento, siendo Z_1 preferentemente un ácido o éster borónico (reacción de Suzuki), en analogía a la etapa d.

Etapa h: Un compuesto de fórmula (10) puede prepararse mediante la hidrólisis del éster de un compuesto de fórmula (9), en la presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, agua, o similares), una base inorgánica (por ejemplo, hidróxido de sodio, o similares). La reacción tiene lugar a temperatura ambiente y puede tomar hasta aproximadamente 2 horas para completarse.
30

Etapa i: Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (10) con un compuesto de fórmula (3), en la presencia de un reactivo de acoplamiento (tal como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida e hidroxibenzotriazol, o similares), una base adecuada (tal como N-metil-morfolina, di-isopropil-etilamina, o similares) y un disolvente adecuado (tal como dicloro-metano (DCM), dimetil-formamida, o similares). La reacción tiene lugar a temperatura ambiente y puede tomar hasta aproximadamente 12 horas para completarse.
35

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse procediendo como en el siguiente esquema de reacción III:

Esquema de Reacción III:



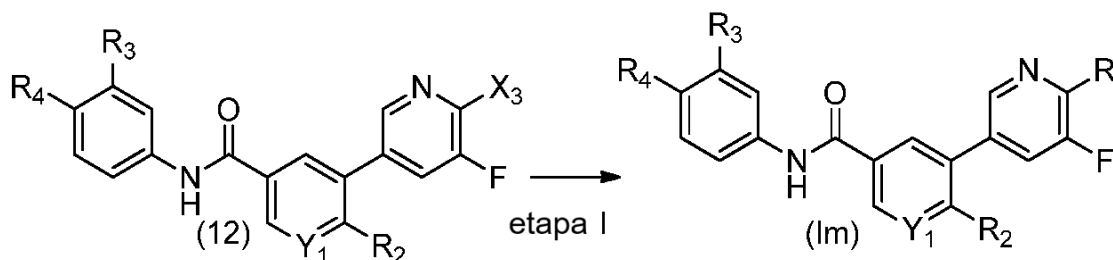
5 en donde Y, Y₁, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definen para la fórmula (I), en el Sumario de la Invención y X₁ y X₂ representan átomos de halo, X₁ en particular cloro, bromo, o yodo, X₂ en particular cloro o fluoro.

10 Etapa j: Un compuesto de fórmula (11) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (5), siendo X₁ preferentemente bromo, con bis-(pinacolato)-diboro, en la presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano, o similares), una base inorgánica (por ejemplo, tricarbonato de potasio, o similares) y un catalizador de paladio (por ejemplo, dicloruro de bis-(trifenil-fosfina)-paladio(II), o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 50-65 °C y puede tomar hasta 32 horas para completarse.

15 Etapa k: Un compuesto de fórmula (I) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (11) con R₁-X₃, siendo X₃ preferentemente bromo, en la presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, dimetoxi-etano, o similares), una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de sodio, o similares) y un catalizador de paladio (por ejemplo, diacetato de 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxi-bifenil-paladio, o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 90-125 °C y puede tomar hasta 20 minutos a 16 horas para completarse.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse procediendo como en el siguiente esquema de reacción IV:

Esquema de Reacción IV:



20 en donde Y, Y₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definen para la fórmula (I), en el Sumario de la Invención y X₃ es un halógeno, en particular cloro y R un alquilo inferior, en particular metilo.

25 Etapa I: Un compuesto de fórmula (Im) puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (12), mediante la reacción con una alquil-boroxina (por ejemplo, metil-boroxina, o similares), en la presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano, o similares), una base inorgánica (por ejemplo, carbonato de potasio, o similares) y un catalizador de paladio (por ejemplo, tetraquis-(trifenil-fosfina)-paladio(0), o similares). La reacción tiene lugar a aproximadamente 80 °C y puede tomar hasta 2 horas para completarse.

Los ejemplos detallados de la síntesis de los compuestos de fórmula (I) pueden encontrarse en los Ejemplos más adelante.

Procesos Adicionales para la Elaboración de los Compuestos de la Invención

30 Un compuesto de la invención puede prepararse como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención mediante la reacción de la forma del ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden modificarse adjuntando las funcionalidades apropiadas para mejorar

las propiedades biológicas selectivas. Las modificaciones de esta clase se conocen en la técnica, e incluyen aquellas que aumentan la penetración en un sistema biológico dado (por ejemplo, sangre, sistema linfático, sistema nervioso central, testículos), aumentan la biodisponibilidad, aumentan la solubilidad para permitir la administración parenteral (por ejemplo, inyección, infusión), alteran el metabolismo y/o alteran la velocidad de secreción. Los ejemplos de este tipo de modificaciones incluyen, pero no se limitan a, esterificación, por ejemplo, con polietilenglicoles, derivación con pivaloiloxilo o sustituyentes de ácidos grasos, conversión hasta carbamatos, hidroxilación de los anillos aromáticos y sustitución de heteroátomos en anillos aromáticos. Siempre que se mencionen los compuestos de fórmula (I) y/o los N-óxidos, tautómeros y/o las sales de los mismos (preferentemente farmacéuticamente aceptables), esto comprende las fórmulas modificadas, mientras que, preferentemente, se refieren a las moléculas de fórmula (I), sus N-óxidos, sus tautómeros y/o sus sales.

De una manera alternativa, las formas de sal de los compuestos de la invención pueden prepararse utilizando sales de los materiales de partida o intermedios. En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos de fórmula (I) en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermedios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos o un compuesto de fórmula (I) anteriormente en el presente documento y posteriormente en el presente documento, se debe entender para referirse al compuesto en forma libre y/o también a una o más sales de los mismos, como sea apropiado y conveniente, así como a uno o más solvatos, por ejemplo, hidratos.

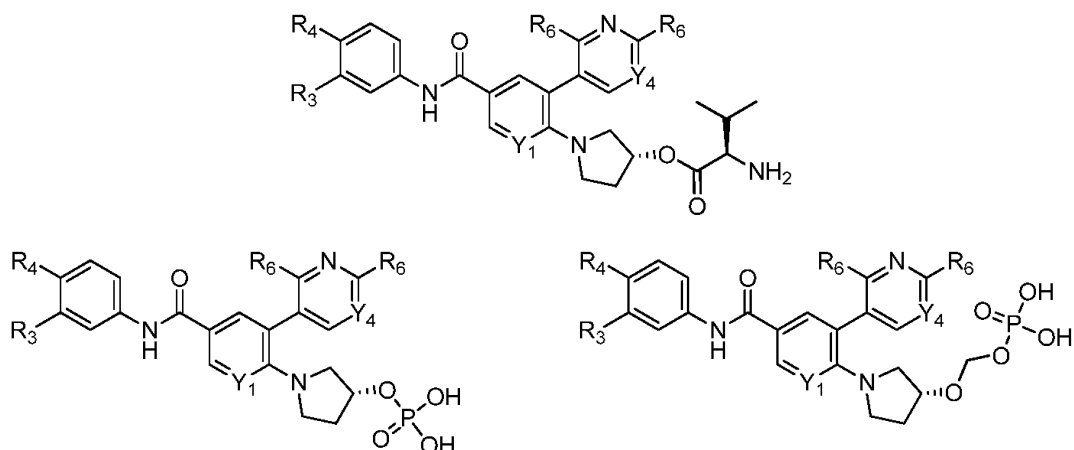
Las sales se forman, por ejemplo, como las sales de adición de ácido, preferentemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de fórmula (I), con un átomo de nitrógeno básico, en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos de halo, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo, el ácido acético, ácido propiónico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido dodecanoico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido malónico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroxí-maleico, ácido metil-maleico, ácido ciclo-hexan-carboxílico, ácido adamantan-carboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido ftálico, ácido fenil-acético, ácido mandélico, ácido cinámico, ácido metan- o etan-sulfónico, ácido 2-hidroxi-etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 4-toluen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido 2- o 3-metil-bencen-sulfónico, ácido metil-sulfúrico, ácido etil-sulfúrico, ácido dodecil-sulfúrico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico. Las sales usualmente se pueden convertir hasta los compuestos libres, por ejemplo, mediante el tratamiento con compuestos básicos adecuados, por ejemplo, con carbonatos de metales alcalinos, carbonatos ácidos de metales alcalinos, o hidróxidos de metales alcalinos, típicamente carbonato de potasio o hidróxido de sodio.

Para los propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo, picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (donde sea aplicable, en la forma de preparaciones farmacéuticas) y, por lo tanto, éstas son las preferidas.

Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de la forma de sal de adición de base o de sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de ácido se puede convertir hasta la base libre correspondiente mediante el tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Un compuesto de la invención, en una forma de sal de adición de base se puede convertir hasta el ácido libre correspondiente mediante el tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los compuestos de la invención, en una forma no oxidada, pueden prepararse a partir de los N-óxidos de los compuestos de la invención, mediante el tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil-fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares), en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0 °C a 80 °C.

Los derivados de pro-fármaco de los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los métodos conocidos por aquellos de una experiencia ordinaria en la materia (por ejemplo, para mayores detalles, véase Saulnier MG, Langley DR, Kadow JF, Senter PD, Knipe JO, Tun MM, Vyas DM y Doyle TW (1994) Synthesis of etoposide phosphate, BMY-4048 1: a watersoluble clinically active prodrug of etoposide. Bioorg Med Chem Lett 4: 2567-2572; y Rautio J, Kumpulainen H, Heimbach T, Oliyai R, Oh D, Järvinen T y Savolainen J (2008)). Por ejemplo, un compuesto de la invención puede formar un pro-fármaco como se muestra:



Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden hacer por medios conocidos por aquellos de una experiencia ordinaria en este campo. Si se protegen o se necesita proteger uno o más grupos funcionales diferentes, por ejemplo, carboxilo, hidroxilo, amino, sulfhidrilo o similares, en un material de partida como se describe en el presente documento, o en cualquier otro precursor, debido a que no deban tomar parte en la reacción o no deban alterar la reacción, éstos son los grupos que se utilizan usualmente en la síntesis de los compuestos peptídicos y también de cefalosporinas y penicilinas, así como de los derivados de ácidos nucleicos y azúcares. Los grupos protectores son los grupos que ya no están presentes en los compuestos finales una vez que se remueven, mientras que los grupos que permanecen como sustituyentes no son grupos protectores en el sentido utilizado en el presente documento, los cuales son grupos que se agregan a un material de partida o en una etapa intermedia y se remueven para obtener un compuesto final. También en el caso de las conversiones de un compuesto de la fórmula (I), en un compuesto diferente de la fórmula (I), se pueden introducir y remover los grupos protectores, si esto es útil o se requiere. Los grupos protectores pueden ya estar presentes en los precursores y deben proteger a los grupos funcionales concernidos contra las reacciones secundarias indeseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir, sin reacciones secundarias indeseadas, a la remoción, típicamente mediante acetólisis, protonólisis, solvolisis, reducción, fotólisis, o también mediante la actividad enzimática, por ejemplo, bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, cuáles grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y más adelante.

La protección de estos grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores mismos y sus reacciones de remoción se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of organic chemistry*), Houben Weyl, 4ª Edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, péptidos, proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea 1982 y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente, o formar, durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención convenientemente pueden prepararse mediante recristalización a partir de una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, utilizando disolventes orgánicos, tales como dioxina, tetrahidrofurano (THF) o metanol.

Los compuestos de la invención pueden prepararse como sus estereoisómeros individuales mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos, se separan los diaestereómeros y se recuperan los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diaestereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diaestereoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Por ejemplo, las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereómeros individuales por medio de cristalización fraccionaria, cromatografía, distribución de disolvente y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea al nivel de un compuesto de partida, o bien en un compuesto de la fórmula (I) mismo. Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diaestereoméricas, por ejemplo, mediante la formación de sal con un ácido quiral puro en enantiómeros, o por medio de cromatografía, por ejemplo,

mediante HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales. Entonces se recupera el enantiómero ópticamente puro, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

En resumen, los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse mediante un proceso, que implica:

- (a) aquellos de los esquemas de reacción I-IV; y
- (b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención, en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la invención hasta una forma no salina;
- 10 (d) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención hasta un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e) opcionalmente convertir una forma de N-óxido de un compuesto de la invención hasta su forma no oxidada;
- (f) opcionalmente resolver un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- 15 (g) opcionalmente convertir un compuesto no derivado de la invención hasta un derivado de pro-fármaco farmacéuticamente aceptable; y
- (h) opcionalmente convertir un derivado de pro-fármaco de un compuesto de la invención hasta su forma no derivada.

20 Hasta donde no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o pueden prepararse de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se da a conocer en los Ejemplos posteriormente en el presente documento.

Un experto en la materia apreciará que las transformaciones anteriores son solamente representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención y que se pueden emplear similarmente otros métodos bien conocidos.

25 EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance. En los Ejemplos proporcionados, las temperaturas se dan en grados Celsius. A menos que se indique de otra manera, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente. Además, si no se indica de otra manera, las condiciones de la HPLC analítica son como sigue:

30 Condición 1: UPLC-EM, columna Acquity BEH C18, 1,7 μm , 2,1 x 50 mm, horno a 40 $^{\circ}\text{C}$, eluyentes: A = agua + ácido fórmico al 0,1 % y B = MeCN + ácido fórmico al 0,1 %, gradiente del 20 % al 100 % de B en 4,3 min, flujo: 0,7 ml/min, detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-).

35 Condición 2: CL-EM, columna Ascentis® Express C18 2,7 μm , 2,1 x 30 mm, 50 $^{\circ}\text{C}$, eluyentes: A = agua + ácido fórmico al 0,05 % + acetato de amonio 3,75 mM y B = MeCN + ácido fórmico al 0,04 %, gradiente del 5 % al 95 % de B en 3,7 min, flujo: 1,2 ml/min a 1,4 ml/min en 3,7 min, detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-).

Condición 3: UPLC-EM, columna Acquity HSS T3, 1,8 μm , 2,1 x 50 mm, horno a 50 $^{\circ}\text{C}$, eluyentes: A = agua + ácido fórmico al 0,05 % + acetato de amonio 3,75 mM y B = MeCN + ácido fórmico al 0,04 %, gradiente del 2 % al 98 % de B en 1,40 min, entonces 98 % de B durante 0,75 min, flujo: 1,2 ml/min, detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-).

40 Condición 4: HPLC, columna Cromolith® Performance, RP-18e, 100 x 4,6 mm + precolumna de 5 x 4,6 mm a temperatura ambiente, eluyentes: A = agua + ácido fórmico al 0,1 % y B = MeCN + ácido fórmico al 0,1 %, gradiente del 2 % al 100 % de B en 8 min, entonces 100 % de B durante 2 min, flujo: 2,0 ml/min, detección UV/VIS (DAD).

Condición 5: CL-EM, columna Ascentis® Express C18, 2,7 μm , 2,1 x 30 mm, 50 $^{\circ}\text{C}$, eluyentes: A = agua + ácido fórmico al 0,05 % + acetato de amonio 3,75 mM y B = MeCN + ácido fórmico al 0,04 %, gradiente del 10 % al 95 % de B en 3,0 min, entonces 95 % de B durante 1,0 min, flujo: 1,2 ml/min, detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-).

Condición 6: CL-EM, columna Ascentis® Express C18, 2,7 µm, 2,1 x 30 mm, 50 °C, eluyentes: A = agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,05 % y B = MeCN + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,04 %, gradiente del 10 % al 95 % de B en 3,0 min, entonces 95 % de B durante 1,0 min, flujo: 1,2 ml/min, detección UV/VIS (DAD), ESI (+).

Condición 7: UPLC-EM, inyección directa, detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-).

- 5 Condición 8: UPLC-EM, columna Acquity BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm, horno a 40 °C, eluyentes: A = agua + ácido fórmico al 0,1 % y B = MeCN + ácido fórmico al 0,1 %, gradiente del 5 % al 100 % de B en 2,0 min, flujo: 0,7 ml/min, detección UV/VIS (DAD), ESI (+/-).

- 10 Condición 9: UPLC-EM, columna Acquity UPLC BEH C8, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm, horno a 45 °C, eluyentes: A = agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 % y B = MeCN, gradiente del 2 % al 95 % de B en 2,8 min, entonces 95 % de B durante 0,5 min, flujo: 0,8 ml/min, detección UV/VIS (DAD), ESI (+).

Condición 10: HPLC, columna CC125/4 Nucleosil® 100-3 C18HD, 4,0 x 125 mm, eluyentes: A = agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 % y B = MeCN + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 %, gradiente desde el 2 % hasta el 100 % de B en 7 min, entonces 100 % de B durante 2 min y finalmente del 100 % al 2 % de B en 1 minuto, flujo: 1,0 mililitro/minuto, detección UV a 215 nanómetros.

- 15 Condición 11: condición similar a la condición 3, horno a 60 °C en lugar de 50 °C.

Además, si no se indica de otra manera, las condiciones de la HPLC de preparación son como sigue:

Condición 12: HPLC de preparación, Columna: XBridge C18, 30 x 100 mm, 5 µm; velocidad de flujo: 30 ml/min; fase móvil: A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeCN; gradiente variable, desde el porcentaje inicial de B hasta el porcentaje final de B y tiempo de ejecución como se especifica en los Ejemplos.

- 20 Condición 13: HPLC de preparación, SunFire^{MR} dc18, 30 x 100 mm, 5 µm; velocidad de flujo: 30 ml/min; fase móvil: A = agua + ácido fórmico al 0,1 %; B = MeCN; gradiente variable, desde el porcentaje inicial de B hasta el porcentaje final de B y tiempo de ejecución como se especifica en los Ejemplos.

- 25 Condición 14: HPLC de preparación Gilson System, columna SunFire^{MR} prep C18 OBD, 5 µm, 30 x 100 mm, eluyentes: A = agua + ácido trifluoro-acético (TFA) al 0,1 % y B = MeCN, gradiente 5 % de B durante 2 min, entonces del 5 % al 100 % de B en 20 min y finalmente 100 % de B en 3 min, flujo: 30 ml/min, detección UV/VIS.

La SFC aquiral de preparación se hace utilizando el siguiente sistema: Waters SFC THAR100; velocidad de flujo de 100 mililitros/ minuto; fase móvil: A = CO₂ súper-crítico; B = MeOH; gradiente variable, tiempo de ejecución desde el porcentaje inicial de B hasta el porcentaje final de B y columnas como se especifican en los Ejemplos. Detalles para las columnas:

- 30 Columna 2-EP: columna de 2-etil-piridina (250 x 30 mm, 5 µm, 60 Å), Princeton.

Columna DEAP: columna de dietil-amino (250 x 30 mm, 5 µm, 60 Å), Princeton

Columna NH₂: columna de amino Reprosil 70 NH₂ (250 x 30 mm, 5 µm), Dr Maisch.

Columna Diol: columna de diol (250 x 30 mm, 5 µm, 60 Å), Princeton.

Columna Sílice: columna de sílice (250 x 30 mm, 5 µm, 60 Å), Princeton.

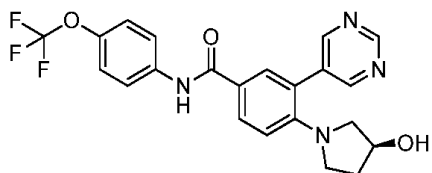
- 35 Los espectros de RMN ¹H se registraron en un espectrómetro de RMN de 300 MHz, o de 400 MHz, o de 600 MHz, como se indica. Los picos significativos se tabulan en el orden: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; s. a, singlete amplio) y número de protones.

- 40 En los siguientes ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas: ac (acuoso); DAD (detector de arreglo de diodos); dba (dibenciliden-acetona); DCM (dicloro-metano); DIPEA (di-isopropil-etilamina); DMF (N,N-dimetil-formamida); DME (dimetoxi-etano); DMSO (dimetilsulfóxido); dppf (1,1'-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno); eq. (equivalentes); ESI (ionización por electroaspersión); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); Et₂O (dietil-éter); h (hora); HPLC (cromatografía de líquidos de alto rendimiento); HV (alto vacío); iPrOH (isopropanol); iPr₂O (di-isopropil-éter); LC (cromatografía de líquidos); M (molar); MeCN (acetonitrilo); MeOH (metanol); min (min); ml (mililitros); MP (macroporoso); MPLC (cromatografía de líquidos a presión media); MS (espectrometría de masas); MW (microondas); n-BuLi (n-butil-litio); NMP (N-metil-pirrolidinona); RMN (resonancia magnética nuclear); PL (poliestireno); PPh₃ (trifenil-fosfina); RM (mezcla de reacción); RT (temperatura ambiente); sat. (saturado); seg

(segundos); SFC (cromatografía de fluidos supercríticos); Si-Tiol (gel de sílice modificado por 3-mercapto-propilo), SPE (extracción en fase sólida); SPhos (2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxi-bifenilo); TBME (metil-terbutil-éter (MTBE)); TFA (ácido trifluoro-acético); TEA (trietilamina); THF (tetrahidrofurano); t_R (tiempo de retención); UPLC (cromatografía de líquidos de ultra-alto rendimiento) y UV (Ultravioleta).

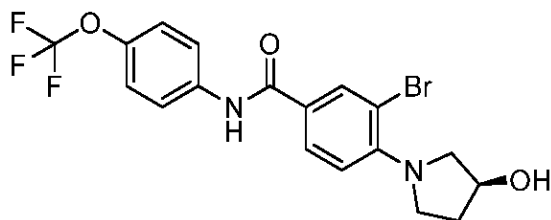
5 Ejemplo 1

(S)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



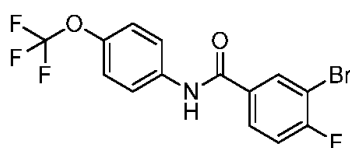
La (S)-3-bromo-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Etap** 1,1, 80 mg, 0,180 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (66,8 mg, 0,539 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7,57 mg, 10,78 μmol) y Na₂CO₃ (57,1 mg, 0,539 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (762 μl), agua (218 μl) y EtOH (109 μl). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y la mezcla de reacción se sometió a irradiación por horno de microondas a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (1 ml) y se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,27 mmol/g, 70,7 mg, 0,090 mmol), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 4 g, ciclohexano / EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 por ciento (8:2), del 30 por ciento al 80 por ciento de EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 por ciento (8:2), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. UPLC-EM (condición 1) t_R 2,36 min, m/z = 445,0 [M+H]⁺, m/z = 443,1 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,70 -1,80 (m, 1 H) 1,82 -1,94 (m, 1 H) 2,68 (dd, 1 H) 2,99 - 3,09 (m, 2 H) 3,18 - 3,26 (m, 1 H) 4,17 - 4,24 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 3,67 Hz, 1 H) 6,98 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,82 - 7,88 (m, 3 H) 7,94 (dd, J = 8,80, 2,45 Hz, 1 H) 8,86 (s, 2 H) 9,16 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H).

Fase 1,1 (S)-3-bromo-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



Una mezcla de 3-bromo-4-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 1,2**, 100 mg, 0,264 mmol), (S)-pirrolidin-3-ol (46,1 mg, 0,529 mmol) y trietilamina (147 μl, 1,058 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (200 μl) se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de terbutil-metil-éter (TBME)/EtOAc (1:1), se lavó en secuencia 5 veces con HCl 0,5M y salmuera, entonces se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 12 g, ciclohexano / EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (9:1), del 10 % al 50 % de EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (9:1)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) t_R 2,83 min, m/z = 444,9 [M+H]⁺, m/z = 443,0 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,79 -1,92 (m, 1 H) 1,91 - 2,04 (m, 1 H) 3,27 (d, J = 10,76 Hz, 1 H) 3,34 - 3,45 (m, 1 H) 3,67 (dd, 1 H) 3,81 (dd, J = 10,39, 4,77 Hz, 1 H) 4,30 - 4,42 (m, 1 H) 4,97 (d, J = 3,42 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,81 - 7,90 (m, 3 H) 8,13 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

Fase 1,2 3-bromo-4-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida

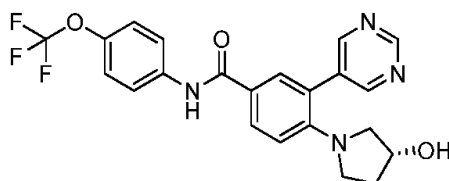


Se añadieron SOCl₂ (2,92 ml, 40,0 mmol) y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0,5 ml) por goteo a una suspensión de ácido 3-bromo-4-fluoro-benzoico (1,752 g, 8 mmol) en tolueno (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C

durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (15 ml). Se añadió di-isopropil-etilamina (DIPEA) (2,79 ml, 16,00 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C, se trató con una solución de 4-trifluoro-metoxianilina (1,181 ml, 8,80 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con HCl acuoso 1M (50 ml) y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME). Los extractos combinados se lavaron con HCl acuoso 1M, NaOH acuoso 1M y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo que se cristalizó a partir de n-heptano/ dicloro-metano (DCM), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 1) t_R = 3,18 min, m/z = 377,9/379,9 [M+H]⁺, m/z = 375,9/377,9 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,56 (t, J = 8,7 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 2 H) 8,00 - 8,06 (m, 1 H) 8,32 (dd, J = 6,6, 2,2 Hz, 1 H) 10,50 (s, 1 H).

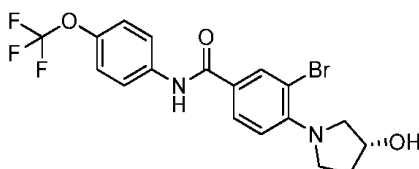
10 Ejemplo 2

(R)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



La (R)-3-bromo-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 2,1**, 80 mg, 0,180 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (66,8 mg, 0,539 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7,57 mg, 10,78 μmol) y Na₂CO₃ (57,1 mg, 0,539 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (762 μl), agua (218 μl) y EtOH (109 μl). El frasco sellado, se evacuó/purgó con argón y entonces la mezcla de reacción se sometió a irradiación por horno de microondas a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (1 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,27 mmol/g, 70,7 mg, 0,090 mmol), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 4 g, ciclohexano / EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (8:2), del 30 % al 80 % de EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (8:2)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo. UPLC-EM (condición 1) t_R = 2,37 min, m/z = 445,0 [M+H]⁺, m/z = 443,2 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,70 -1,81 (m, 1 H) 1,82 -1,93 (m, 1 H) 2,68 (dd, J = 10,15, 1,10 Hz, 1 H) 2,97 -3,11 (m, 2 H) 3,17 -3,27 (m, 1 H) 4,17 -4,25 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 3,67 Hz, 1 H) 6,98 (d, J = 9,05 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,79 -7,90 (m, 3 H) 7,94 (dd, J = 8,80, 2,20 Hz, 1 H) 8,86 (s, 2 H) 9,16 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H).

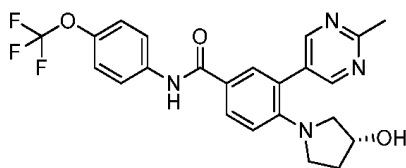
Fase 2,1 (R)-3-bromo-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



Una mezcla de 3-bromo-4-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 1,2**, 100 mg, 0,264 mmol), (R)-pirrolidin-3-ol (46,1 mg, 0,529 mmol) y trietilamina (147 μl, 1,058 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (199 μl) se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con terbutil-metil-éter (TBME)/EtOAc (1:1) (30 ml), se lavó con HCl 0,5M (5 ml, 3 veces) y salmuera (5 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 4 g, ciclohexano / EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (8:2), del 30 % al 80 % de EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (8:2)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo. UPLC-EM (condición 1) t_R = 2,83 min, m/z = 444,9/446,9 [M+H]⁺, m/z = 443,0/445,0 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,80 -1,92 (m, 1 H) 1,92 -2,04 (m, 1 H) 3,24 -3,30 (m, 1 H) 3,36 -3,46 (m, 1 H) 3,60 -3,72 (m, 1 H) 3,81 (dd, J = 10,51, 4,65 Hz, 1 H) 4,36 (d, J = 2,69 Hz, 1 H) 4,97 (d, J = 3,42 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,80 -7,90 (m, 3 H) 8,14 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

Ejemplo 3

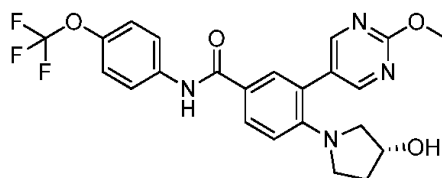
(R)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, utilizando (R)-3-bromo-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 2,1**) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidina para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,46$ min, $m/z = 459,1-460,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 457,2-458,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,76 (d, J = 3,91 Hz, 1 H) 1,82 -1,93 (m, 1 H) 2,65 -2,72 (m, 1 H) 2,68 (s, 3 H) 3,00 - 3,11 (m, 2 H) 3,18 - 3,27 (m, 1 H) 4,17 - 4,25 (m, 1 H) 4,86 (d, J = 3,67 Hz, 1 H) 6,96 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,81 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,83 - 7,88 (m, 2 H) 7,92 (dd, J = 8,80, 2,20 Hz, 1 H) 8,73 (s, 2 H) 10,08 (s, 1 H).

Ejemplo 4

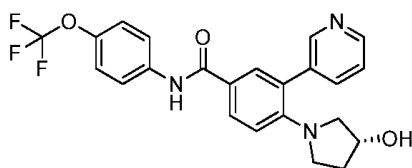
10 (R)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, utilizando (R)-3-bromo-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 2,1**) y ácido (6-metoxi-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. CL-EM (Condición 2) $t_R = 1,96$ min, $m/z = 475,2-476,2$ $[M+H]^+$, $m/z = 573,1$ $[M+TFA-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,70 -1,80 (m, 1 H) 1,82 -1,94 (m, 1 H) 2,72 (d, J = 9,29 Hz, 1 H) 3,01 - 3,13 (m, 2 H) 3,19 - 3,28 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 4,18 - 4,25 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 3,42 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,79 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 7,87 (d, 2 H) 7,91 (dd, J = 8,80, 2,20 Hz, 1 H) 8,64 (s, 2 H) 10,07 (s, 1 H).

Ejemplo 5

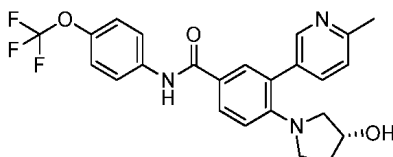
20 (R)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(piridin-3-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, utilizando (R)-3-bromo-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 2,1**) y ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,94$ min, $m/z = 444,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 442,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,68 -1,79 (m, 1 H) 1,85 (dt, J = 8,62, 4,37 Hz, 1 H) 2,66 (d, J = 9,78 Hz, 1 H) 2,98 - 3,07 (m, 2 H) 3,16 - 3,25 (m, 1 H) 4,18 (s. a, 1 H) 4,84 (s. a, 1 H) 6,95 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,50 (dd, J = 7,82, 4,89 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,81 - 7,89 (m, 3 H) 7,92 (dd, J = 8,68, 2,32 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 3,91 Hz, 1 H) 8,65 (s. a, 1 H) 10,10 (s, 1 H).

Ejemplo 6

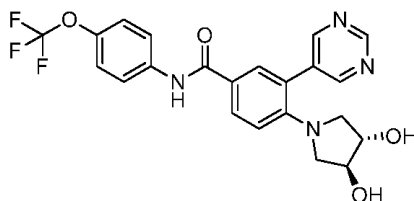
30 (R)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(6-metil-piridin-3-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 1**, utilizando (R)-3-bromo-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 2,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,92$, $m/z = 458,1-459,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 456,2-457,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,69 -1,78 (m, 1 H) 1,81 -1,91 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 2,67 (d, J = 10,27 Hz, 1 H) 3,00 - 3,08 (m, 2 H) 3,18 - 3,28 (m, 1 H) 4,16 - 4,21 (m, 1 H) 4,83 (d, J = 3,42 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 9,05 Hz, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 3 H) 7,68 (dd, J = 7,95, 2,32 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 7,84 - 7,92 (m, 3 H) 8,48 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,09 (s, 1 H).

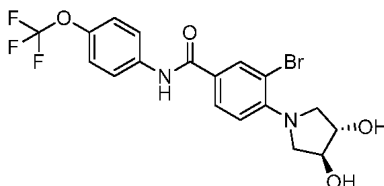
Ejemplo 7

4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



La 3-bromo-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 7,1**, 60 mg, 0,13 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (66,6 mg, 0,325 mmol), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (9,13 mg, 0,013 mmol) y Na $_2$ CO $_3$ (68,9 mg, 0,650 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas. El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se añadieron DME (552 μ l), agua (158 μ l) y EtOH (79 μ l). La mezcla de reacción entonces se sometió a irradiación de horno de microondas a 120 $^\circ$ C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con DME (2 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,27 mmol/g, 102 mg, 0,130 mmol), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 12, del 20 % al 50 % en 18 min), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,10$ min, $m/z = 461,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 459,0$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,75 (d, J = 10,27 Hz, 2 H) 3,27 (dd, J = 10,39, 3,55 Hz, 2 H) 3,88 (s, a, 2 H) 5,07 (d, J = 3,42 Hz, 2 H) 6,97 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,82 - 7,90 (m, 3 H) 7,94 (dd, J = 8,80, 2,45 Hz, 1 H) 8,85 (s, 2 H) 9,17 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H).

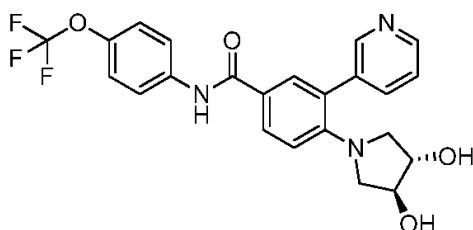
Fase 7,1 3-bromo-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



Una solución de 3-bromo-4-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 1,2**, 500 mg, 1,322 mmol), (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol (205 mg, 1,984 mmol) y trietilamina (553 μ l, 3,97 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (994 μ l) se agitó a 90 $^\circ$ C durante 24 horas. Se añadieron (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol, (68,2 mg, 0,661 mmol) y trietilamina (183 μ l, 1,322 mmol) adicionales y la mezcla se agitó a 100 $^\circ$ C durante 16 horas. La mezcla enfriada se trató con HCl 0,5M (20 ml) y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME)/EtOAc (1:1). Los extractos combinados se lavaron con HCl 0,5M (20 ml) y salmuera, se secaron sobre MgSO $_4$ y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo que se cristalizó a partir de ciclohexano / EtOAc, para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,41$ min, $m/z = 460,9/462,9$ $[M+H]^+$, $m/z = 459,0/461,0$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,24 (d, J = 10,76 Hz, 2 H) 3,88 (dd, J = 10,51, 3,67 Hz, 2 H) 4,02 (s, a, 2 H) 5,15 (d, J = 3,18 Hz, 2 H) 6,89 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,84 (dd, J = 8,68, 2,08 Hz, 1 H) 7,85 - 7,89 (m, 2 H) 8,13 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ejemplo 8

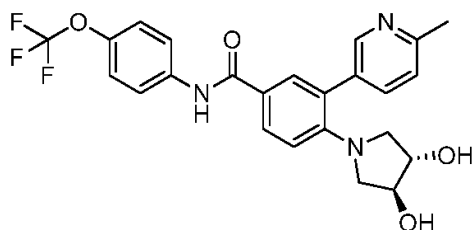
4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(piridin-3-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 7** utilizando 3-bromo-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 7,1**) y ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,67$ min, $m/z = 460,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 458,0$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,73 (d, $J = 10,76$ Hz, 2 H) 3,24 (dd, $J = 10,51, 3,67$ Hz, 2 H) 3,85 (d, $J = 2,20$ Hz, 2 H) 5,03 (s. a, 2 H) 6,92 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J = 8,31$ Hz, 2 H) 7,48 (dd, $J = 7,46, 5,26$ Hz, 1 H) 7,76 - 7,83 (m, 2 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 7,91 (dd, $J = 8,80, 2,20$ Hz, 1 H) 8,55 (dd, $J = 4,77, 1,59$ Hz, 1 H) 8,62 (d, $J = 1,47$ Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H).

Ejemplo 9

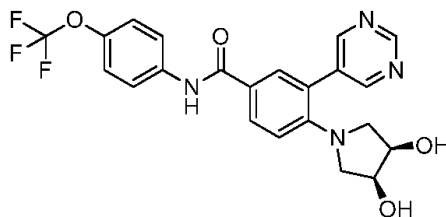
10 4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(6-metil-piridin-3-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 7** utilizando 3-bromo-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 7,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,65$ min, $m/z = 474,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 472,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 2,74 (d, $J = 10,76$ Hz, 2 H) 3,25 (dd, $J = 10,51, 3,67$ Hz, 2 H) 3,85 (s. a, 2 H) 5,03 (s. a, 2 H) 6,90 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H) 7,27 - 7,38 (m, 3 H) 7,68 (dd, $J = 7,82, 2,20$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 7,85 - 7,88 (m, 2 H) 7,87 - 7,91 (m, 1 H) 8,48 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 10,09 (s, 1 H).

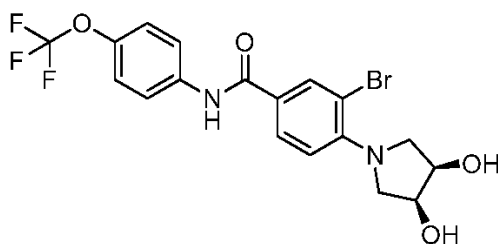
Ejemplo 10

4-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



20 La 3-bromo-4-((3S,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 10,1**, 60 mg, 0,13 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (32,2 mg, 0,260 mmol), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (9,11 mg, 0,013 mmol) y Na $_2$ CO $_3$ (55,0 mg, 0,519 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (551 μ l), agua (157 μ l) y EtOH (79 μ l). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 $^{\circ}$ C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con DME (3 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,44 mmol/g, 54,1 mg, 0,078 mmol), se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (columna DEAP, isocrática al 25 % en 9 min), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,83$ min, $m/z = 462,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 460,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,05 (dd, $J = 10,76, 4,16$ Hz, 2 H) 3,26 (dd, $J = 10,51, 4,89$ Hz, 2 H) 3,98 (t, $J = 3,91$ Hz, 2 H) 4,89 (s. a, 2 H) 7,35 (d, $J = 8,56$ Hz, 2 H) 7,79 - 7,90 (m, 2 H) 8,10 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

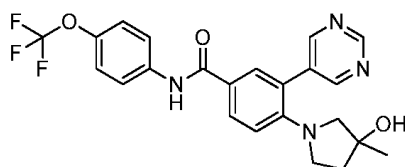
Fase 10,1 3-bromo-4-((3S,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



Una solución de 3-bromo-4-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 1,2**, 500 mg, 1,32 mmol), (3S,4R)-pirrolidin-3,4-diol (170 mg, 1,65 mmol) y trietilamina (369 μ l, 2,64 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (1,322 μ l) se agitó a 90 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se trató con HCl 0,5M (15 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml).
 5 La fase acuosa se retro-extrajo con EtOAc (20 ml, 2 veces) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 40 g, ciclohexano / EtOAc, del 50 % al 100 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco amorfo. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,02 min, m/z = 461,2-463,1 [M+H]⁺, m/z = 459,1-461,1 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,40 (dd, J = 9,90, 4,52 Hz, 2 H) 3,67 (dd, J = 9,66, 5,26 Hz, 2 H) 4,06 - 4,16 (m, 2 H) 4,94 (d, J = 4,65 Hz, 2 H) 6,86 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,80 - 7,91 (m, 3 H) 8,13 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

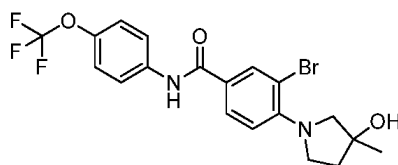
Ejemplo 11

4-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



La 3-bromo-4-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 11,1**, 83 mg, 0,18 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (66,9 mg, 0,540 mmol) y Na₂CO₃ (57,2 mg, 0,540 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (764 μ l), agua (218 μ l) y EtOH (109 μ l). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y la mezcla de reacción se sometió a irradiación por horno de microondas a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (1 ml) y se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,27 mmol/g, 70,9 mg, 0,090 mmol), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 4 g, ciclohexano / EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (8:2), del 20 % al 70 % de EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (8:2)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. UPLC-EM (condición 1) t_R = 2,47 min, m/z = 459,0 [M+H]⁺, m/z = 457,1 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (s, 3 H) 1,68 -1,83 (m, 2 H) 2,77 (d, J = 9,78 Hz, 1 H) 2,87 (d, 1 H) 2,97 - 3,07 (m, 1 H) 3,21 - 3,30 (m, 1 H) 4,72 (s, 1 H) 6,96 (d, J = 9,05 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,80 - 7,89 (m, 3 H) 7,94 (dd, J = 8,93, 2,32 Hz, 1 H) 8,86 (s, 2 H) 9,16 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H), 9,29 ppm.

Fase 11,1 3-bromo-4-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida

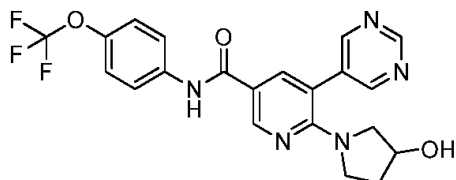


Una mezcla de 3-bromo-4-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 1,2**, 100 mg, 0,264 mmol), clorhidrato de 3-metil-pirrolidin-3-ol (72,8 mg, 0,529 mmol) y trietilamina (147 μ l, 1,058 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO) (199 μ l) se agitó a 90 °C durante 16 horas. Se añadió trietilamina (73,7 μ l, 0,529 mmol) adicional a la mezcla y se continuó la agitación durante 72 horas a 100 °C. La mezcla de reacción fría se diluyó con terbutil-metil-éter (TBME)/EtOAc (1:1) (30 ml), se lavó en secuencia con HCl 0,5M (5 ml, 3 veces), salmuera (5 ml) y entonces se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 12 g, ciclohexano / EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (9:1), del 20 % al 60 % de EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (9:1)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) t_R = 2,98 min, m/z = 459/461,0 [M+H]⁺, m/z = 457/459 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 3 H) 1,77 -1,95 (m, 2 H) 3,32 - 3,35 (m, 1 H) 3,37 - 3,48 (m, 1 H) 3,65 (d, J = 10,03 Hz, 1 H) 3,75 (td, J

= 9,41, 7,09 Hz, 1 H) 4,79 (s, 1 H) 6,90 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,81 - 7,91 (m, 3 H) 8,13 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ejemplo 12

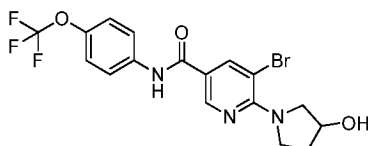
6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



5

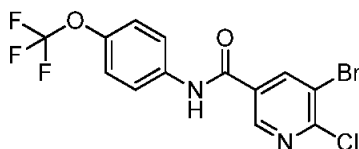
La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 60 mg, 0,152 mmol), (Rac.)-pirrolidin-3-ol (15,86 mg, 0,182 mmol) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (53,0 μ l, 0,303 mmol) en iPrOH (250 μ l) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se sometieron a irradiación por horno de microondas a 110 $^{\circ}$ C durante 20 min. La mezcla de reacción entonces se transfirió a un frasco de horno de microondas que contenía ácido pirimidin-5-il-borónico (56,4 mg, 0,455 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10,65 mg, 0,015 mmol), Na₂CO₃ (80 mg, 0,758 mmol) y se trató con una mezcla de DME (600 μ l) - agua (200 μ l). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y la mezcla de reacción se sometió a irradiación por horno de microondas a 80 $^{\circ}$ C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (1,5 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 59,7 mg, 0,076 mmol), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 13, 30 % durante 0,2 min, entonces del 30 % al 60 % en 12 min), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) t_R = 2,01 min, m/z = 446,0 [M+H]⁺, m/z = 444,1 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,70 -1,79 (m, 1 H) 1,79 -1,90 (m, 1 H) 2,88 (d, J = 11,0 Hz, 1 H) 3,18 - 3,27 (m, 2 H) 3,38 - 3,43 (m, 1 H) 4,17 - 4,25 (m, 1 H) 4,79 - 5,01 (m, 1 H) 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 4,9 Hz, 2 H) 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 8,89 (s, 2 H) 9,19 (s, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

20 **Fase 12,1** 5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 1 g, 2,53 mmol) y (Rac.)-pirrolidin-3-ol (264 mg, 3,03 mmol) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (883 μ l, 5,06 mmol), en iPrOH (4213 μ l) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se calentaron a 140 $^{\circ}$ C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, se trató con HCl 0,5M (10 ml) y EtOAc (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad a presión reducida. La trituración del residuo en ciclohexano y filtración del sólido proporcionó el compuesto del título como un sólido grisáceo. UPLC-EM (condición 1) t_R = 2,63 min, m/z = 445,9-447,9 [M+H]⁺, m/z = 444,0-446,0 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,80 -2,02 (m, 2 H) 3,58 (d, J = 11,49 Hz, 1 H) 3,67 - 3,79 (m, 1 H) 3,82 - 3,93 (m, 2 H) 4,32 - 4,40 (m, 1 H) 4,98 (s, 1 H) 7,36 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 8,35 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,69 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,23 (s, 1 H).

30 **Fase 12,2** 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



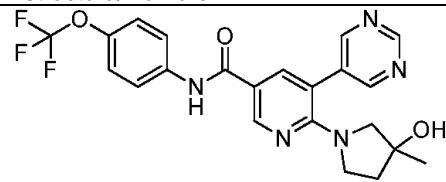
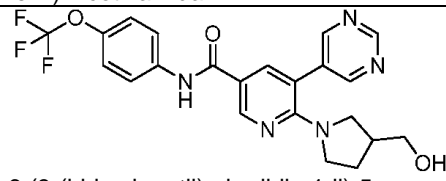
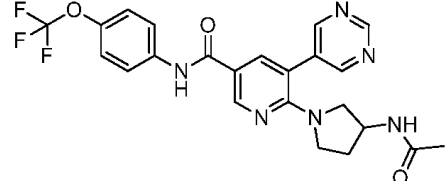
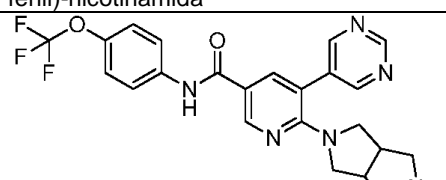
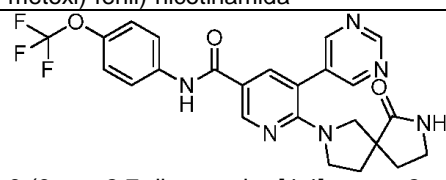
Se añadieron por goteo SOCl₂ (1,089 ml, 14,92 mmol) y N,N-dimetil-formamida (DMF) (0,01 ml) a una suspensión de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico (1,176 g, 4,97 mmol) en tolueno (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 85 $^{\circ}$ C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (10 ml). Se añadió di-isopropil-etilamina (DIPEA) (1,74 ml, 9,95 mmol) y la mezcla se enfrió hasta -15 $^{\circ}$ C bajo una atmósfera de argón, se trató con una solución de 4-trifluoro-metoxianilina (0,701 ml, 5,22 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente estaba a presión reducida y el residuo se trató con HCl acuoso 1M (50 ml) y se extrajo con terbutil-metil-éter (TBME) / EtOAc (4:1). Los extractos

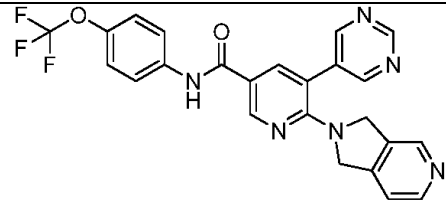
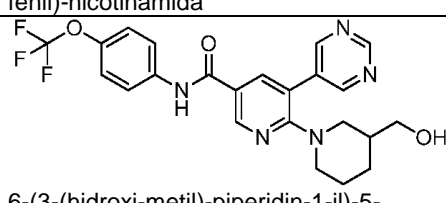
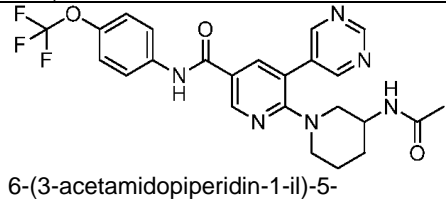
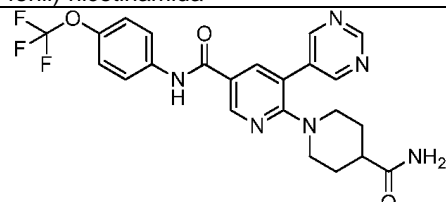
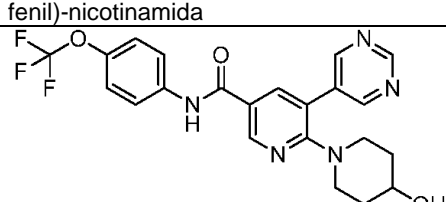
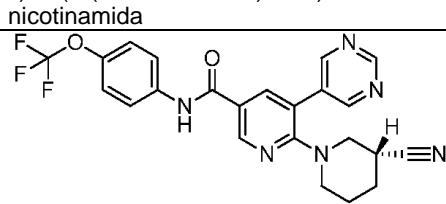
40

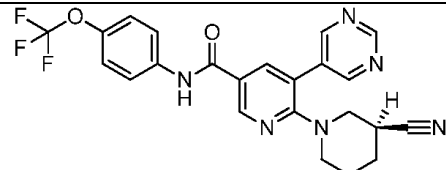
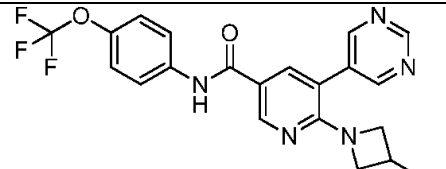
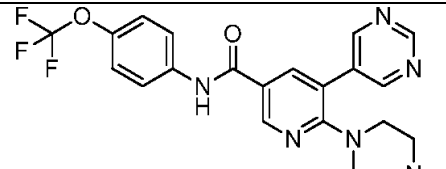
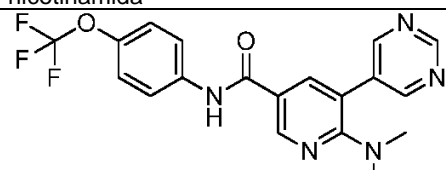
combinados se lavaron con HCl acuoso 1M, Na₂CO₃ saturado acuoso y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar el producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Biotage, 50 g, ciclohexano / EtOAc del 5 % al 25 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo. UPLC-EM (Condición 1) t_R = 3,09 min, m/z = 394,9/396,8 [M+H]⁺, m/z = 393,0/394,9 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 2 H) 8,73 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 8,92 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 10,69 (s, 1 H).

Ejemplo 13-27

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 12** utilizando 5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y el material de partida como se indica.

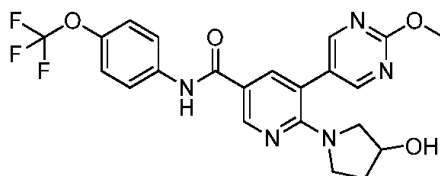
Ej.	Estructura/Nombre	Análítica del material de partida
13	 6-(3-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida	Clorhidrato de 3-metil-pirrolidin-3-ol UPLC-EM (condición 1) t _R = 2,59 min, m/z = 460,0 [M+H] ⁺ , m/z = 458,0 [M-H] ⁻ ; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20 (s, 3 H) 1,65 - 1,85 (m, 2 H) 2,96 (d, 1 H) 3,03 (d, 1 H) 3,17 - 3,25 (m, 1 H) 3,44 - 3,47 (m, 1 H) 4,72 (s, a, 0 H) 7,35 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 4,65 Hz, 2 H) 8,09 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,89 (s, 2 H) 9,19 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H).
14	 6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida	Pirrolidin-3-il-metanol UPLC-EM (Condición 9) t _R = 1,57 min, m/z = 460,4 [M+H] ⁺ .
15	 6-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida	N-(pirrolidin-3-il)-acetamida UPLC-EM (Condición 9) t _R = 1,63 min, m/z = 487,4 [M+H] ⁺ .
16	 6-(5-metil-hexahidropirrolo-[3,4-c]-pirrol-2(1H)-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida	2-metil-octahidro-pirrolo-[3,4-c]-pirrol UPLC-EM (Condición 3) t _R = 0,76 min, m/z = 485,2 [M+H] ⁺ , 483,1 [M-H] ⁻ .
17	 6-(6-oxo-2,7-diazaespiro-[4,4]-nonan-2-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida	2,7-diazaespiro-[4,4]-nonan-1-ona UPLC-EM (Condición 9) t _R = 1,66 min, m/z = 499,4 [M+H] ⁺ .

Ej.	Estructura/Nombre	Análítica del material de partida
18	 <p>5-(pirimidin-5-il)-6-(1H-pirrolo-[3,4-c]-piridin-2(3H)-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	12 / 12 y 2,3-dihidro-1H-pirrolo-[3,4-c]-piridina UPLC-EM (Condición 9) $t_R = 1,60$ min, $m/z = 479,4$ $[M+H]^+$.
19	 <p>6-(3-(hidroxi-metil)-piperidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	Piperidin-3-il-metanol UPLC-EM (Condición 9) $t_R = 1,82$ min, $m/z = 474,4$ $[M+H]^+$.
20	 <p>6-(3-acetamidopiperidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	N-(piperidin-3-il)-acetamida UPLC-EM (Condición 9) $t_R = 1,82$ min, $m/z = 501,5$ $[M+H]^+$.
21	 <p>6-(4-carbamoil-piperidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	Piperidin-4-carboxamida UPLC-EM (Condición 9) $t_R = 1,73$ min, $m/z = 487,5$ $[M+H]^+$.
22	 <p>6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	Piperidin-4-ol UPLC-EM (Condición 9) $t_R = 1,75$ min, $m/z = 460,4$ $[M+H]^+$.
23	 <p>(R)-6-(3-cianopiperidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	(R)-piperidin-3-carbonitrilo, UPLC-EM (Condición 9) $t_R = 2,00$ min, $m/z = 469,4$ $[M+H]^+$.

Ej.	Estructura/Nombre	Analítica del material de partida
24	 <p>S)-6-(3-cianopiperidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	(S)-piperidin-3-carbonitrilo, UPLC-EM (Condición 9) $t_R = 2,00$ min, $m/z = 469,4$ $[M+H]^+$.
25	 <p>6-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-5-(pirimidín-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	Clorhidrato de 3-hidro-azetidina UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,99$ min, $m/z = 432,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 430,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,44 - 3,55 (m, 2 H) 3,85 - 3,98 (m, 2 H) 4,31 - 4,46 (m, 1 H) 5,59 (d, J = 6,1 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,3 Hz, 2 H) 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 8,91 (s, 2 H) 9,22 (s, 1 H) 10,22 (s, 1 H).
26	 <p>6-(4-metil-piperazín-1-il)-5-(pirimidín-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	1-metil-piperazina UPLC-EM (Condición 9) $t_R = 1,56$ min, $m/z = 459,4$ $[M+H]^+$.
27	 <p>6-(metil-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-amino)-5-(pirimidín-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	N-metil-tetrahidro-2H-piran-4-amina UPLC-EM (Condición 9) $t_R = 1,94$ min, $m/z = 474,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

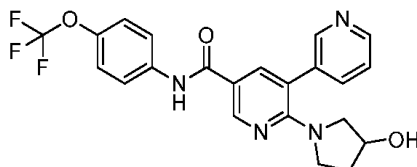


- 5 La 5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (60 mg, 0,134 mmol), ácido (6-metoxi-piridin-3-il)-borónico (62,1 mg, 0,403 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5,66 mg, 8,07 μ mol) y Na₂CO₃ (42,8 mg, 0,403 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (570 μ l), agua (163 μ l) y EtOH (81 μ l). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y la mezcla de reacción se sometió a irradiación por horno de microondas a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (2 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,27 mmol/g, 52,9 mg, 0,067 mmol), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 13, del 25 % al 55 % en 12 min), para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,19$ min, $m/z = 473,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 474,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm
- 10

1,68 -1,80 (m, 1 H) 1,79 -1,92 (m, 1 H) 2,94 (d, J = 11,00 Hz, 1 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,35 - 3,46 (m, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 4,18 - 4,29 (m, 1 H) 4,87 (s. a, 1 H) 7,35 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 8,02 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,67 (s, 2 H) 8,77 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

Ejemplo 29

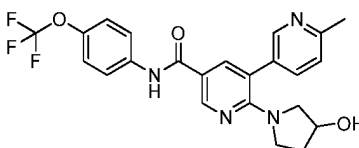
5 2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 28**, utilizando 5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,1**) y ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,78$ min, $m/z = 445,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 443,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 -1,78 (m, 1 H) 1,78 -1,90 (m, 1 H) 2,88 (d, J = 11,25 Hz, 1 H) 3,13 - 3,28 (m, 2 H) 3,35 - 3,45 (m, 1 H) 4,20 (s. a, 1 H) 4,85 (d, J = 3,42 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,50 (dd, J = 7,82, 4,89 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 8,07 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 8,04 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,59 (dd, J = 4,77, 1,34 Hz, 1 H) 8,65 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ejemplo 30

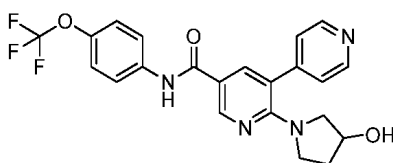
15 2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 28**, utilizando 5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido grisáceo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,61$ min, $m/z = 459,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 457,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 -1,77 (m, 1 H) 1,77 -1,88 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 2,88 (d, J = 11,49 Hz, 1 H) 3,15 - 3,27 (m, 2 H) 3,38 (td, J = 9,96, 7,21 Hz, 1 H) 4,15 - 4,22 (m, 1 H) 4,84 (d, J = 3,42 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,07 Hz, 3 H) 7,68 (dd, J = 7,95, 2,32 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,99 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,48 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

Ejemplo 31

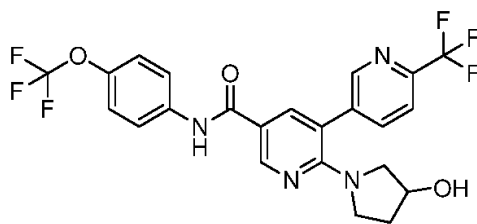
25 2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,4'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 28**, utilizando 5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,1**) y ácido 4-piridinaborónico para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,62$ min, $m/z = 445,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 443,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,70 -1,80 (m, 1 H) 1,85 (dd, J = 8,68, 4,28 Hz, 1 H) 2,85 (d, J = 11,49 Hz, 1 H) 3,24 (dd, J = 11,25, 4,16 Hz, 2 H) 3,40 - 3,53 (m, 1 H) 4,21 (s. a, 1 H) 4,87 (s. a, 1 H) 7,35 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,45 (d, J = 5,87 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 9,29 Hz, 2 H) 8,07 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,65 (d, J = 5,14 Hz, 2 H) 8,78 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

Ejemplo 32

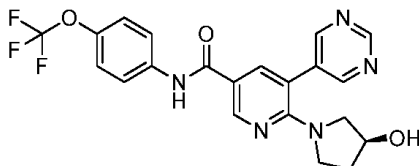
35 2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6'-(trifluoro-metil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 28**, utilizando 5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,1**) y ácido (6-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido grisáceo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,77$ min, $m/z = 513,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 511,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,70 -1,80 (m, 1 H) 1,80 -1,91 (m, 1 H) 2,85 (d, J = 11,49 Hz, 1 H) 3,15 - 3,27 (m, 2 H) 3,35 - 3,46 (m, 1 H) 4,16 - 4,26 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 3,42 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 8,00 (d, J = 8,07 Hz, 1 H) 8,06 - 8,14 (m, 2 H) 8,80 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,85 (d, J = 1,71 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

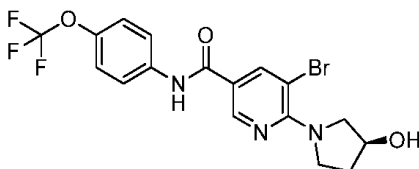
Ejemplo 33

10 (S)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

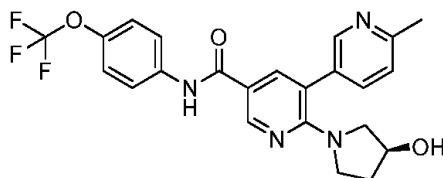


La (S)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 33,1**, 2,4 g, 5,38 mmol) y ácido pirimidin-5-il-borónico (1,33 g, 10,76 mmol) se disolvieron en una mezcla de DME (15 ml) y EtOH (2,1 ml). Se añadió una solución de $NaHCO_3$ acuoso 2M (8,07 ml, 16,14 mmol), la mezcla de reacción se inundó con argón, entonces se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,453 g, 0,645 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo argón a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 200 g, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), del 2 % al 5 % de metanol (MeOH)). El tratamiento con Si-Tiol (1 g) en metanol (MeOH) y una purificación adicional mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, EtOAc / metanol (MeOH), del 0 al 20 % de metanol (MeOH)) proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,63$ min, HPLC Quiral (CHIRALPAK® AD-H, 250 x 4,6 mm, eluyente : EtOH, 0,5 ml/min, Ultravioleta 210 nanómetros) $t_R = 31,72$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,91$ min, $m/z = 446,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 -1,78 (m, 1 H) 1,79 -1,89 (m, 1 H) 2,87 (d, J = 11,73 Hz, 1 H) 3,21 (m, J = 11,10, 4,90 Hz, 2 H) 3,37 (m, J = 7,40 Hz, 1 H) 4,19 (s. a, s. a, 1 H) 4,87 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,75 - 7,89 (m, 2 H) 8,08 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,70 - 8,83 (m, 1 H) 8,87 (s, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

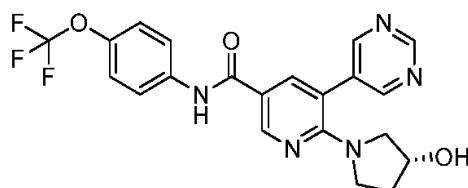
Fase 33,1 (S)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



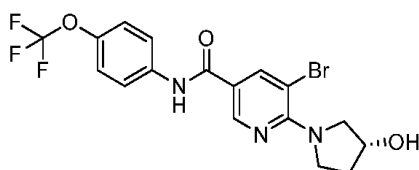
30 La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 2,37 g, 6,0 mmol) y (S)-pirrolidin-3-ol (0,627 g, 7,2 mmol) se disolvieron en iPrOH (6 ml). Se añadió di-isopropil-etilamina (DIPEA) (2,1 ml, 12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 hora en un frasco para horno de microondas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 0,5M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida hasta que comenzó la cristalización. La mezcla se trituró con *n*-pentano, se filtró y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino beige. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,51$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,09$ min, $m/z = 448,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,74 -2,03 (m, 2 H) 3,55 (d, J = 11,34 Hz, 1 H) 3,64 - 3,74 (m, 1 H) 3,78 - 3,89 (m, 2 H) 4,33 (s. a, s. a, 1 H) 4,97 (d, J = 3,13 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,78 - 7,90 (m, 2 H) 8,32 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 8,63 - 8,72 (m, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

Ejemplo 34(S)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

5 La (S)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 33,1**, 60 mg, 0,134 mmol) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico (36,8 mg, 0,19 mmol) se disolvieron en DME (0,5 ml). Se añadió una solución de NaHCO₃ acuoso 2 M (0,2 ml, 0,6 mmol), la mezcla de reacción se inundó con argón, se calentó hasta 90 °C y entonces se trató con Pd(PPh₃)₂Cl₂ (9,44 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 90 °C durante 2 horas en un tubo de presión segura sellado. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), del 2 % al 10 % de metanol (MeOH)) y se trató con Si-Tiol (50 mg) en metanol (MeOH), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo grisáceo. HPLC (Condición 4) t_R = 4,09 min, UPLC-EM (Condición 7) m/z = 459,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,60 -1,75 (m, 1 H) 1,76 -1,87 (m, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 2,86 (d, J = 11,73 Hz, 1 H) 3,11 - 3,24 (m, 2 H) 10 3,27 - 3,43 (m, 1 H) 4,17 (s. a, s. a, 1 H) 4,83 (s. a, s. a, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 3 H) 7,69 (dd, J = 7,82, 1,96 Hz, 1 H) 15 7,79 - 7,89 (m, 2 H) 7,98 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,48 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,73 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

Ejemplo 35(R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

20 La 5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**, 2 g, 4,48 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (0,666 g, 5,38 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,315 g, 0,448 mmol) y Na₂CO₃ (1,425 g, 13,45 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas. El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se añadieron DME (12,55 ml), agua (3,59 ml), EtOH (1,793 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3,5 horas, se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (4 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,27 mmol/g, 1,765 g, 2,241 mmol), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 120 g, ciclohexano / EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (9:1), del 60 % al 90 % de EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (9:1)). La cristalización a partir de una mezcla de tolueno / EtOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco amorfo. HPLC Quiral (CHIRALPAK® AD-H, 250 x 4,6 mm, eluyente : EtOH, 0,5 ml/min, Ultravioleta 210 nanómetros) t_R = 18,58 min, UPLC-EM (condición 1) t_R = 2,07 min, m/z = 446,1 [M+H]⁺, m/z = 444,2 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,70 -1,80 (m, 1 H) 1,81 -1,92 (m, 1 H) 2,89 (d, J = 11,25 Hz, 1 H) 3,18 - 3,28 (m, 2 H) 3,35 - 3,44 (m, 1 H) 4,22 (s. a, s. a, 1 H) 4,89 (d, J = 3,42 Hz, 1 H) 25 7,35 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 8,10 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,89 (s, 2 H) 30 9,20 (s, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

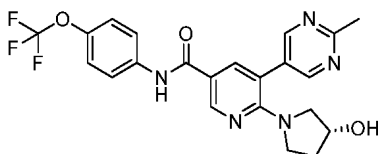
Fase 35,1 (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

35 La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 2 g, 5,06 mmol) y (R)-pirrolidin-3-ol (0,529 g, 6,07 mmol) en iPrOH (7,78 ml) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se sometieron a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a

sequedad a presión reducida entonces se extrajo a partir de HCl 0,5M (100 ml) y EtOAc (60 ml). La capa acuosa se retroextrajo con EtOAc (60 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,5 M, agua, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad a presión reducida. La trituración del residuo en mezcla de ciclohexano/EtOAc y la filtración del sólido proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,64$ min, $m/z = 445,9/447,9$ [M+H]⁺, $m/z = 444,0/446,0$ [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,82 -1,91 (m, 1 H) 1,91 -1,99 (m, 1 H) 3,57 (d, J = 11,49 Hz, 1 H) 3,71 (ddd, J = 10,94, 7,89, 3,42 Hz, 1 H) 3,81 - 3,92 (m, 2 H) 4,31 - 4,40 (m, 1 H) 4,98 (d, J = 3,18 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,29 Hz, 2 H) 8,34 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,68 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

Ejemplo 36

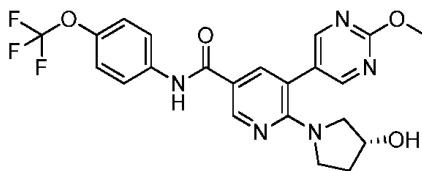
10 (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(2-metil-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**, 60 mg, 0,134 mmol), 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidina (44,4 mg, 0,202 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (9,44 mg, 0,013 mmol) y Na₂CO₃ (42,8 mg, 0,403 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con DME (570 μl), EtOH (81 μl) y agua (163 μl). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se sometió a irradiación por horno de microondas a 80 °C con agitación durante 2 horas, se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (1 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,27 mmol/g, 52,9 mg, 0,067 mmol), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 12, 20 % durante 0,2 min, entonces 20 % al 50 % en 12 min), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,82$ min, $m/z = 458,2$ [M+H]⁺, $m/z = 443,2$ [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,69 -1,80 (m, 1 H) 1,79 -1,92 (m, 1 H) 2,69 (s, 3 H) 2,91 (d, J = 11,00 Hz, 1 H) 3,14 - 3,49 (m, 3 H) 4,13 - 4,28 (m, 1 H) 4,83 (s, a, 1 H) 7,34 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,80 - 7,91 (m, 2 H) 8,05 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,75 (s, 2 H) 8,78 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,14 (s, 1 H).

Ejemplo 37

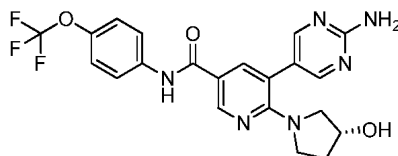
25 (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 36** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y ácido (6-metoxi-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,24$ min, $m/z = 476,2-477,2$ [M+H]⁺, $m/z = 474,2-475,2$ [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,71 -1,79 (m, 1 H) 1,80 -1,91 (m, 1 H) 2,96 (d, 1 H) 3,21 - 3,45 (m, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 4,20 - 4,25 (m, 1 H) 4,86 - 4,90 (m, 1 H) 7,35 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,85 (d, 2 H) 8,02 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,67 (s, 2 H) 8,77 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

Ejemplo 38

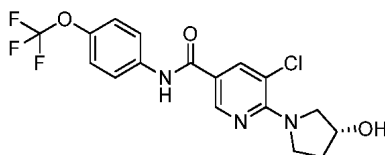
35 (R)-5-(2-amino-pirimidin-5-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla de (R)-5-cloro-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 38,1**, 50 mg, 0,124 mmol), ácido (2-amino-pirimidin-5-il)-borónico (26 mg, 0,187 mmol), Na₂CO₃ 2M (0,124 ml, 0,249 mmol) y DME (2,5 ml) se inundó con argón y se añadió PdCl₂(dppf)(CH₂Cl₂) (10 mg, 0,012 mmol). La mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 30 min, se pasó a través de un cartucho de PL-Tiol MP SPE

(StratoSpheres^{MR}), el cartucho se lavó con metanol (MeOH) y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante CL-EM de preparación, para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (Condición 5) $t_R = 1,53$ min, $m/z = 461,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 459,1$ $[M-H]^-$.

Fase 38,1 (R)-5-cloro-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



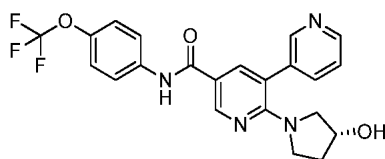
5

Una mezcla de 5,6-dicloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (preparada a partir de ácido 5,6-dicloro-nicotínico de una manera análoga a la descrita en la **Fase 12,2**, 1,5 g, 4,27 mmol), (R)-pirrolidin-3-ol (447 mg, 5,13 mmol), iPrOH (10 ml) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (1,104 g, 8,54 mmol) se sometió a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se apagó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un polvo color beige. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,85-1,97 (m, 2H) 3,59 (d, J = 12Hz, 1H) 3,7-3,8 (m, 1H) 3,8-3,95 (m, 2H) 4,35-4,40 (m, 1H) 5,00 (s, 1H) 7,35 (d, J = 2Hz, 2H) 7,86 (d, J = 2Hz, 2H) 8,17 (s, 1H) 8,66 (s, 1H) 10,22 (s, 1H).

10

Ejemplo 39

15 (R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

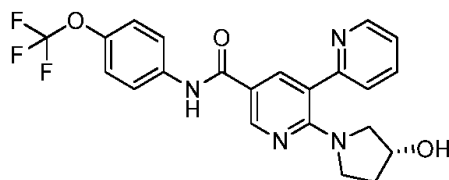


20

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 36** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,82$ min, $m/z = 445,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 443,2$ $[M-H]^-$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,67 -1,77 (m, 1 H) 1,83 (dd, J = 8,80, 4,40 Hz, 1 H) 2,87 (d, J = 11,49 Hz, 1 H) 3,14 - 3,26 (m, 2 H) 3,39 - 3,45 (m, 1 H) 4,18 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 4,83 (s. a, 1 H) 7,34 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,50 (dd, J = 7,70, 4,77 Hz, 1 H) 7,78 - 7,90 (m, 3 H) 8,03 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,55 - 8,61 (m, 1 H) 8,65 (d, J = 1,71 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ejemplo 40

25 (R)-2'-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[2,3'-bipiridina]-5'-carboxamida



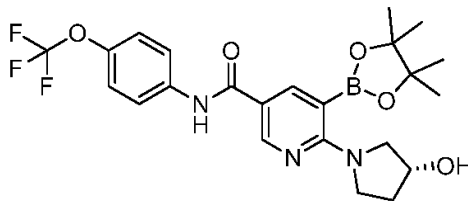
30

35

La (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 40,1**, 150 mg, 0,243 mmol), 2-bromo-piridina (192 mg, 1,216 mmol), Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (17,07 mg, 0,024 mmol) y Na₂CO₃ (77 mg, 0,730 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (1032 μl), agua (295 μl) y EtOH (147 μl). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con DME (2 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,43 mmol/g, 102 mg, 0,146 mmol), se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 12 g, ciclohexano / EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (9:1), del 25 % al 100 % de EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (9:1)) y la purificación adicional mediante HPLC de preparación (Condición 13, del 5 % al 100 % en 14 min) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,85$ min, $m/z = 445,2$ $[M+H]^+$, $m/z = 443,2$ $[M-H]^-$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,65 -1,78 (m, 1 H) 1,79 -1,94 (m, 1 H) 2,85 (d, J = 11,49 Hz, 1 H) 3,13 - 3,28 (m, 2 H) 3,36 - 3,50 (m, 1 H) 4,19 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 4,83 (d, J = 3,18 Hz, 1 H) 7,24 - 7,44 (m, 3 H) 7,53 (d, J = 7,82 Hz, 1 H) 7,80 - 7,97 (m, 3 H) 8,12 (d,

J = 2,20 Hz, 1 H) 8,66 (dd, J = 4,89, 0,73 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

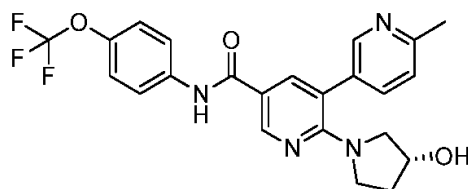
Fase 40,1 (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 5 La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**, 376 mg, 0,843 mmol), bis-(pinacolato)-diboro (856 mg, 3,37 mmol), SPhos (25,9 mg, 0,063 mmol), Pd(OAc)₂ (5,68 mg, 0,025 mmol) y K₃PO₄ finamente molido (537 mg, 2,53 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas, el cual se selló y se evacuó / purgó con argón. Se añadió dioxano (3,371 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 días. Se añadió entonces una segunda porción de bis-(pinacolato)-diboro (428 mg, 1,685 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas y entonces a 65 °C durante la noche. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc/terbutil-metil-éter (TBME) (1:1). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 24 g, ciclohexano / EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (9:1), del 20 % al 70 % de EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (9:1)), para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris. UPLC-EM (condición 1) t_R = 2,42 min, m/z = 493,1 [M+H]⁺, m/z = 491,1 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (d, J = 5,38 Hz, 12 H) 1,80 -1,93 (m, 1 H) 1,99 (s, 1 H) 3,27 (s, 1 H) 3,40 - 3,59 (m, 1 H) 3,59 - 3,78 (m, 2 H) 4,37 (s. a, 1 H) 4,96 (d, J = 3,18 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H) 8,18 (d, J = 2,69 Hz, 1 H) 8,76 (d, J = 2,69 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

Ejemplo 41

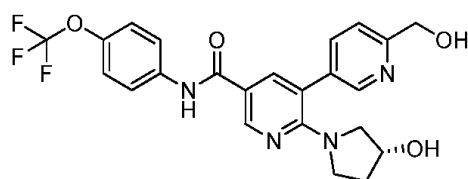
- 20 (R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 36 utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) t_R = 1,60 min, m/z = 459,0 [M+H]⁺, m/z = 457,2 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,73 (dd, J = 8,07, 3,91 Hz, 1 H) 1,77 -1,89 (m, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 2,88 (d, J = 11,74 Hz, 1 H) 3,17 - 3,27 (m, 2 H) 3,42 (s. a, 1 H) 4,19 (s. a, 1 H) 4,84 (s. a, 1 H) 7,34 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,39 (d, J = 7,83 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J = 7,95, 1,83 Hz, 1 H) 7,85 (d, 2 H) 8,00 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,52 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

Ejemplo 42

- 30 (R)-6'-(hidroxi-metil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

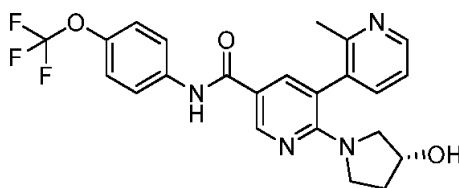


- La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**, 89 mg, 0,2 mmol) y ácido (6-(hidroxi-metil)-piridin-3-il)-borónico (61,2 mg, 0,4 mmol) se disolvieron en DME (0,8 ml). Se añadió una solución de NaHCO₃ 2M (0,3 ml, 0,6 mmol), la mezcla de reacción se inundó con argón, se calentó hasta 90 °C y se trató con Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14,0 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 95 °C durante 2 horas en un tubo de presión segura sellado. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió

en EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó en MeOH, se trató con Si-Tiol (100 mg), la resina se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, EtOAc / MeOH, del 0 al 20 % de metanol (MeOH)) proporcionó el compuesto del título como un sólido amorfo grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 4$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,87$ min, $m/z = 475,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,63 -1,76 (m, 1 H) 1,77 -1,86 (m, 1 H) 2,86 (d, $J = 11,34$ Hz, 1 H) 3,11 - 3,26 (m, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 4,12 - 4,22 (m, 1 H) 4,61 (d, $J = 5,87$ Hz, 2 H) 4,84 (d, $J = 3,13$ Hz, 1 H) 5,47 (t, $J = 5,87$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J = 8,99$ Hz, 2 H) 7,53 (d, $J = 8,21$ Hz, 1 H) 7,74 - 7,88 (m, 3 H) 8,00 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,51 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,74 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

10 Ejemplo 43

(R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

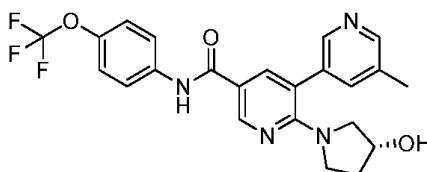


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 36** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y ácido (2-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,71$ min, $m/z = 459,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 547,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

15

Ejemplo 44

(R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

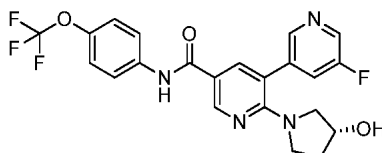


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 36** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y ácido (5-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,87$ min, $m/z = 459,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 457,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,66 -1,79 (m, 1 H) 1,85 (d, $J = 9,05$ Hz, 1 H) 2,39 (s, 3 H) 2,88 (d, $J = 11,98$ Hz, 1 H) 3,15 - 3,30 (m, 2 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 4,15 - 4,25 (m, 0 H) 4,83 (s. a, 0 H) 7,35 (d, $J = 8,31$ Hz, 2 H) 7,67 (s, 1 H) 7,85 (d, 2 H) 8,02 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 8,39 - 8,49 (m, 2 H) 8,77 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

20

25 Ejemplo 45

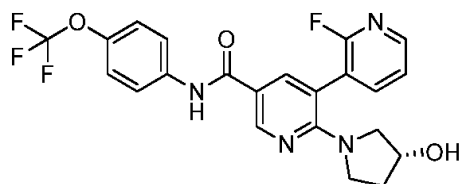
(R)-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



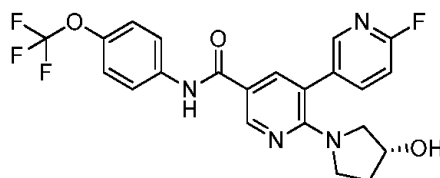
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 36** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y ácido (5-fluoro-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,39$ min, $m/z = 463,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 461,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,69 -1,79 (m, 1 H) 1,79 -1,91 (m, 1 H) 2,88 (d, $J = 11,00$ Hz, 1 H) 3,17 - 3,27 (m, 2 H) 3,36 - 3,45 (m, 1 H) 4,21 (s. a, 1 H) 4,87 (s. a, 1 H) 7,35 (d, $J = 8,56$ Hz, 2 H) 7,79 - 7,90 (m, 3 H) 8,08 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,60 (d, $J = 2,69$ Hz, 1 H) 8,78 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

30

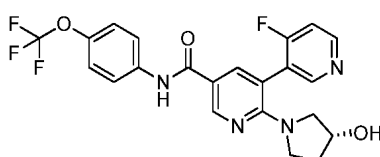
Ejemplo 46

(R)-2'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

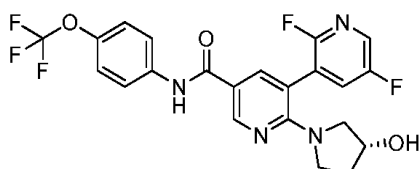
- 5 Una mezcla de (R)-5-cloro-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 38,1**, 50 mg, 0,124 mmol), ácido (2-fluoro-piridin-3-il)-borónico (26 mg, 0,187 mmol), Na₂CO₃ 2M (0,124 ml, 0,249 mmol) y DME (2,5 ml) se inundó con argón. Se añadió PdCl₂(dppf)(CH₂Cl₂) (10 mg, 0,012 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas 140 °C durante 30 min, se filtró a través de un cartucho de PL-Tiol MP SPE (StratoSpheres^{MR}, 6 ml), el cartucho se lavó con metanol (MeOH) y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante CL-EM de preparación, para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (Condición 6) t_R = 1,71 min, m/z = 463,0 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 47**(R)-6'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 54**, utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y ácido (6-fluoro-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. CL-EM (Condición 2) t_R = 1,91min, m/z = 463,2-464,2 [M+H]⁺, m/z = 461 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,69 -1,78 (m, 1 H) 1,79 -1,89 (m, 1 H) 2,89 (d, J = 11,49 Hz, 1 H) 3,17 - 3,28 (m, 2 H) 3,34 - 3,44 (m, 1 H) 4,20 (s, 1 H) 4,85 (s, 1 H) 7,29 (dd, J = 8,44, 2,57 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,29 Hz, 2 H) 7,98 - 8,05 (m, 2 H) 8,30 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

Ejemplo 4820 (R)-4'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

- 25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 7** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y 4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar un sólido. UPLC-EM (Condición 3), t_R = 0,97 min, m/z = 463,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 -1,76 (m, 1 H) 1,77 -1,89 (m, 1 H) 2,87 -2,97 (m, 1 H) 3,14 - 3,21 (m, 1 H) 3,30 (s, 2 H) 4,14 - 4,23 (m, 1 H) 4,82 - 4,92 (m, 1 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,41 - 7,49 (m, 1 H) 7,83 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 8,03 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,61 - 8,67 (m, 1 H) 8,68 - 8,77 (m, 1 H) 8,79 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

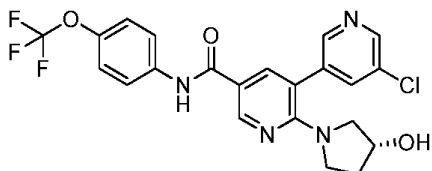
Ejemplo 49(R)-2',5'-difluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

30

- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 7 utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y 2,5-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar un sólido. UPLC-EM (Condición 3), $t_R = 1,05$ min, $m/z = 481,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm 1,78 (s. a, 1 H) 1,87 (s. a, 1 H) 2,97 (s. a, 1 H) 3,17 - 3,29 (m, 2 H) 3,42 (dd, J = 16,03, 7,04 Hz, 1 H) 4,23 (s. a, 1 H) 4,91 (s. a, 1 H) 7,35 (m, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,50 (s. a, 1 H) 7,85 (m, J = 8,99 Hz, 2 H) 8,05 - 8,13 (m, 1 H) 8,28 - 8,39 (m, 1 H) 8,74 - 8,86 (m, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

Ejemplo 50

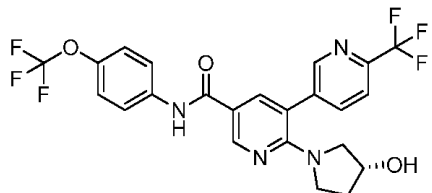
(R)-5'-cloro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 54, utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y ácido (5-cloro-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,61$ min, $m/z = 479,1-481,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 477,1-479,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,70 - 1,79 (m, 1 H) 1,80 - 1,91 (m, 1 H) 2,89 (d, 1 H) 3,18 - 3,28 (m, 2 H) 3,35 - 3,44 (m, 1 H) 4,18 - 4,24 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 3,42 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,83 - 7,88 (m, 2 H) 8,03 (t, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,58 (d, J = 1,71 Hz, 1 H) 8,64 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).
- 15

Ejemplo 51

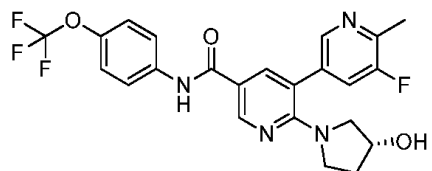
(R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6'-(trifluoro-metil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 54**, utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y ácido (6-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,80$ min, $m/z = 513,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 511,0$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,69 - 1,80 (m, 1 H) 1,79 - 1,91 (m, 1 H) 2,85 (d, J = 11,49 Hz, 1 H) 3,16 - 3,27 (m, 2 H) 3,40 (td, J = 9,84, 7,21 Hz, 1 H) 4,21 (s. a, 1 H) 4,87 (s. a, 1 H) 7,35 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,81 - 7,89 (m, 2 H) 8,01 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 8,08 - 8,13 (m, J = 8,31, 2,45, 2,45, 2,45 Hz, 2 H) 8,80 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,85 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H).
- 25

Ejemplo 52

(R)-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

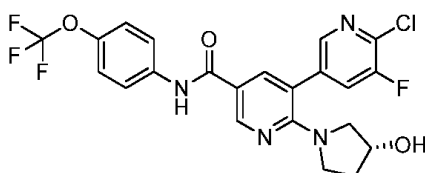


- 30 La (R)-6'-cloro-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida (**Ejemplo 53**, 139 mg, 0,28 mmol) y trimetil-boroxina (34,4 mg, 0,274 mmol) se disolvieron en dioxano (1,5 ml). Se añadió K_2CO_3 (104 mg, 0,756 mmol), la mezcla de reacción se inundó con argón y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (32,4 mg, 0,028 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante la noche a 110 $^{\circ}C$. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc tratado con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, dicloro-metano (DCM) /
- 35

metanol (MeOH), del 2 % al 5 % de metanol (MeOH)). La purificación adicional mediante cromatografía en fase inversa (MPLC, columna Lichroprep de 15 a 25 μm , agua + ácido fórmico al 0,1 % / MeCN + ácido fórmico al 0,1 %, gradiente del 10 a 41 % de MeCN + ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones puras combinadas se neutralizaron con NaHCO_3 y se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El residuo se disolvió en metanol (MeOH) y se evaporó a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,16$ min, UPLC-EM (Condición 7) $m/z = 477,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65 -1,76 (m, 1 H) 1,78 -1,88 (m, 1 H) 2,42 -2,56 (m, 3 H) 2,87 (d, J = 11,73 Hz, 1 H) 3,14 - 3,28 (m, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 4,18 (s. a, 1 H) 4,84 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,71 (dd, J = 10,17, 1,56 Hz, 1 H) 7,79 - 7,90 (m, 2 H) 8,02 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,75 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

Ejemplo 53

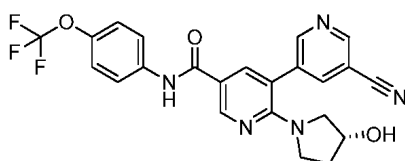
(R)-6'-cloro-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**, 300 mg, 0,672 mmol) y 2-cloro-3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (346 mg, 1,345 mmol) se disolvieron en DME (2,7 ml). Se añadió una solución de NaHCO_3 2M (1,01 ml, 2,03 mmol), la mezcla de reacción se inundó con argón y se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (56,6 mg, 0,081 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 95 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas en un tubo de presión segura tapado. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep $^\circ$, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), del 2 % al 5 % de metanol (MeOH)), seguida por una segunda purificación (columna de gel de sílice RediSep $^\circ$, n-hexano / EtOAc, del 50 al 100 % de EtOAc) y el tratamiento con Si-Tiol (200 mg) en metanol (MeOH), para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,63$ min, UPLC-EM (Condición 7) $m/z = 497,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65 -1,80 (m, 1 H) 1,80 -1,91 (m, 1 H) 2,87 (d, J = 10,56 Hz, 1 H) 3,18 - 3,28 (m, 2 H) 3,33 - 3,50 (m, 1 H) 4,20 (s. a, 1 H) 4,86 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,84 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,99 - 8,11 (m, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,77 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

Ejemplo 54

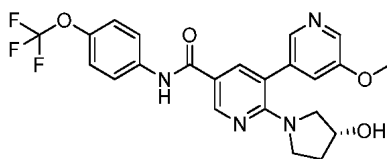
(R)-5'-ciano-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**, 200 mg, 0,448 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotino-nitrilo (206 mg, 0,896 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (31,5 mg, 0,045 mmol) y Na_2CO_3 (143 mg, 1,345 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (1,902 ml), agua (543 μl) y EtOH (272 μl). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y entonces la mezcla de reacción se sometió a irradiación por horno de microondas a 120 $^\circ\text{C}$ durante 10 min, entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente y finalmente se trató con Si-Tiol (1,27 mmol/g, 176 mg, 0,224 mmol) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 12, 25 % durante 0,2 min, entonces del 25 % al 55 % en 14 min), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,30$ min, $m/z = 470,0$ -471,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 468,0$ -469,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,70 -1,79 (m, 1 H) 1,80 -1,92 (m, 1 H) 2,86 (d, J = 11,25 Hz, 1 H) 3,16 - 3,27 (m, 2 H) 3,34 - 3,44 (m, 1 H) 4,17 - 4,24 (m, 1 H) 4,70 - 5,04 (m, 1 H) 7,35 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H) 8,09 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,40 (t, J = 2,08 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,90 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 9,02 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ejemplo 55

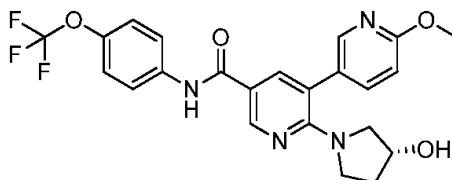
(R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5'-metoxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 54**, utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y 3-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,10$ min, $m/z = 475,2$ $[M+H]^+$, $m/z = 473,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 -1,79 (m, 1 H) 1,79 -1,92 (m, 1 H) 2,91 (d, J = 11,25 Hz, 1 H) 3,19 - 3,27 (m, 2 H) 3,33 - 3,47 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,16 - 4,25 (m, 1 H) 4,83 (d, J = 3,42 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,41 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 8,04 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,21 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 2,69 Hz, 1 H) 8,76 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

Ejemplo 56

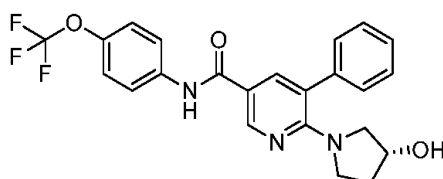
- 10 (R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6'-metoxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



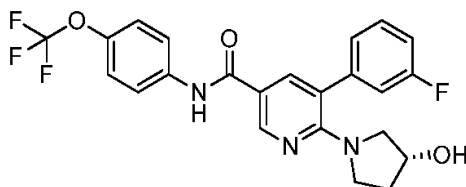
- La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**, 60 mg, 0,134 mmol), ácido (6-metoxi-piridin-3-il)-borónico (25,2 mg, 0,161 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2,463 mg, 2,69 μ mol), 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil-bifenilo (2,56 mg, 5,38 μ mol) y K_3PO_4 (86 mg, 0,403 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas. El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se añadió BuOH (269 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 100 $^\circ C$ durante 16 horas, se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (1 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,27 mmol/g, 52,9 mg, 0,067 mmol), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 12, del 30 % al 60 % en 12 min), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,36$ min, $m/z = 475,2$ $[M+H]^+$, $m/z = 473,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,68 -1,78 (m, 1 H) 1,77 -1,90 (m, 1 H) 2,93 (d, J = 11,74 Hz, 1 H) 3,18 - 3,26 (m, 2 H) 3,35 - 3,46 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,20 (s, 1 H) 4,83 (d, J = 3,42 Hz, 1 H) 6,91 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,72 (dd, J = 8,56, 2,45 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,97 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,21 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,74 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,14 (s, 1 H).

Ejemplo 57

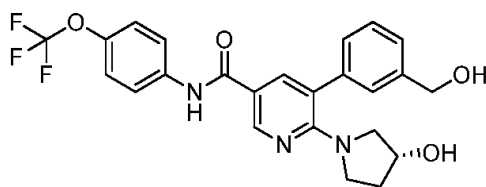
- 25 (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-fenil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



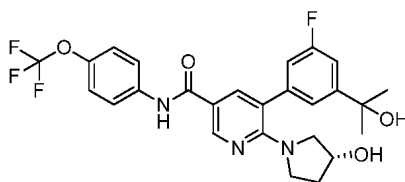
- La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**, 89,0 mg) y ácido fenil-borónico (48,8 mg) se disolvieron en DME (0,8 ml). Se añadió una solución de $NaHCO_3$ 2M (0,3 ml, 0,6 mmol), la mezcla de reacción se inundó con argón, se calentó hasta 90 $^\circ C$ y se trató con $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (14,0 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 95 $^\circ C$ durante 2 horas en un tubo de presión segura tapado. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), del 2 % al 5 % de metanol (MeOH)) y se trató con Si-Tiol (80 mg) en metanol (MeOH), para proporcionar el compuesto del título como un polvo grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,09$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,14$ min, $m/z = 444,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,62 -1,73 (m, 1 H) 1,74 -1,85 (m, 1 H) 2,85 (d, J = 11,34 Hz, 1 H) 3,10 - 3,26 (m, 2 H) 3,32 - 3,45 (m, 1 H) 4,15 (m, J = 2,30 Hz, 1 H) 4,80 (d, J = 3,13 Hz, 1 H) 7,25 - 7,51 (m, 7 H) 7,78 - 7,88 (m, 2 H) 7,96 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,72 (d, J = 2,30 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

Ejemplo 58(R)-5-(3-fluoro-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 57** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y ácido (3-fluoro-fenil)-borónico para proporcionar un sólido grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,48$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,17$ min, $m/z = 462,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,72 (m, J = 3,90 Hz, 1 H) 1,77 -1,89 (m, 1 H) 2,86 (d, J = 11,34 Hz, 1 H) 3,12 - 3,27 (m, 2 H) 3,40 (m, J = 7,40 Hz, 1 H) 4,09 - 4,22 (m, 1 H) 4,82 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,15 - 7,28 (m, 3 H) 7,34 (d, J = 1,00 Hz, 2 H) 7,41 - 7,53 (m, 1 H) 7,77 - 7,90 (m, 2 H) 7,99 (d, J = 2,30 Hz, 1 H) 8,73 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

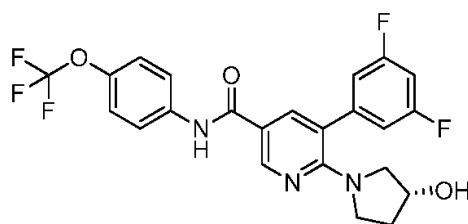
Ejemplo 59(R)-5-(3-(hidroxi-metil)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 57** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Fase 35,1) y ácido (3-(hidroxi-metil)-fenil)-borónico para proporcionar una espuma amarilla. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,57$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,99$ min, $m/z = 474,4$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,62 -1,73 (m, 1 H) 1,80 (m, J = 8,60 Hz, 1 H) 2,85 (d, J = 11,73 Hz, 1 H) 3,12 - 3,26 (m, 2 H) 3,34 - 3,47 (m, 1 H) 4,09 - 4,19 (m, 1 H) 4,55 (d, J = 5,47 Hz, 2 H) 4,80 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 5,24 (t, J = 5,67 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 7,43 Hz, 1 H) 7,27 - 7,43 (m, 5 H) 7,79 - 7,90 (m, 2 H) 7,94 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,71 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

Ejemplo 60(R)-5-(3-fluoro-5-(2-hidroxiopropan-2-il)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 53** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y 2-(3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil)-propan-2-ol y para proporcionar una resina amarilla. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,18$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,10$ min, $m/z = 520,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,43 (d, J = 1,96 Hz, 6 H) 1,65 -1,75 (m, 1 H) 1,76 -1,89 (m, 1 H) 2,86 (d, J = 10,95 Hz, 1 H) 3,13 - 3,28 (m, 2 H) 3,34 - 3,50 (m, 1 H) 4,03 - 4,22 (m, 1 H) 4,82 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 5,19 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 9,38 Hz, 1 H) 7,18 - 7,28 (m, 2 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,77 - 7,88 (m, 2 H) 7,98 (m, J = 2,30, 0,80 Hz, 1 H) 8,67 - 8,76 (m, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

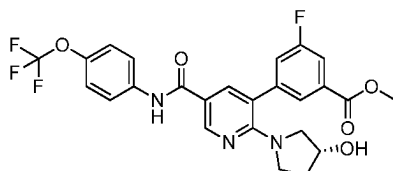
Ejemplo 61(R)-5-(3,5-difluoro-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 57** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y ácido (3,5-difluoro-fenil)-borónico. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,71$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,20$ min, $m/z = 480,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 -1,76 (m, 1 H) 1,79 -1,91 (m, 1 H) 2,88 (d, J = 11,73 Hz, 1 H) 3,16 - 3,28 (m, 2 H) 3,42 (m, J = 7,00 Hz, 1 H) 4,20 (m, J = 2,00 Hz, 1 H) 4,85 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,15 (dd, J = 8,21, 1,95 Hz, 2 H) 7,21 - 7,29 (m, 1 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,78 - 7,90 (m, 2 H) 8,02 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,74 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

Ejemplo 62

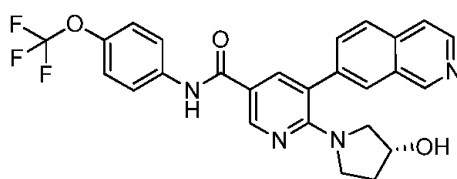
(R)-3-fluoro-5-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-3-il)-benzoato de metilo



10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 35** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y ácido (3-fluoro-5-(metoxi-carbonil)-fenil)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3), $t_R = 1,18$ min, $m/z = 520,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 -1,75 (m, 1 H) 1,77 -1,89 (m, 1 H) 2,81 -2,90 (m, 1 H) 3,13 - 3,27 (m, 2 H) 3,33 - 3,45 (m, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 4,13 - 4,20 (m, 1 H) 4,82 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,54 - 7,63 (m, 1 H) 7,65 - 7,73 (m, 1 H) 7,74 - 7,79 (m, 1 H) 7,84 (d, J = 9,38 Hz, 2 H) 8,03 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ejemplo 63

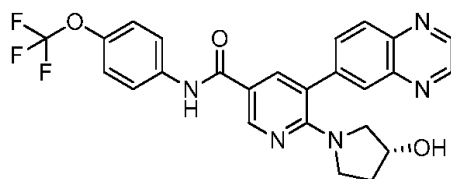
(R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(isoquinolin-7-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



20 Una mezcla de (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**, 60 mg, 0,134 mmol), ácido isoquinolin-7-il-borónico (35 mg, 0,202 mmol), Na_2CO_3 2M (0,134 ml) y DME (4 ml) se inundó con argón. Se añadió $PdCl_2(dppf)(CH_2Cl_2)$ (11 mg, 0,013 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de PL-Tiol MP SPE (StratoSpheres^{MR}, 6 ml), el cartucho se lavó con metanol (MeOH) y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante CL-EM de preparación, para proporcionar el compuesto del título como un polvo color beige. CL-EM (Condición 6) $t_R = 1,33$ min, $m/z = 495,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 64

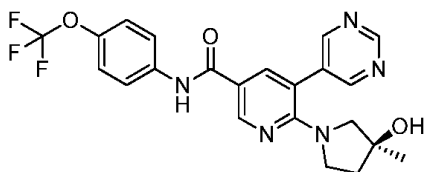
(R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(quinoxalin-6-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 46** utilizando (R)-5-cloro-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 38,1**) y ácido quinoxalin-6-il-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 1,64$ min, $m/z = 496,0$ $[M+H]^+$.

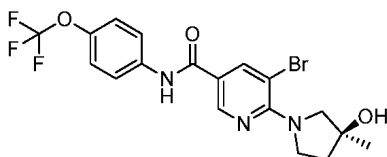
5 Ejemplo 65

(S)-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



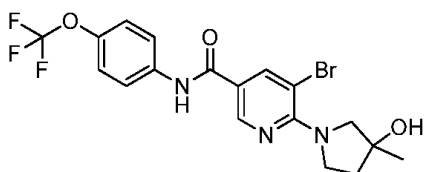
La (S)-5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 65,1**, 60 mg, 0,130 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (32,3 mg, 0,261 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (9,15 mg, 0,013 mmol) y Na_2CO_3 (41,5 mg, 0,391 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (553 μ l), agua (158 μ l) y EtOH (79 μ l). El frasco se selló, se evacuó / purgó con argón y se sometió a irradiación por horno de microondas a 120 $^\circ$ C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con DME (2 ml), se trató con Si-Tiol (1,44 mmol/g, 45,3 mg, 0,065 mmol), se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (columna Silice, del 23 % al 28 % en 6 min), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco amorfo. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,94$ min, $m/z = 460,4$ $[M+H]^+$, $m/z = 458,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,20 (s, 3 H) 1,66 -1,84 (m, 2 H) 2,95 (d, J = 11,80 Hz, 1 H) 3,02 (d, J = 11,17 Hz, 1 H) 3,17 - 3,26 (m, 1 H) 3,37 - 3,47 (m, 1 H) 4,75 (s, 1 H) 7,35 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,16 Hz, 2 H) 8,10 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,13 Hz, 1 H) 8,89 (s, 2 H) 9,16 -9,24 (m, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

20 **Fase 65,1** (S)-5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título después de la separación quiral (HPLC de preparación, Chiralcel OD 20 μ m 00CM-EK002, 50 x 5 cm, fase móvil: n-heptano/EtOH (90:10) ácido fórmico, velocidad de flujo: 50 ml/min) de 5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida racémica (**Fase 65,2**) (2,18 g, 4,74 mmol), como un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,14$ min, $m/z = 460,3/462,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 458,1/460,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,32 (s, 3 H) 1,74 -1,91 (m, 2 H) 3,60 (d, J = 11,32 Hz, 1 H) 3,66 (d, J = 11,32 Hz, 1 H) 3,69 - 3,74 (m, 1 H) 3,86 - 3,95 (m, 1 H) 4,79 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,79 - 7,87 (m, 2 H) 8,31 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 8,65 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 10,20 (s, 1 H). HPLC quiral: Columna: Chiralcel OD-H 5 μ m, 4,6x 250 mm, eluyente n- heptano/EtOH (9:1), flujo: a 1,1 ml/min, $t_R = 11,29$ min, exceso enantiomérico (ee) =99,0 % (UV-210 nanómetros).

Fase 65,2 5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

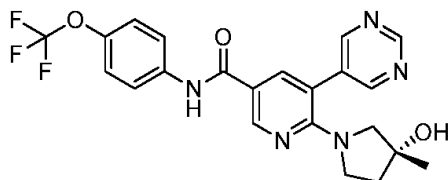


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 12,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-

5 N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y clorhidrato de 3-metil-pirrolidin-3-ol para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,79$ min, $m/z = 460,9/461,9$ $[M+H]^+$, $m/z = 458,0/460$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 (s, 3 H) 1,76 -1,93 (m, 2 H) 3,63 (d, 1 H) 3,68 (d, 1 H) 3,70 - 3,76 (m, 1 H) 3,88 - 3,97 (m, 1 H) 4,82 (s, 1 H) 7,35 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 8,33 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,67 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,22 (s, 1 H).

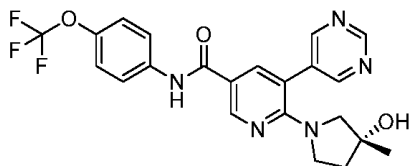
Ejemplo 66

(R)-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



10 La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 66,1**, 60 mg, 0,130 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (32,3 mg, 0,261 mmol), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (9,15 mg, 0,013 mmol) y Na $_2$ CO $_3$ (41,5 mg, 0,391 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (553 μ l), agua (158 μ l) y EtOH (79 μ l). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se sometió a irradiación por horno de microondas a 120 $^\circ$ C durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con DME (2 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,44 mmol/g, 45,3 mg, 0,065 mmol), se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (columna de sílice, del 23 % al 28 % en 6 min), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,94$ min, $m/z = 460,4$ $[M+H]^+$, $m/z = 458,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (s, 3 H) 1,67 -1,83 (m, 2 H) 2,96 (d, J = 10,54 Hz, 1 H) 3,03 (d, J = 10,54 Hz, 1 H) 3,18 - 3,26 (m, 1 H) 3,38 - 3,47 (m, 1 H) 4,75 (s, 1 H) 7,36 (d, J = 8,28 Hz, 2 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 8,10 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,89 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

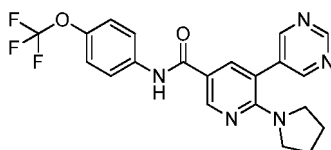
Fase 66,1 (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



25 Se obtuvo el compuesto del título después de la separación quiral (HPLC de preparación, Chiralcel OD 20 μ m OOCM-EK002, 50 x 5 cm, fase móvil: n-heptano/EtOH (90:10) ácido fórmico, velocidad de flujo: 50 ml/min) de 5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida racémica (**Fase 65,2**) (2,18 g, 4,74 mmol), como un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,14$ min, $m/z = 460,3/462,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 458,1/460,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (s, 3 H) 1,71 -1,95 (m, 2 H) 3,60 (d, J = 10,93 Hz, 1 H) 3,66 (d, J = 10,93 Hz, 1 H) 3,69 - 3,74 (m, 1 H) 3,85 - 3,95 (m, 1 H) 4,79 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,80 - 7,86 (m, 2 H) 8,31 (d, J = 2,34 Hz, 1 H) 8,65 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 10,20 (s, 1 H). HPLC quiral: Columna: Chiralcel OD-H 5 μ m, 4,6x 30 250 mm, eluyente n-heptano/EtOH (9:1), flujo: a 1,1 ml/min, $t_R = 16,66$ min, exceso enantiomérico (ee) = 99,4 % (UV-210 nanómetros).

Ejemplo 67

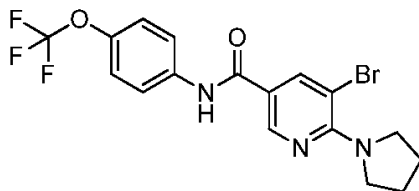
5-(Pirimidin-5-il)-6-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



35 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 66** utilizando 5-bromo-6-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 67,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,07$ min, $m/z = 430,4$ $[M+H]^+$, $m/z = 428,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,68 -1,94 (m, 4 H) 3,15 (t, J = 6,15 Hz, 4 H) 7,37 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 8,91 Hz, 2 H)

8,11 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 1,88 Hz, 1 H) 8,90 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

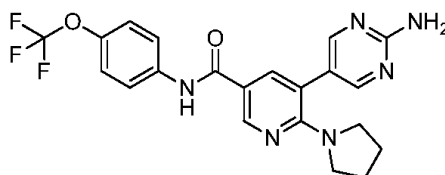
Fase 67,1 5-bromo-6-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



5 La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 1 g, 2,53 mmol) y pirrolidina (0,544 g, 5,06 mmol) se suspendieron en iPrOH (2,53 ml) y se añadió di-isopropil-etilamina (DIPEA) (1,325 ml, 7,58 mmol). La mezcla de reacción se sometió a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con HCl 0,5M (40 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron en secuencia con HCl 0,5M (40 ml) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad a presión reducida. La cristalización a partir de una mezcla de ciclohexano/EtOAc proporcionó el compuesto del título como un sólido grisáceo. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,34 min, m/z = 430,1/432,1 [M+H]⁺, m/z = 428,3/430,3 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,76 -2,01 (m, 4 H) 3,60 - 3,80 (m, 4 H) 7,33 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,72 - 7,91 (m, 2 H) 8,32 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 8,66 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

Ejemplo 68

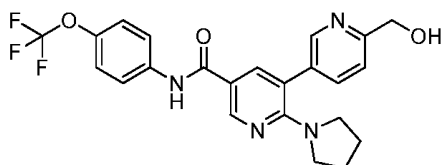
5-(2-amino-pirimidin-5-il)-6-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 66** utilizando 5-bromo-6-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 67,1**) y ácido (2-amino-pirimidin-5-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,99 min, m/z = 445,3 [M+H]⁺, m/z = 443,1 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,75 -1,84 (m, 4 H) 3,18 - 3,26 (m, 4 H) 6,77 (s, 2 H) 7,34 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 9,29 Hz, 2 H) 7,95 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,27 (s, 2 H) 8,71 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H).

Ejemplo 69

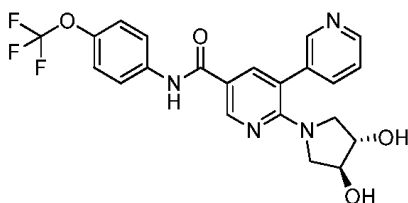
6'-(hidroxi-metil)-2-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 66** utilizando 5-bromo-6-(pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 67,1**) y ácido (6-(hidroxi-metil)-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,0 min, m/z = 459,2 [M+H]⁺, m/z = 456,9 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,67 -1,84 (m, 4 H) 3,05 - 3,21 (m, 4 H) 4,62 (s. a, 2 H) 5,50 (s. a, 1 H) 7,34 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,54 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J = 8,03, 2,26 Hz, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 8,01 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,51 - 8,55 (m, 1 H) 8,76 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

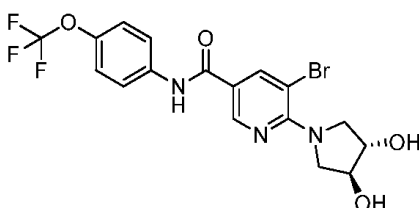
30 **Ejemplo 70**

2-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 75** utilizando 5-bromo-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 70,1**) y ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,01$ min, $m/z = 461,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 459,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,94 (d, $J = 11,74$ Hz, 2 H) 3,37 - 3,45 (m, 2 H) 3,85 (d, $J = 2,69$ Hz, 2 H) 5,04 (s. a, 2 H) 7,35 (d, $J = 8,31$ Hz, 2 H) 7,51 (dd, $J = 7,09, 4,89$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J = 7,83$ Hz, 1 H) 7,86 (d, 2 H) 8,04 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 8,59 (dd, $J = 4,77, 1,59$ Hz, 1 H) 8,64 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

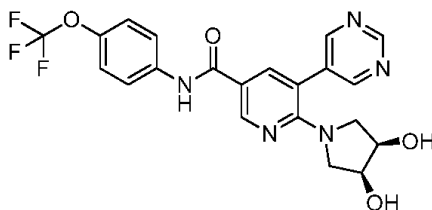
Fase 70,1 5-bromo-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



10 La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 6,2**, 500 mg, 1,264 mmol), (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol (157 mg, 1,517 mmol), di-isopropil-etilamina (DIPEA) (442 μ l, 2,53 mmol) e iPrOH (1,264 ml) se añadieron a un frasco para horno de microondas, el cual se selló y se sometió a irradiación por horno de microondas durante 30 min a 140 $^{\circ}C$. El disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se trató con HCl 0,5M (10 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con HCl 0,5M y salmuera, se diluyeron con metanol (MeOH) (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto que se cristalizó a partir de EtOAc / metanol (MeOH) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,48$ min, $m/z = 462,0/464,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 460,0/462,0$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,56 (d, $J = 11,25$ Hz, 2 H) 3,94 - 4,06 (m, 4 H) 4,79 (s. a, 2 H) 7,34 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H) 7,88 (d, $J = 9,05$ Hz, 2 H) 8,38 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 8,71 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 10,34 (s, 1 H).

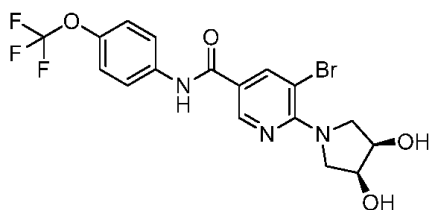
20 **Ejemplo 71**

6-((3S,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



25 5-bromo-6-((3S,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 71,1**, 60 mg, 0,13 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (32,2 mg, 0,26 mmol), Pd(PPh_3) $_2Cl_2$ (9,11 mg, 0,013 mmol) y Na_2CO_3 (55,0 mg, 0,519 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (551 μ l), agua (157 μ l) y EtOH (79 μ l). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 $^{\circ}C$ durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con DME (3 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,44 mmol/g, 54,1 mg, 0,078 mmol), se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (columna DEAP, isocrática 25 % en 9 min), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco amorfo. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,83$ min, $m/z = 462,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 460,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,05 (dd, $J = 10,76, 4,16$ Hz, 2 H) 3,26 (dd, $J = 10,51, 4,89$ Hz, 2 H) 3,98 (t, $J = 3,91$ Hz, 2 H) 4,89 (s. a, 2 H) 7,35 (d, $J = 8,56$ Hz, 2 H) 7,79 - 7,90 (m, 2 H) 8,10 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

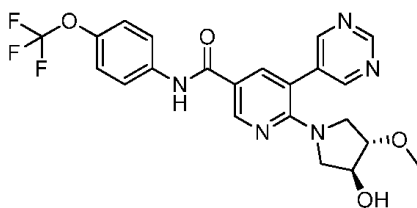
Fase 71,1 5-bromo-6-((3S,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 1 g, 2,53 mmol) y (3R,4S)-pirrolidin-3,4-diol (313 mg, 3,03 mmol), en una mezcla de di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,883 ml, 5,06 mmol) y iPrOH (2,53 ml) se sometió a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se trató con HCl 0,5M acuoso (30 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 40 g, ciclohexano / EtOAc, del 50 % al 100 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco amorfo. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,98 min, m/z = 462,1-464,0 [M+H]⁺, m/z = 460,1-462,0 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,61 (dd, J = 11,13, 4,28 Hz, 2 H) 3,84 (dd, J = 10,76, 4,89 Hz, 2 H) 4,10 (d, J = 3,42 Hz, 2 H) 4,96 (d, J = 3,91 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

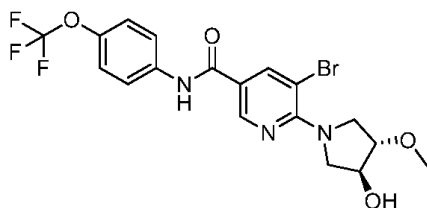
Ejemplo 72

6-(trans-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 54**, utilizando 5-bromo-6-(trans-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 72,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) t_R = 2,16 min, m/z = 476,0 [M+H]⁺, m/z = 474,0 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,95 (d, J = 11,25 Hz, 1 H) 3,14 (d, J = 11,98 Hz, 1 H) 3,23 (s, 3 H) 3,28 - 3,35 (m, 1 H) 3,46 (dd, J = 11,98, 4,40 Hz, 1 H) 3,61 - 3,65 (m, 1 H) 4,08 (s. a, 1 H) 5,19 (d, J = 3,67 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,85 (d, 2 H) 8,12 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,89 (s, 2 H) 9,21 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

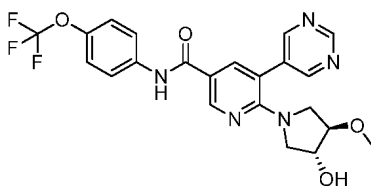
Fase 72,1 5-bromo-6-(trans-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 12,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y clorhidrato de trans-4-metoxi-3-pirrolidinol para proporcionar un sólido amorfo blanco. UPLC-EM (condición 1) t_R = 2,65 min, m/z = 475,9-477,9 [M+H]⁺, m/z = 474,0-475,9 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,31 (s, 3 H) 3,58 (d, J = 11,49 Hz, 1 H) 3,66 (d, J = 12,23 Hz, 1 H) 3,72 - 3,77 (m, 1 H) 3,92 (dd, J = 11,86, 4,28 Hz, 1 H) 3,97 (dd, J = 12,10, 4,28 Hz, 1 H) 4,22 (s. a, 1 H) 5,30 (d, J = 3,18 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,29 Hz, 2 H) 8,36 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,68 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

Ejemplo 73

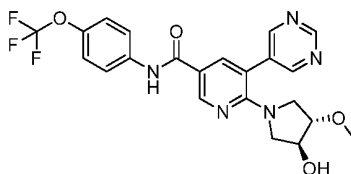
6-((3R,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título después de la separación quiral (HPLC de preparación, Chiralcel OD 20 μ m 00CM-EK002, 50 x 5 cm, fase móvil: n-heptano/EtOH (85:15) (volumen/volumen), velocidad de flujo: 80 ml/min, Detección: UV 254 nanómetros) de 6-((3S,4S)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida racémica (Ejemplo 72, 128 mg, 0,269 mmol) hasta un sólido amorfo blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,92$ min, $m/z = 476,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 474,4$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,95 (d, J = 11,49 Hz, 1 H) 3,14 (d, J = 11,98 Hz, 1 H) 3,23 (s, 3 H) 3,28 - 3,31 (m, 1 H) 3,46 (dd, J = 11,98, 4,40 Hz, 1 H) 3,60 - 3,66 (m, 1 H) 4,08 (s. a, 1 H) 5,19 (d, J = 3,67 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,78 - 7,91 (m, 2 H) 8,12 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,89 (s, 2 H) 9,21 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

10 Ejemplo 74

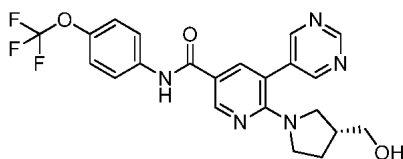
6-((3S,4S)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Se obtuvo el compuesto del título después de la separación quiral (HPLC de preparación, Chiralcel OD 20 μ m 00CM-EK002, 50 x 5 cm, fase móvil: n-heptano/EtOH (85:15) ácido fórmico, velocidad de flujo: 80 ml/min, Detección: UV 254 nanómetros) de 6-((3S,4S)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida racémica (Ejemplo 72, 128 mg, 0,269 mmol) como agujas blancas. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,92$ min, $m/z = 476,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 474,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,95 (d, J = 11,49 Hz, 1 H) 3,14 (d, J = 11,98 Hz, 1 H) 3,23 (s, 3 H) 3,30 (m, J = 4,60 Hz, 1 H) 3,46 (dd, J = 12,10, 4,28 Hz, 1 H) 3,63 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 4,08 (s. a, 1 H) 5,19 (d, J = 3,91 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,81 - 7,91 (m, 2 H) 8,12 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,89 (s, 2 H) 9,21 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

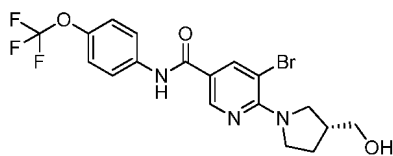
Ejemplo 75

(R)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La (R)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (Fase 75,1, 60 mg, 0,13 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (24,2 mg, 0,196 mmol), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (9,15 mg, 0,013 mmol) y Na $_2$ CO $_3$ (41,5 mg, 0,391 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (553 μ l), agua (158 μ l) y EtOH (79 μ l). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se sometió a irradiación por horno de microondas a 80 $^{\circ}$ C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (1 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,27 mmol/g, 51,3 mg, 0,065 mmol), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 12, 25 % durante 0,2 min, entonces 25 % al 55 % en 12 min), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,13$ min, $m/z = 460,1$ - $461,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 458,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 - 1,64 (m, 1 H) 1,81 - 1,90 (m, 1 H) 2,19 - 2,28 (m, 1 H) 2,97 (dd, J = 10,76, 6,85 Hz, 1 H) 3,15 - 3,39 (m, 5 H) 4,61 (t, J = 5,01 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 8,09 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,89 (s, 2 H) 9,19 (s, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

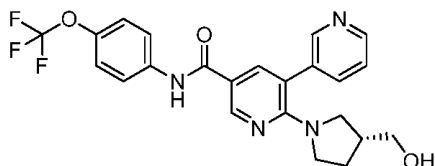
Fase 75,1 (R)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 500 mg, 1,264 mmol), (R)-clorhidrato de beta-prolinol (191 mg, 1,39 mmol) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (442 μ l, 2,53 mmol) en iPrOH (1945 μ l) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se sometieron a irradiación por horno de microondas a 140 $^{\circ}$ C durante 30 min. Se añadieron (R)-clorhidrato de beta-prolinol (34,8 mg, 0,253 mmol) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (221 μ l, 1,264 mmol) adicionales a la mezcla, la cual se calentó a 140 $^{\circ}$ C durante 30 min adicionales. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida tratada con HCl 0,5M (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con HCl 0,5M (10 ml), agua, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad a presión reducida. La trituración en una mezcla de ciclohexano/EtOAc y la filtración del sólido proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) t_R = 2,76 min, m/z = 460,0-462,0 [M+H]⁺, m/z = 458,0-460,0 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,60 -1,77 (m, 1 H) 1,91 -2,06 (m, 1 H) 2,28 -2,42 (m, 1 H) 3,35 - 3,51 (m, 2 H) 3,56 (dd, J = 11,00, 7,34 Hz, 1 H) 3,63 - 3,86 (m, 3 H) 4,71 (s, a, 1 H) 7,35 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 8,34 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,68 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,22 (s, 1 H).

15 Ejemplo 76

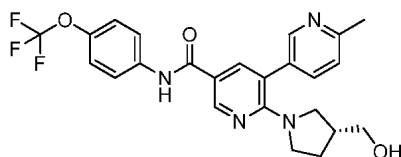
(R)-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 75 utilizando (R)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 75,1**) y ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) t_R = 1,89 min, m/z = 459,1-460,1 [M+H]⁺, m/z = 458,2-457,2 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50 -1,61 (m, 1 H) 1,79 -1,88 (m, 1 H) 2,17 -2,26 (m, 1 H) 2,93 - 3,00 (m, 1 H) 3,10 - 3,37 (m, 5 H) 4,60 (t, J = 5,14 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,48 (dd, J = 7,82, 4,89 Hz, 1 H) 7,79 - 7,83 (m, 1 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 8,03 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,57 (dd, J = 4,89, 1,47 Hz, 1 H) 8,64 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,76 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

25 Ejemplo 77

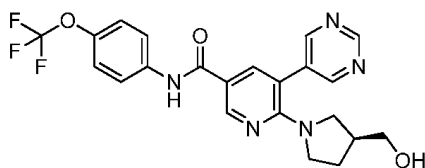
(R)-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 75** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 75,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) t_R = 1,81 min, m/z = 473,1-474,1 [M+H]⁺, m/z = 472,2-471,2 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,52 -1,61 (m, 1 H) 1,78 -1,87 (m, 1 H) 2,17 -2,26 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 2,99 (dd, J = 11,00, 6,85 Hz, 1 H) 3,11 - 3,20 (m, 2 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,33 - 3,37 (m, 1 H) 4,60 (t, J = 5,14 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J = 8,44, 3,06 Hz, 2 H) 7,69 (dd, J = 7,82, 2,20 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,98 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,74 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

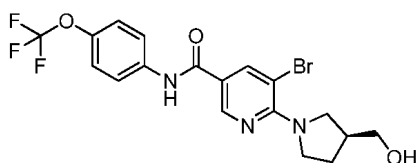
35 Ejemplo 78

(S)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo **75** utilizando (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 78,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,12$ min, $m/z = 460,1-461,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 458,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 -1,64 (m, 1 H) 1,81 -1,90 (m, 1 H) 2,20 -2,28 (m, 1 H) 2,97 (dd, J = 10,76, 6,85 Hz, 1 H) 3,15 - 3,40 (m, 5 H) 4,61 (t, J = 5,14 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 8,09 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,89 (s, 2 H) 9,19 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

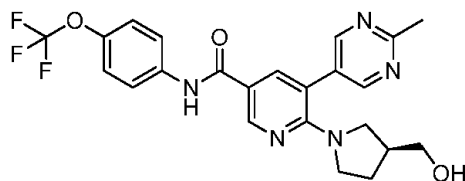
Fase 78,1 (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 10 La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 500 mg, 1,264 mmol), (S)-clorhidrato de beta-prolinol (226 mg, 1,643 mmol), di-isopropil-etilamina (DIPEA) (662 μ l, 3,79 mmol) y iPrOH (1,945 ml) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se sometieron a irradiación por horno de microondas a 140 $^{\circ}C$ durante 60 min. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con HCl acuoso 0,5M (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con HCl 0,5M (10 ml) y agua, se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar el producto, el cual se trituró con ciclohexano, se filtró y se secó,
- 15 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,76$ min, $m/z = 460,0/462,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 458,0/460,0$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,59 -1,76 (m, 1 H) 1,92 -2,04 (m, 1 H) 2,26 -2,44 (m, 1 H) 3,37 - 3,50 (m, 2 H) 3,56 (dd, J = 11,00, 7,34 Hz, 1 H) 3,67 - 3,85 (m, 3 H) 4,71 (s, a, 1 H) 7,35 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,85 (d, 1 H) 8,34 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,68 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

20 Ejemplo 79

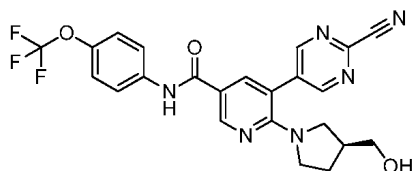
(S)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(2-metil-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 75** utilizando (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 78,1**) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidina para proporcionar un sólido grisáceo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,37$ min, $m/z = 474,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 472,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,51 -1,65 (m, 1 H) 1,79 -1,90 (m, 1 H) 2,17 - 2,30 (m, 1 H) 2,68 (s, 3 H) 2,99 (dd, J = 10,76, 6,85 Hz, 1 H) 3,11 - 3,23 (m, 2 H) 3,22 - 3,30 (m, 3 H) 4,61 (s, a, 1 H) 7,35 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 8,04 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,76 (s, 2 H) 8,77 (d, J = 2,44 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

30 Ejemplo 80

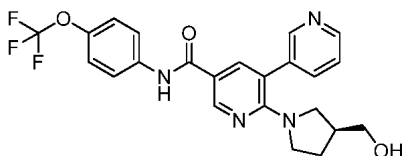
(S)-5-(2-ciano-pirimidin-5-il)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 75** utilizando (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 78,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-carbonitrilo para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,54$ min, $m/z = 485,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 4831,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 -1,67 (m, 1 H) 1,82 -1,93 (m, 1 H) 2,21 -2,30 (m, 1 H) 2,98 (dd, $J = 11,00, 7,09$ Hz, 1 H) 3,14 - 3,30 (m, 4 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 4,62 (t, $J = 5,26$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H) 7,85 (d, $J = 9,05$ Hz, 2 H) 8,17 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,82 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 9,10 (s, 2 H) 10,20 (s, 1 H).

Ejemplo 81

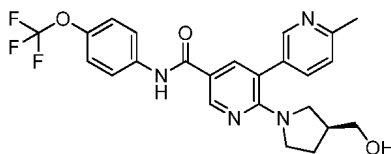
(S)-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 75** utilizando (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 78,1**) y ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,92$ min, $m/z = 459,1-460,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 457,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,50 -1,61 (m, 1 H) 1,78 -1,88 (m, 1 H) 2,17 -2,25 (m, 1 H) 2,96 (dd, $J = 11,00, 6,60$ Hz, 1 H) 3,10 - 3,37 (m, 5 H) 4,60 (t, $J = 5,14$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J = 8,56$ Hz, 2 H) 7,48 (dd, 1 H) 7,81 (dt, $J = 7,82, 1,83$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J = 9,05$ Hz, 2 H) 8,03 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,57 (dd, $J = 4,65, 1,47$ Hz, 1 H) 8,64 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ejemplo 82

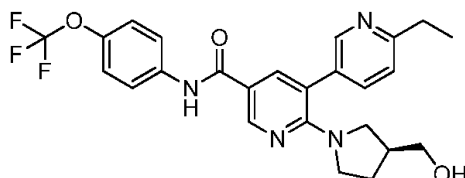
(S)-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



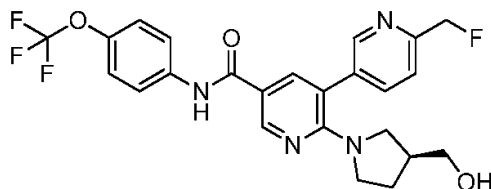
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 75** utilizando (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 78,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,80$ min, $m/z = 473,1-474,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 472,2-471,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,51 -1,61 (m, 1 H) 1,78 -1,88 (m, 1 H) 2,17 -2,25 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 2,99 (dd, $J = 11,00, 6,85$ Hz, 1 H) 3,11 - 3,19 (m, 2 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,33 - 3,37 (m, 1 H) 4,60 (t, $J = 4,89$ Hz, 1 H) 7,34 (dd, $J = 8,31, 3,42$ Hz, 3 H) 7,69 (dd, $J = 7,95, 2,32$ Hz, 1 H) 7,83 - 7,88 (m, 2 H) 7,98 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,74 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

Ejemplo 83

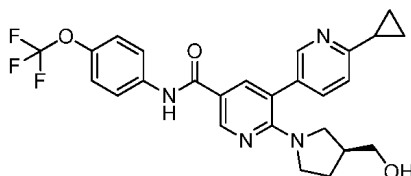
(S)-6'-etil-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



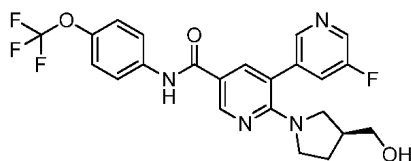
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 75** utilizando (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 78,1**) y 2-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,90$ min, $m/z = 487,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 485,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27 (t, $J = 7,58$ Hz, 3 H) 1,50 -1,62 (m, 1 H) 1,77 -1,89 (m, 1 H) 2,15 -2,28 (m, 1 H) 2,82 (q, $J = 7,58$ Hz, 2 H) 2,99 (dd, $J = 11,00, 6,60$ Hz, 1 H) 3,08 - 3,20 (m, 2 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 3,29 - 3,38 (m, 1 H) 4,60 (s, a, 1 H) 7,34 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H) 7,38 (d, $J = 8,07$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,82, 1,96$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J = 9,05$ Hz, 2 H) 8,02 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,55 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 8,75 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

Ejemplo 84(S)-6'-(fluoro-metil)-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

La (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 78,1**, 92 mg, 0,2 mmol) y 2-(fluoro-metil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (preparada como se describe en US20090571601) (316 mg 30 %, 0,4 mmol) se disolvieron en DME (0,8 ml). Se añadió una solución de NaHCO₃ 2M (0,3 ml, 0,6 mmol), la mezcla de reacción se inundó con argón, se calentó hasta 90 °C y se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14,0 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a 90 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El producto crudo primero se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), del 2 % al 5 % de metanol (MeOH)), se trató con Si-Tiol (100 mg) en metanol (MeOH) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en fase inversa (MPLC, columna Lichroprep de 15-25 µm, agua + ácido fórmico al 0,1 % / MeCN + ácido fórmico al 0,1 %, gradiente del 10 % al 38 % de MeCN + ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones puras combinadas se neutralizaron con NaHCO₃ y se extrajeron con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo grisáceo. HPLC (Condición 4) t_R = 4,96 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,07 min, m/z = 491,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,50 -1,62 (m, 1 H) 1,77 -1,89 (m, 1 H) 2,15 -2,29 (m, 1 H) 2,92 - 3,02 (m, 1 H) 3,07 - 3,38 (m, 4 H) 3,42 - 3,53 (m, 2 H) 4,60 (t, J = 5,08 Hz, 1 H) 5,47 (s, 1 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,58 (d, J = 7,82 Hz, 1 H) 7,77 - 7,92 (m, 3 H) 8,02 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,64 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

Ejemplo 85(S)-6'-ciclopropil-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 75 utilizando (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 78,1**) y 2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar un sólido grisáceo. UPLC-EM (condición 1) t_R = 2,30 min, m/z = 499,0 [M+H]⁺, m/z = 497,1 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,90 -1,04 (m, 4 H) 1,49 -1,62 (m, 1 H) 1,77 -1,88 (m, 1 H) 2,10 -2,19 (m, 1 H) 2,18 -2,26 (m, 1 H) 2,99 (dd, J = 11,00, 6,85 Hz, 1 H) 3,09 - 3,20 (m, 2 H) 3,21 - 3,29 (m, 1 H) 3,29 - 3,41 (m, 2 H) 4,60 (s, a, 1 H) 7,29 - 7,40 (m, 3 H) 7,64 (dd, J = 8,07, 2,20 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,99 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,45 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,73 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,14 (s, 1 H).

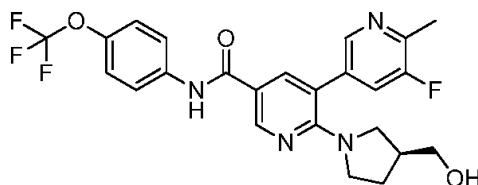
Ejemplo 86(S)-5'-fluoro-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

La (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 78,1**, 60 mg, 0,13 mmol), ácido (5-fluoro-piridin-3-il)-borónico (60,8 mg, 0,261 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (9,15 mg, 0,013 mmol) y Na₂CO₃ (41,5 mg, 0,391 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas. El frasco se selló, se evacuó/purgó con

argón y se añadieron DME (553 µl), agua (158 µl) y EtOH (79 µl). La mezcla de reacción se sometió a irradiación por horno de microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con DME (2 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,27 mmol/g, 103 mg, 0,130 mmol), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 12, del 15 % al 45 % en 14 min), para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,90$ min, $m/z = 487,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 485,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27 (t, $J = 7,58$ Hz, 3 H) 1,50 -1,62 (m, 1 H) 1,77 -1,89 (m, 1 H) 2,15 -2,28 (m, 1 H) 2,82 (q, $J = 7,58$ Hz, 2 H) 2,99 (dd, $J = 11,00, 6,60$ Hz, 1 H) 3,08 - 3,20 (m, 2 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 3,29 - 3,38 (m, 1 H) 4,60 (s. a, 1 H) 7,34 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H) 7,38 (d, $J = 8,07$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J = 7,82, 1,96$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J = 9,05$ Hz, 2 H) 8,02 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,55 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 8,75 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

Ejemplo 87

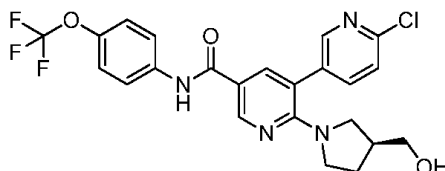
(S)-5'-fluoro-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 52 utilizando (S)-6'-cloro-5'-fluoro-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida (Ejemplo 89), para proporcionar un sólido grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,2$ min, UPLC-EM (Condición 7) $m/z = 491,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,56 (m, $J = 12,10, 7,40$ Hz, 1 H) 1,74 -1,91 (m, 1 H) 2,10 -2,28 (m, 1 H) 2,48 (s, 3 H) 2,98 (dd, $J = 11,14, 6,84$ Hz, 1 H) 3,09 - 3,19 (m, 2 H) 3,21 - 3,38 (m, 3 H) 4,60 (t, $J = 5,28$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J = 9,38$ Hz, 2 H) 7,71 (d, $J = 10,17$ Hz, 1 H) 7,79 - 7,89 (m, 2 H) 8,01 (d, $J = 1,00$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,74 (d, $J = 2,30$ Hz, 1 H) 10,14 (s, 1 H).

Ejemplo 88

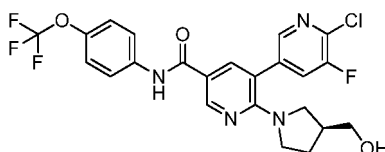
(S)-6'-cloro-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 86** utilizando (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 78,1**) y ácido (6-cloro-piridin-3-il)-borónico y para proporcionar un sólido grisáceo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,51$ min, $m/z = 493,0$ - $495,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 494,1$ - $493,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,51 -1,65 (m, 1 H) 1,78 -1,92 (m, 1 H) 2,23 (ddd, $J = 13,63, 7,09, 6,91$ Hz, 1 H) 2,98 (dd, $J = 10,88, 6,97$ Hz, 1 H) 3,12 - 3,22 (m, 2 H) 3,21 - 3,31 (m, 3 H, in H $_2$ O) 4,62 (s. a, 1 H) 7,35 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H) 7,61 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J = 9,29$ Hz, 2 H) 7,89 (dd, $J = 8,31, 2,45$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J = 2,44$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ejemplo 89

(S)-6'-cloro-5'-fluoro-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

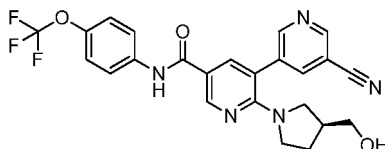


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 53** utilizando (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 78,1**) y 2-cloro-3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar un sólido grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,69$ min, UPLC-EM (Condición 7) $m/z = 511,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,48 -1,65 (m, 1 H) 1,84 (m, $J =$

5,90 Hz, 1 H) 2,15 -2,28 (m, 1 H) 2,98 (dd, J = 10,95, 7,04 Hz, 1 H) 3,11 - 3,41 (m, 5 H) 4,61 (t, J = 5,28 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 9,38 Hz, 2 H) 7,83 (d, J = 9,38 Hz, 2 H) 7,99 - 8,09 (m, 2 H) 8,35 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 8,76 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

Ejemplo 90

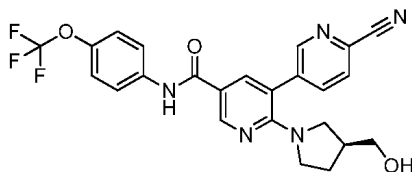
5 (S)-5'-ciano-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 75** utilizando (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 78,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar un sólido grisáceo. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,38$ min, $m/z = 484,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 482,0$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,47 -1,67 (m, 1 H) 1,78 -1,91 (m, 1 H) 2,16 -2,30 (m, 1 H) 2,96 (dd, J = 11,00, 6,85 Hz, 1 H) 3,12 - 3,19 (m, 2 H) 3,19 - 3,26 (m, 1 H) 3,25 - 3,31 (m, 1 H) 3,33 - 3,39 (m, 1 H) 4,62 (t, J = 5,26 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,29 Hz, 2 H) 8,08 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,40 (t, J = 2,08 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,91 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 9,02 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

15 Ejemplo 91

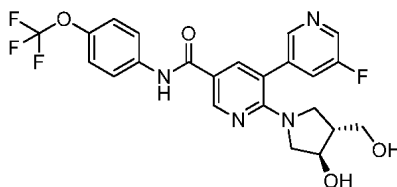
(S)-6'-ciano-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 86** utilizando (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 78,1**) y ácido (6-ciano-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido verde claro. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,46$ min, $m/z = 484,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 482,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,47 -1,65 (m, 1 H) 1,78 -1,93 (m, 1 H) 2,17 -2,29 (m, 1 H) 2,96 (dd, J = 10,64, 6,97 Hz, 1 H) 3,11 - 3,23 (m, 2 H) 3,24 - 3,40 (m, 3 H in H $_2$ O) 4,62 (s, a, 1 H) 7,35 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 8,02 - 8,17 (m, 3 H) 8,79 (d, J = 1,22 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

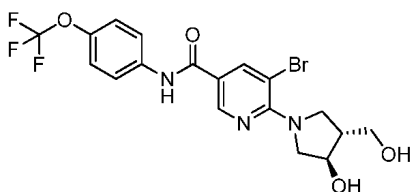
Ejemplo 92

25 5'-fluoro-2-(trans-3-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



30 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 86** utilizando bromo-6-(trans-3-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 92,1**) y ácido (5-fluoro-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,93$ min, $m/z = 493,2$ $[M+H]^+$, $m/z = 491,4$ $[M-H]^+$, $m/z = 537,4$ $[M+ \text{ácido fórmico-H}]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,99 -2,18 (m, 1 H) 2,83 -2,96 (m, 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 1 H) 3,18 - 3,32 (m, 2 H) 3,41 - 3,50 (m, 2 H) 3,93 - 4,03 (m, 1 H) 4,62 - 4,71 (m, 1 H) 4,99 (d, J = 4,27 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 9,03 Hz, 2 H) 7,82 - 7,93 (m, 3 H) 8,08 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,52 (d, J = 1,63 Hz, 1 H) 8,61 (d, J = 2,63 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

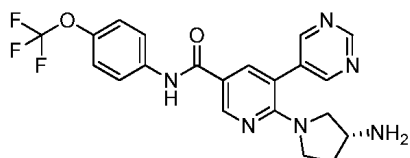
Fase 92,1 5-bromo-6-(trans-3-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 12,1** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Ejemplo 35**) y clorhidrato de 4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-3-ol para proporcionar un sólido grisáceo. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,98$ min, $m/z = 476,2/478,2$ $[M+H]^+$, $m/z = 474,0/476,0$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,11 -2,23 (m, 1 H) 3,25 - 3,34 (m, 2 H) 3,39 - 3,49 (m, 1 H) 3,50 - 3,62 (m, 2 H) 3,83 - 3,96 (m, 2 H) 4,04 - 4,12 (m, 1 H) 4,70 (t, J = 5,27 Hz, 1 H) 5,07 (d, J = 4,37 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,75 Hz, 2 H) 7,83 (d, J = 9,00 Hz, 2 H) 8,32 (d, J = 2,06 Hz, 1 H) 8,66 (d, J = 1,80 Hz, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

Ejemplo 93

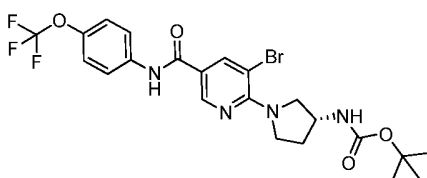
(R)-6-(3-amino-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



10 Una mezcla de (R)-1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-carbamato de tercbutilo (**Fase 93,1**, 60 mg, 0,110 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (21 mg, 0,164 mmol), Na_2CO_3 2M (0,2 ml, 0,4 mmol) y DME (4 ml) se inundó con argón. Se añadió $PdCl_2(dppf)(CH_2Cl_2)$ (10 mg, 0,012 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de PL-Tiol MP SPE (StratoSpheres^{MR}, 6 ml), el cartucho se lavó con metanol (MeOH) y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante CL-EM de preparación, para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,88$ min, $m/z = 445,0$ $[M+H]^+$.

15

Fase 93,1 (R)-1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-carbamato de tercbutilo.

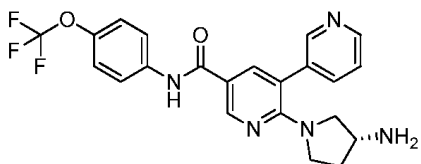


20 Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 0,5 g, 1,264 mmol), (R)-pirrolidin-3-il)-carbamato de tercbutilo (283 mg, 1,517 mmol), iPrOH (4 ml) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,442 ml, 0,327 g, 2,53 mmol) se sometieron a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 30 min. El fra sco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se añadió a agua (100 ml) y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua (50 ml) y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un polvo grisáceo. CL-EM (Condición 6) $t_R = 1,47$ min, $m/z = 488,9/490,9$ $[M+H_2C=C(CH_3)_2]$, $m/z = 545/547,0$ $[M+H]^+$.

25

Ejemplo 94

(R)-2-(3-amino-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

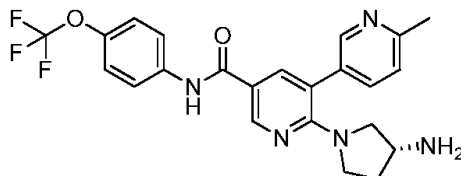


30 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (R)-1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-carbamato de tercbutilo (**Fase 93,1**) y ácido piridin-

3-il-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,79$ min, $m/z = 444,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 95

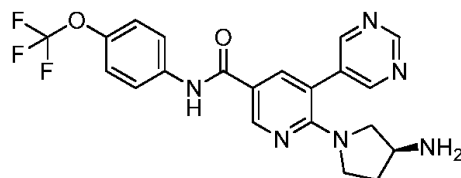
(R)-2-(3-amino-pirrolidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (R)-(1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-carbamato de *tert*-butilo (**Fase 93,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,79$ min, $m/z = 458,0$ $[M+H]^+$.

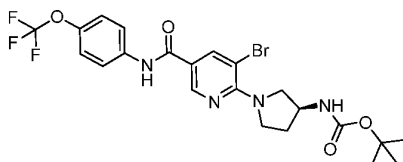
Ejemplo 96

(S)-6-(3-amino-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (S)-(1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-carbamato de *tert*-butilo (**Fase 96,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,89$ min, $m/z = 445,0$ $[M+H]^+$.

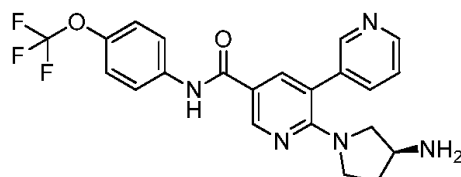
Fase 96,1 (S)-(1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-carbamato de *tert*-butilo



- 15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 93,1** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y (S)-pirrolidin-3-il-carbamato de *tert*-butilo. CL-EM (Condición 6) $t_R = 1,46$ min, $m/z = 488,9$ $[M+H-H_2C=C(CH_3)_2]$, $m/z = 544,9$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 97

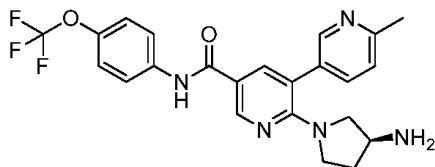
20 (S)-2-(3-amino-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (S)-(1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-carbamato de *tert*-butilo (**Fase 96,1**) y ácido piridin-3-il-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,8$ min, $m/z = 444,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 98

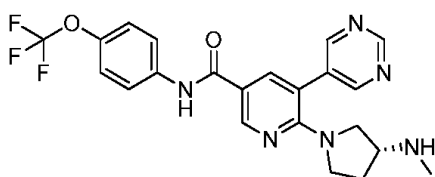
(S)-2-(3-amino-pirrolidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (S)-(1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-carbamato de tercbutilo (**Fase 96,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,79$ min, $m/z = 448,0$ $[M+H]^+$.

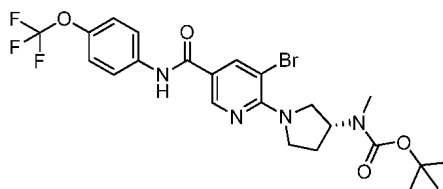
Ejemplo 99

(R)-6-(3-(metil-amino)-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (R)-(1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)(metil)-carbamato de tercbutilo (**Fase 99,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,89$ min, $m/z = 459,0$ $[M+H]^+$.

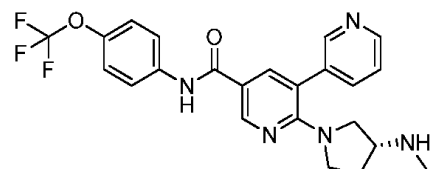
Fase 99,1 (R)-(1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)(metil)-carbamato de tercbutilo



15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al de la **Fase 93,1** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y (R)-metil-(pirrolidin-3-il)-carbamato de tercbutilo. CL-EM (Condición 6) $t_R = 1,59$ min, $m/z = 559,0/561,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 502,9/504,9$ $[M+H-H_2C=C(CH_3)_2]$.

Ejemplo 100

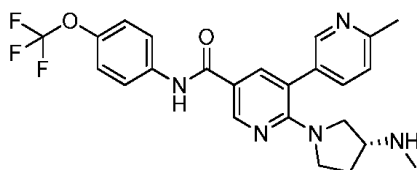
(R)-2-(3-(metil-amino)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (R)-(1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)(metil)-carbamato de tercbutilo (**Fase 99,1**) y ácido piridin-3-il-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,8$ min, $m/z = 458,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 101

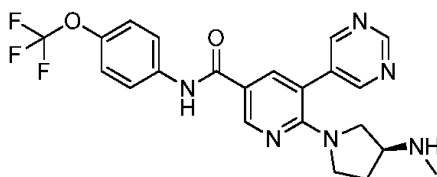
25 (R)-6'-metil-2-(3-(metil-amino)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (R)-(1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)(metil)-carbamato de tercbutilo (**Fase 99,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,81$ min, $m/z = 472,0$ $[M+H]^+$.

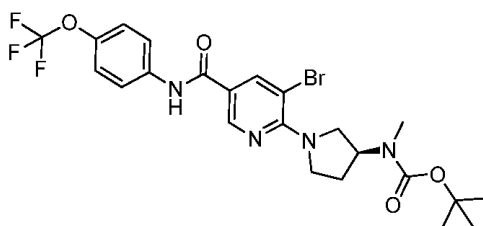
5 Ejemplo 102

(S)-6-(3-(metil-amino)-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (S)-(1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)(metil)-carbamato de tercbutilo (**Fase 102,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,89$ min, $m/z = 459,0$ $[M+H]^+$.

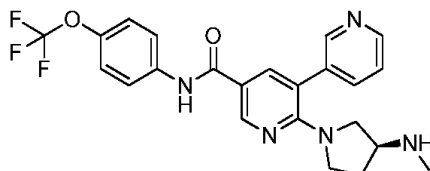
Fase 102,1 (S)-(1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)(metil)-carbamato de tercbutilo



15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 93,1** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y (S)-metil-(pirrolidin-3-il)-carbamoilato de tercbutilo. CL-EM (Condición 6) $t_R = 1,59$ min, $m/z = 558,8/560,8$ $[M+H]^+$, $m/z = 502,9/504,9$ $[M+H-H_2C=C(CH_3)_2]$.

Ejemplo 103

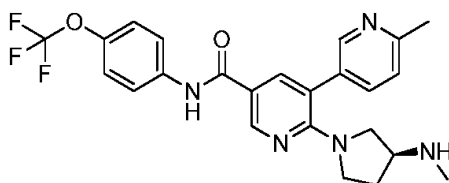
(S)-2-(3-(metil-amino)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (S)-(1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)(metil)-carbamoilato de tercbutilo (**Fase 102,1**) y ácido piridin-3-il-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,8$ min, $m/z = 458,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 104

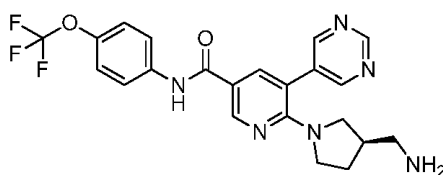
(S)-6'-metil-2-(3-(metil-amino)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (S)-1-(3-bromo-5-((4-(trifluoromethoxy)fenil)-carbamoyl)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)(metil)-carbamato de tercbutilo (**Fase 102,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,8$ min, $m/z = 472,0$ $[M+H]^+$.

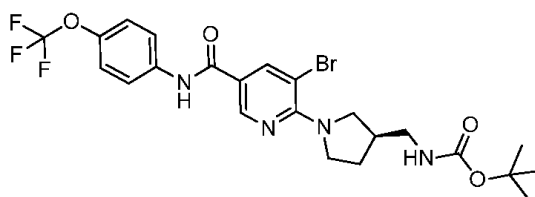
5 Ejemplo 105

(R)-6-(3-(amino-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (R)-((1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoyl)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-metil)-carbamato de tercbutilo (**Fase 105,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,86$ min, $m/z = 459,0$ $[M+H]^+$.

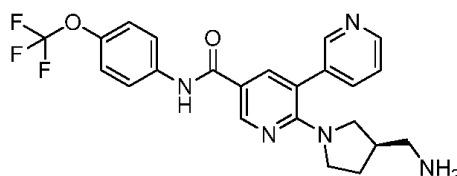
Fase 105,1 (R)-((1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoyl)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-metil)-carbamato de tercbutilo



15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 93,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y (S)-(pirrolidin-3-il-metil)-carbamato de tercbutilo. CL-EM (Condición 6) $t_R = 2,7$ min, $m/z = 559,0/561,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 581,0$ $[M+Na]^+$.

Ejemplo 106

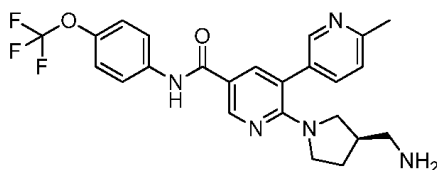
(R)-2-(3-(amino-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (R)-((1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoyl)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-metil)-carbamato de tercbutilo (**Fase 105,1**) y ácido piridin-3-il-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,8$ min, $m/z = 458,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 107

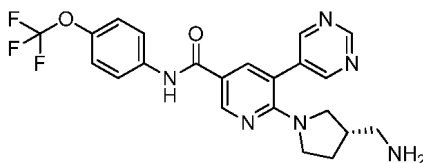
(R)-2-(3-(amino-metil)-pirrolidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (R)-((1-(3-bromo-5-((4-(trifluoromethoxy)fenil)-carbamoyl)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-metil)-carbamato de tercbutilo (**Fase 105,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,81$ min, $m/z = 472,0$ $[M+H]^+$.

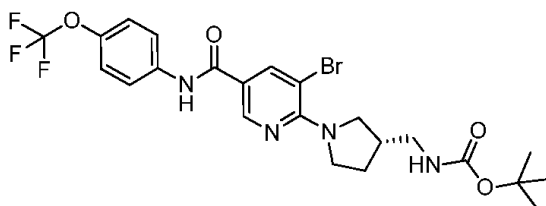
5 Ejemplo 108

(S)-6-(3-(amino-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (S)-((1-(3-bromo-5-((4-(trifluoromethoxy)fenil)-carbamoyl)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-metil)-carbamato de tercbutilo (**Fase 108,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,87$ min, $m/z = 459,0$ $[M+H]^+$.

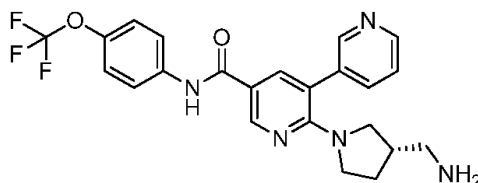
Fase 108,1 (S)-((1-(3-bromo-5-((4-(trifluoromethoxy)fenil)-carbamoyl)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-metil)-carbamato de tercbutilo



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 93,1** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoromethoxy)fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y (R)-(pirrolidin-3-il-metil)-carbamato de tercbutilo. CL-EM (Condición 6) $t_R = 1,46$ min, $m/z = 558,9$ $[M+H]^+$, $m/z = 581,0$ $[M+Na]^+$.

Ejemplo 109

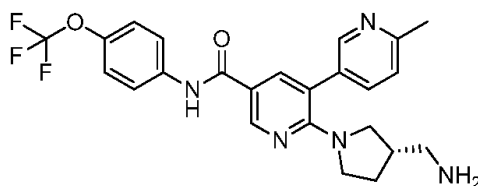
(S)-2-(3-(amino-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (S)-((1-(3-bromo-5-((4-(trifluoromethoxy)fenil)-carbamoyl)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-metil)-carbamato de tercbutilo (**Fase 108,1**) y ácido piridin-3-il-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,8$ min, $m/z = 458,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 110

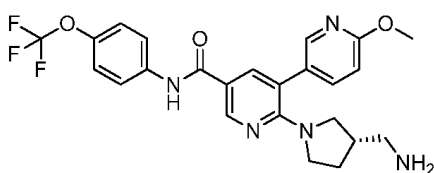
(S)-2-(3-(amino-metil)-pirrolidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (S)-((1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-metil)-carbamato de tercbutilo (**Fase 108,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,79$ min, $m/z = 472,0$ $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 111

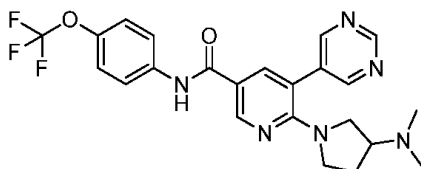
(S)-2-(3-(amino-metil)-pirrolidin-1-il)-6'-metoxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 93** utilizando (S)-((1-(3-bromo-5-((4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-metil)-carbamato de tercbutilo (**Fase 108,1**) y ácido (6-metoxi-piridin-3-il)-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,92$ min, $m/z = 488,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 112

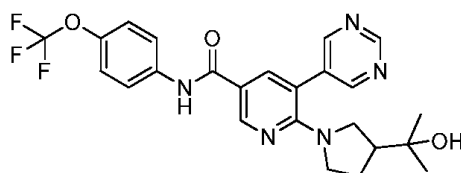
6-(3-(Dimetil-amino)-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 36** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,59$ min, $m/z = 473,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 471,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,95 -2,11 (m, 1 H) 2,17 -2,31 (m, 1 H) 2,73 -2,86 (m, 6 H) 2,98 - 3,10 (m, 1 H) 3,09 - 3,19 (m, 1 H) 3,58 (d, J = 6,6 Hz, 1 H) 3,70 - 3,77 (m, 1 H) 3,80 - 3,89 (m, 1 H) 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 4,9 Hz, 2 H) 8,19 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 8,82 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 8,93 (s, 2 H) 9,23 (s, 1 H) 9,83 (s, a, 1 H)(NH+) 10,26 (s, 1 H).

20 Ejemplo 113

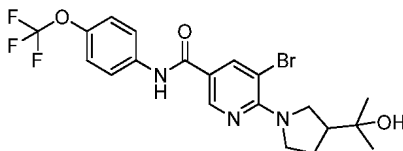
6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La 5-bromo-6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 113,1**, 98 mg, 0,2 mmol) y ácido pirimidin-5-il-borónico (49,6 mg, 0,4 mmol) se disolvieron en DME (0,8 ml) y EtOH (0,12 ml). Se añadió una solución de $NaHCO_3$ 2M (0,3 ml, 0,6 mmol), la mezcla de reacción se inundó con argón, entonces se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (14,0 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 95 °C durante 2 horas en un tubo de presión segura sellado. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), del 2 % al 5 % de metanol (MeOH)) y se trató con Si-Tiol (80 mg) en metanol (MeOH),

para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,94$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,01$ min, $m/z = 532,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 -1,08 (m, 6 H) 1,58 -1,83 (m, 2 H) 1,99 -2,15 (m, 1 H) 3,05 - 3,23 (m, 3 H) 3,25 - 3,35 (m, 1 H) 4,29 (s, 1 H) 7,33 (d, $J = 8,60$ Hz, 2 H) 7,75 - 7,87 (m, 2 H) 8,07 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,87 (s, 2 H) 9,17 (s, 1 H) 10,14 (s, 1 H).

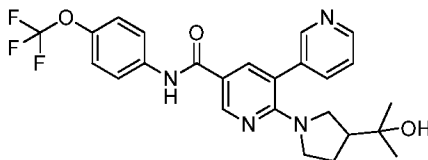
5 **Fase 113,1** 5-bromo-6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la Fase **33,1** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y 3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-pirrolidina (US2010160280) y se obtuvo como un sólido grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,11$ min, UPLC-EM (Condición 7) $m/z = 490,1$ $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 114**

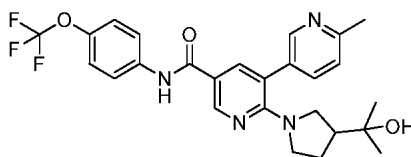
2-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 113** utilizando 5-bromo-6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 113,1**) y ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,68$ min, UPLC-EM (Condición 7) $m/z = 487,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,87 -1,10 (m, 6 H) 1,53 -1,80 (m, 2 H) 1,96 -2,12 (m, 1 H) 3,00 - 3,20 (m, 3 H) 3,24 - 3,33 (m, 1 H) 4,25 (s, 1 H) 7,32 (d, $J = 8,99$ Hz, 2 H) 7,46 (dd, $J = 7,82, 5,08$ Hz, 1 H) 7,74 - 7,89 (m, 3 H) 8,00 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,55 (dd, $J = 4,69, 1,56$ Hz, 1 H) 8,61 (d, $J = 1,56$ Hz, 1 H) 8,74 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 10,14 (s, 1 H).

20 **Ejemplo 115**

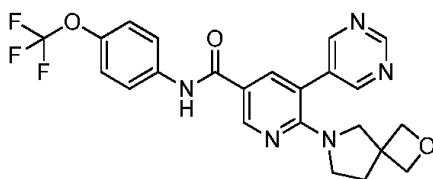
2-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirrolidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 113** utilizando 5-bromo-6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 113,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido amorfo grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,38$ min, UPLC-EM (Condición 7) $m/z = 501,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,00 (d, $J = 16,03$ Hz, 6 H) 1,55 -1,80 (m, 2 H) 1,95 -2,12 (m, 1 H) 2,48 (s, 3 H) 2,99 - 3,20 (m, 3 H) 3,22 - 3,35 (m, 1 H) 4,26 (s, 1 H) 7,32 (dd, $J = 8,21, 5,86$ Hz, 3 H) 7,67 (dd, $J = 7,82, 2,35$ Hz, 1 H) 7,78 - 7,89 (m, 2 H) 7,96 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,47 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,72 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H).

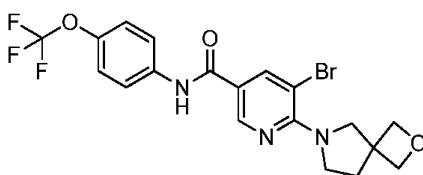
30 **Ejemplo 116**

5-(Pirimidin-5-il)-6-(2-oxa-6-azaespiro-[3,4]-octan-6-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 86** utilizando 5-bromo-6-(2-oxa-6-azaespiro-[3,4]-octan-6-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 116,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,35$ min, $m/z = 472,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 470,0$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,00 -2,15 (m, 2 H) 3,11 (t, J = 6,72 Hz, 2 H) 3,44 (s, 2 H) 4,41 - 4,45 (m, 2 H) 4,45 - 4,50 (m, 2 H) 7,36 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 8,11 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,90 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

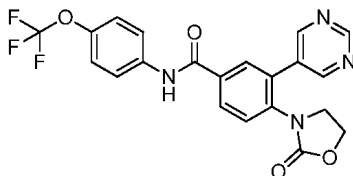
Fase 116,1 5-bromo-6-(2-oxa-6-azaespiro-[3,4]-octan-6-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 12,1** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Ejemplo 35**) y 2-oxa-6-azaespiro-[3,4]-octano para proporcionar agujas blancas. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,93$ min, $m/z = 471,9/473,9$ $[M+H]^+$, $m/z = 469,9/471,9$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,20 (t, J = 6,85 Hz, 2 H) 3,73 (t, J = 6,97 Hz, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,51 (d, J = 5,87 Hz, 2 H) 4,60 (d, J = 5,87 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H) 8,36 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,69 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,24 (s, 1 H).

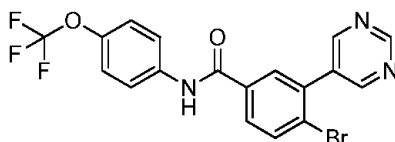
Ejemplo 117

4-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



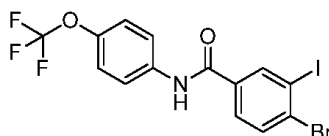
20 La 4-bromo-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 117,1**, 100 mg, 0,228 mmol), oxazolidin-2-ona (79 mg, 0,913 mmol), yoduro de cobre (4,35 mg, 0,023 mmol) y K_3PO_4 finamente molido (143 mg, 0,672 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas. El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se añadió una solución de trans-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (7,20 μ l, 0,046 mmol) en dioxano (456 μ l). La mezcla de reacción entonces se agitó a 110 $^\circ C$ durante 20 hora s. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con HCl 1M (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron en secuencia con NH_4OH (32 %) / NH_4Cl (saturado) 1:5 (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 12 g, ciclohexano / EtOAc-EtOH + NH_4OH al 0,1 % (9:1), del 20 % al 90 % de EtOAc-EtOH + NH_4OH al 0,1 % (9:1)). La segunda purificación se llevó a cabo mediante HPLC de preparación (Condición 13, del 5 % al 100 % en 14 min) proporcionó el compuesto del título como un sólido color café. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,13$ min, $m/z = 445,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 443,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,03 - 4,21 (m, 2 H) 4,32 - 4,49 (m, 2 H) 7,39 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,72 - 7,83 (m, 1 H) 7,84 - 7,93 (m, 2 H) 8,06 - 8,17 (m, 2 H) 8,96 (s, 2 H) 9,22 (s, 1 H) 10,49 (s, 1 H).

Fase 117,1 4-bromo-3-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



La 4-bromo-3-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 117,2**, 3 g, 6,17 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (841 mg, 6,79 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (217 mg, 0,309 mmol) y Na₂CO₃ (1,963 g, 18,52 mmol), en una mezcla de DME (17,28 ml), agua (4,94 ml), EtOH (2,469 ml) se desgasificó y se agitó a 80 °C durante 23 horas bajo argón. Se añadió ácido pirimidin-5-il-borónico (76 mg, 0,613 mmol) adicional a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 5 horas. La mezcla de reacción se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,27 mmol/g, 1,215 g, 1,543 mmol), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 80 g, ciclohexano / EtOAc, del 10 % al 45 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco. UPLC-EM (condición 1) t_R = 2,80 min, m/z = 437,9-439,9 [M+H]⁺, m/z = 436,0-438,0 [M-H]⁻.

10 **Fase 117,2** 4-bromo-3-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-benzamida

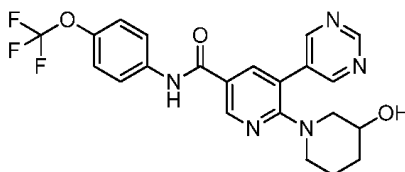


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 1,2** utilizando ácido 4-bromo-3-yodo-benzoico y 4-(trifluoro-metoxi)-anilina para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) t_R = 3,64 min, m/z = 485,7 [M+H]⁺, m/z = 483,8 [M-H]⁻; patrón de Br. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2 H) 7,82 - 7,93 (m, 4 H) 8,47 (d, J = 1,7 Hz, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

15

Ejemplo 118

6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



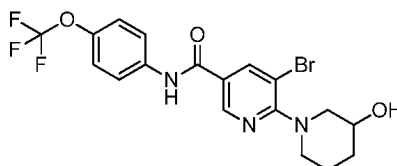
La 5-bromo-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 118,1**, 60 mg, 0,130 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (24,2 mg, 0,196 mmol), Pd₂(dba)₃ (2,388 mg, 2,61 μmol), 2-dichlohexil-fosfino-2'-4'-6'-triisopropil-bifenilo (XPhos, 4,97 mg, 10,43 μmol) y K₃PO₄ (83 mg, 0,391 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas. El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se añadió BuOH. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (1 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,44 mmol/g, 45,3 mg, 0,065 mmol), se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 12, 25 % durante 0,2 min, entonces del 25 % al 55 % en 12 min), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) t_R = 2,31 min, m/z = 460,1-461,1 [M+H]⁺, m/z = 458,2-459,2 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 -1,39 (m, 2 H) 1,56 -1,65 (m, 1 H) 1,77 -1,86 (m, 1 H) 2,63 (dd, J = 11,86, 8,44 Hz, 1 H) 2,75 -2,84 (m, 1 H) 3,25 - 3,38 (m, 1 H) 3,43 - 3,55 (m, 2 H) 4,74 (d, J = 3,91 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 8,19 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 9,08 (s, 2 H) 9,21 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H).

20

25

30

Fase 118,1 5-bromo-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Ejemplo 35**, 1 g, 2,53 mmol), 3-hidroxi-piperidina (307 mg, 3,03 mmol) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (883 μl, 5,06 mmol) en iPrOH (2528 μl) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se sometieron a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 60 min. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, se trató con HCl 0,5M (25 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con HCl 0,5M, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 24 g, ciclohexano / EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (9:1)), del 15 % al 60 % de EtOAc-EtOH + NH₄OH al 0,1 % (9:1)), para proporcionar el compuesto del título

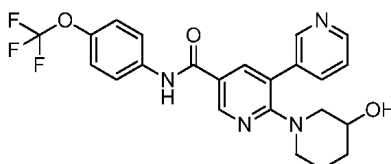
35

40

como una espuma blanca. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,89$ min, $m/z = 460,0-462,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 458,0-460,0$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27 -1,45 (m, 1 H) 1,46 -1,66 (m, 1 H) 1,73 -1,87 (m, 1 H) 1,89 -2,01 (m, 1 H) 2,74 (dd, $J = 12,23, 9,29$ Hz, 1 H) 2,92 (t, $J = 10,64$ Hz, 1 H) 3,56 - 3,70 (m, 1 H) 3,70 - 3,81 (m, 1 H) 3,91 (dd, $J = 12,10, 3,30$ Hz, 1 H) 4,87 (d, $J = 4,40$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J = 8,56$ Hz, 2 H) 7,85 (d, $J = 9,05$ Hz, 2 H) 8,42 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

Ejemplo 119

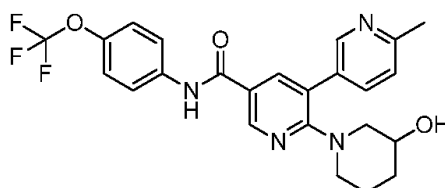
2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 118**, utilizando 5-bromo-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 118,1**) y ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,06$ min, $m/z = 459,1-460,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 457,2-458,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 -1,38 (m, 2 H) 1,53 -1,61 (m, 1 H) 1,79 -1,86 (m, 1 H) 2,59 (dd, $J = 12,23, 9,05$ Hz, 1 H) 2,69 -2,78 (m, 1 H) 3,35 - 3,41 (m, 1 H) 3,43 - 3,50 (m, 1 H) 3,56 - 3,62 (m, 1 H) 4,73 (d, $J = 4,40$ Hz, 1 H) 7,37 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H) 7,50 - 7,54 (m, 1 H) 7,86 (d, $J = 9,05$ Hz, 2 H) 8,02 (dt, $J = 8,01, 1,86$ Hz, 1 H) 8,11 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 8,57 - 8,61 (m, 1 H) 8,77 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,81 (d, $J = 1,71$ Hz, 1 H) 10,30 (s, 1 H).

Ejemplo 120

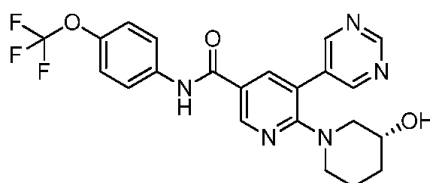
2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



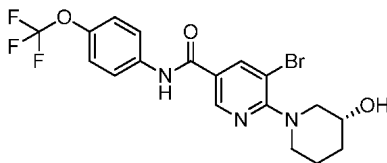
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 118**, utilizando 5-bromo-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 118,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,88$ min, $m/z = 473,1-474,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 471,1-472,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 -1,38 (m, 2 H) 1,53 -1,61 (m, 1 H) 1,79 -1,86 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 2,57 (dd, $J = 12,10, 9,17$ Hz, 1 H) 2,72 (t, $J = 10,51$ Hz, 1 H) 3,35 - 3,41 (m, 1 H) 3,42 - 3,51 (m, 1 H) 3,56 - 3,63 (m, 1 H) 4,73 (d, $J = 4,40$ Hz, 1 H) 7,34 - 7,39 (m, 3 H) 7,86 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H) 7,90 (dd, $J = 8,07, 2,20$ Hz, 1 H) 8,06 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,67 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 8,74 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 10,29 (s, 1 H).

Ejemplo 121

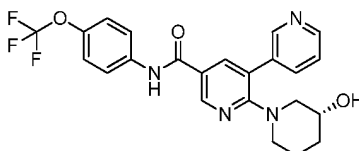
(R)-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



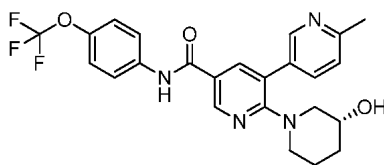
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 118**, utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 121,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,21$ min, $m/z = 460,01$ $[M+H]^+$, $m/z = 458,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 -1,39 (m, 2 H) 1,56 -1,65 (m, 1 H) 1,77 -1,86 (m, 1 H) 2,63 (dd, $J = 11,86, 8,44$ Hz, 1 H) 2,75 -2,84 (m, 1 H) 3,35 - 3,38 (m, 1 H) 3,43 - 3,49 (m, 1 H) 3,49 - 3,55 (m, 1 H) 4,74 (s, 1 H) 7,37 (d, $J = 8,56$ Hz, 2 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 8,19 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 8,80 (d, $J = 2,45$ Hz, 2 H) 9,08 (s, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H).

Fase 121,1 (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

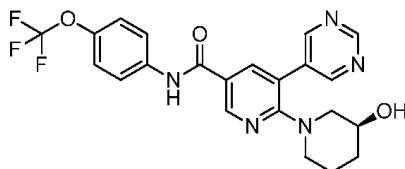
5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 12,1** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Ejemplo 35**) y (R)-clorhidrato de (+)-3-hidroxi-piperidina para proporcionar un aceite color café. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 3,38$ min, $m/z = 460,0-462,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 458,0-461,0$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 -1,41 (m, 1 H) 1,49 -1,63 (m, 1 H) 1,75 -1,85 (m, 1 H) 1,90 -1,98 (m, 1 H) 2,73 (dd, J = 12,23, 9,29 Hz, 1 H) 2,87 -2,96 (m, 1 H) 3,56 - 3,69 (m, 1 H) 3,75 (d, J = 12,72 Hz, 1 H) 3,91 (dd, J = 12,10, 3,55 Hz, 1 H) 4,88 (s, 1 H) 7,36 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,82 - 7,89 (m, 2 H) 8,42 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,76 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

10 **Ejemplo 122**(R)-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 118**, utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 121,1**) y ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,98$ min, $m/z = 459,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 457,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 -1,38 (m, 2 H) 1,52 -1,61 (m, 1 H) 1,76 -1,87 (m, 1 H) 2,58 (dd, J = 12,23, 9,05 Hz, 1 H) 2,68 -2,78 (m, 1 H) 3,34 - 3,41 (m, 1 H) 3,41 - 3,51 (m, 1 H) 3,54 - 3,62 (m, 1 H) 4,72 (d, J = 3,67 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,51 (dd, J = 7,95, 4,77 Hz, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 7,99 - 8,04 (m, 1 H) 8,10 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,58 (d, J = 4,65 Hz, 1 H) 8,76 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,79 - 8,83 (m, 1 H) 10,29 (s, 1 H).

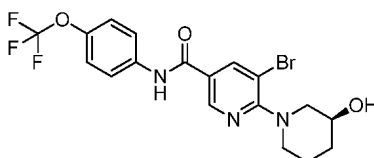
20 **Ejemplo 123**(R)-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 118**, utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 121,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,28$ min, $m/z = 473,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 471,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 -1,39 (m, 2 H) 1,53 -1,62 (m, 1 H) 1,77 -1,86 (m, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 2,55 - 2,62 (m, 1 H) 2,68 -2,77 (m, 1 H) 3,42 - 3,51 (m, 2 H) 3,55 - 3,63 (m, 1 H) 4,72 (s, 1 H) 7,36 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,40 (d, J = 8,07 Hz, 1 H) 7,83 - 7,88 (m, 2 H) 7,92 - 7,98 (m, 1 H) 8,07 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,67 - 8,72 (m, 1 H) 8,75 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,29 (s, 1 H).

30 **Ejemplo 124**(S)-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 118**, utilizando (S)-5-bromo-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 124,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,22$ min, $m/z = 460,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 458,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,21 -1,39 (m, 2 H) 1,56 -1,65 (m, 1 H) 1,77 -1,86 (m, 1 H) 2,63 (dd, J = 11,86, 8,19 Hz, 1 H) 2,75 -2,84 (m, 1 H) 3,35 - 3,39 (m, 1 H) 3,43 - 3,49 (m, 1 H) 3,49 - 3,55 (m, 1 H) 4,74 (s, 1 H) 7,37 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 8,19 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 9,08 (s, 2 H) 9,21 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H).

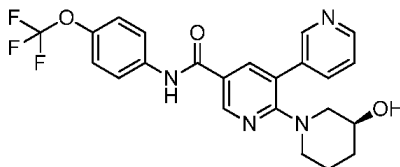
Fase 124,1 (S)-5-bromo-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la Fase **12,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Ejemplo 35**) y (S)-clorhidrato de 3-hidroxi-piperidina para proporcionar un aceite color café. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 3,36$ min, $m/z = 460,0$ - $462,0$, $m/z = 458,0$ - $460,1$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28 -1,41 (m, 1 H) 1,49 -1,63 (m, 1 H) 1,75 -1,84 (m, 1 H) 1,90 -1,97 (m, 1 H) 2,73 (dd, J = 12,10, 9,17 Hz, 1 H) 2,87 -2,96 (m, 1 H) 3,59 - 3,68 (m, 1 H) 3,75 (d, J = 12,72 Hz, 1 H) 3,87 - 3,95 (m, 1 H) 4,88 (s, 1 H) 7,36 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H) 8,42 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,76 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

Ejemplo 125

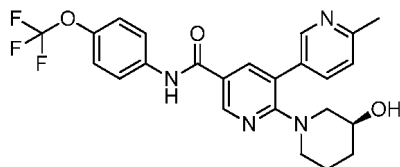
(S)-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 118**, utilizando (S)-5-bromo-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 124,1**) y ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 1,97$ min, $m/z = 459,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 457,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 -1,37 (m, 2 H) 1,53 -1,61 (m, 1 H) 1,82 (d, J = 8,56 Hz, 1 H) 2,58 (dd, J = 12,23, 9,05 Hz, 1 H) 2,69 -2,78 (m, 1 H) 3,34 - 3,40 (m, 1 H) 3,41 - 3,51 (m, 1 H) 3,55 - 3,62 (m, 1 H) 4,73 (d, J = 4,40 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,52 (dd, J = 7,95, 4,77 Hz, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 8,02 (dt, J = 7,82, 1,83 Hz, 1 H) 8,10 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,59 (dd, J = 4,65, 1,22 Hz, 1 H) 8,76 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,81 (d, J = 1,71 Hz, 1 H) 10,29 (s, 1 H).

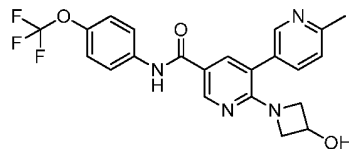
Ejemplo 126

(S)-2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

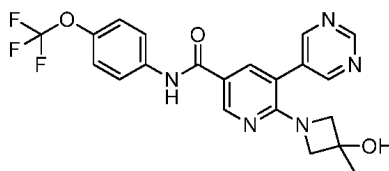


30 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 118**, utilizando (S)-5-bromo-6-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 124,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (condición 1) $t_R = 2,16$ min, $m/z = 473,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 471,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 -1,39 (m, 2 H) 1,53 -1,62 (m, 1 H) 1,78 -1,86 (m, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 2,55 - 2,62 (m, 1 H) 2,69 -2,78 (m, 1 H) 3,42 - 3,51 (m, 2 H) 3,55 - 3,63 (m, 1 H) 4,37 - 5,01 (m, 1 H) 7,36 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,42 (d, J = 8,07 Hz, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,07 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,71 (d, J = 1,22 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,29 (s, 1 H).

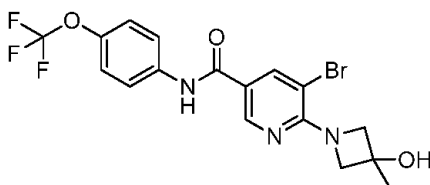
Ejemplo 127

2-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 57** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,1$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,92$ min, $m/z = 445,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,52 (s, 3 H) 3,45 (dd, $J = 9,38, 4,30$ Hz, 2 H) 3,85 (dd, $J = 9,38, 6,65$ Hz, 2 H) 4,34 (m, $J = 4,70$ Hz, 1 H) 5,51 (d, $J = 5,08$ Hz, 1 H) 7,34 (t, $J = 8,02$ Hz, 3 H) 7,72 (dd, $J = 7,82, 2,35$ Hz, 1 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H) 7,94 - 8,01 (m, 1 H) 8,49 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,69 - 8,77 (m, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

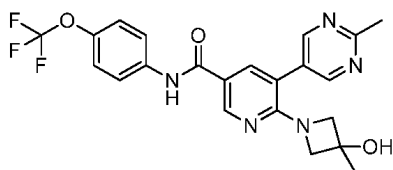
Ejemplo 1286-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

15 La 5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 128,1**, 89 mg, 0,2 mmol) y ácido pirimidin-5-il-borónico (50 mg, 0,4 mmol) se disolvieron en DME (0,8 ml). Se añadió una solución de Na_2CO_3 2M (0,300 ml, 0,6 mmol) y EtOH (120 μ l), la mezcla se inundó con argón, se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (17 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 95 $^\circ C$ durante 3 horas en un frasco de presión seguro. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, primero EtOAc / metanol (MeOH), del 0 al 10 % de metanol (MeOH); entonces la segunda evaporación instantánea en dicloro-metano (DCM) / MeOH, del 2 % al 5 % de metanol (MeOH)) y se trató con Si-Tiol (80 mg) en metanol (MeOH), para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,74$ min, UPLC-EM (Condición 7) $m/z = 446,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (s, 4 H) 3,50 - 3,64 (m, 3 H) 5,49 (s, 1 H) 7,34 (d, $J = 8,60$ Hz, 2 H) 7,83 (d, $J = 8,99$ Hz, 2 H) 8,09 (d, $J = 1,56$ Hz, 1 H) 8,78 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 8,90 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

Fase 128,1 5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

30 La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 1,38 g, 3,5 mmol) y 3-metil-azetidín-3-ol (sal de HCl, 519 mg, 4,2 mmol) se disolvieron en iPrOH (3,5 ml). Se añadió di-isopropil-etilamina (DIPEA) (1,4 ml, 8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 $^\circ C$ durante 4 horas en un frasco de presión segura. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 0,5 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, n-hexano / EtOAc, del 50 al 100 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,59$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,92$ min, $m/z = 448,1$ $[M+H]^+$.

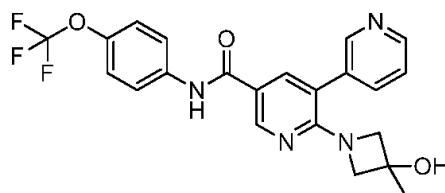
Ejemplo 1296-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-5-(2-metil-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 128**, utilizando 5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 128,1**) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidina para proporcionar un sólido grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,75$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,95$ min, $m/z = 460,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (s, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 3,58 (s, 4 H) 5,47 (s, 1 H) 7,26 - 7,40 (m, 2 H) 7,77 - 7,92 (m, 2 H) 8,04 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,67 - 8,82 (m, 3 H) 10,19 (s, 1 H).

Ejemplo 130

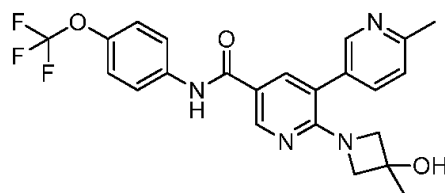
2-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 128**, utilizando 5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 128,1**) y ácido piridin-3-il-borónico. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,45$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,95$ min, $m/z = 445,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27 (s, 3 H) 3,46 - 3,61 (m, 4 H) 5,43 (s, 1 H) 7,33 (d, $J = 8,99$ Hz, 2 H) 7,44 - 7,54 (m, 1 H) 7,74 - 7,90 (m, 3 H) 8,02 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 8,58 (dd, $J = 4,69, 1,56$ Hz, 1 H) 8,64 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,75 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

Ejemplo 131

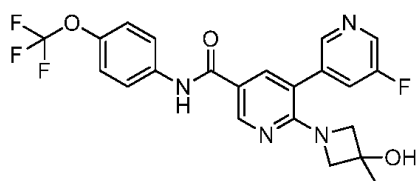
2-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 128**, utilizando 5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 128,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,22$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,95$ min, $m/z = 459,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,27 (s, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 3,45 - 3,61 (m, 4 H) 5,41 (s, 1 H) 7,34 (dd, $J = 8,21, 5,47$ Hz, 3 H) 7,72 (dd, $J = 8,21, 2,35$ Hz, 1 H) 7,80 - 7,88 (m, 2 H) 7,97 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 8,73 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

Ejemplo 132

5'-fluoro-2-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

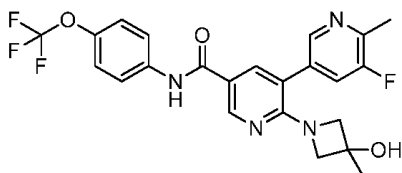


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 128**, utilizando 5-bromo-6-(3-

hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 128,1**) y ácido (5-fluoro-piridin-3-il)-borónico. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,15$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,04$ min, $m/z = 463,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (s, 3 H) 3,57 (m, J = 2,70 Hz, 4 H) 5,48 (s, 1 H) 7,34 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,84 (d, J = 8,99 Hz, 3 H) 8,01 - 8,10 (m, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,61 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 8,72 - 8,84 (m, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

5 Ejemplo 133

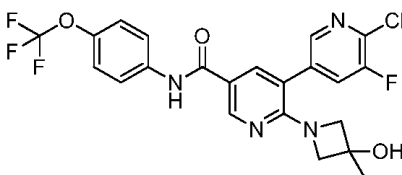
5'-fluoro-2-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 52** utilizando 6'-cloro-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida (**Ejemplo 134**) y trimetil-boroxina. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,26$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,09$ min, $m/z = 477,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,29 (s, 3 H) 2,42 - 2,55 (m, 3 H) 3,50 - 3,65 (m, 4 H) 5,46 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,74 (d, J = 10,56 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,97 - 8,05 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,71 - 8,78 (m, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

Ejemplo 134

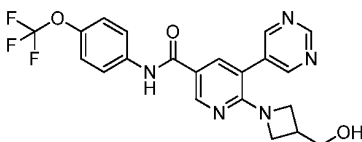
15 6'-cloro-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 53** utilizando 5-bromo-6-(3-hidroxi-3-metil-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 128,1**) y 2-cloro-3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,74$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,16$ min, $m/z = 497,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,30 (s, 3 H) 3,60 (s, 4 H) 5,48 (s, 1 H) 7,34 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,83 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 8,00 - 8,15 (m, 2 H) 8,38 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

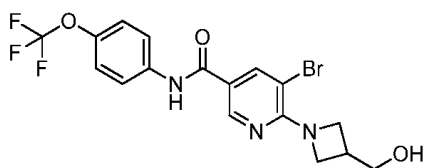
Ejemplo 135

6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 128**, utilizando 5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 135,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,6$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,90$ min, $m/z = 446,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,53 - 2,68 (m, 1 H) 3,38 - 3,53 (m, 4 H) 3,63 - 3,77 (m, 2 H) 4,68 (t, J = 1,00 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,83 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 8,05 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 8,89 (s, 2 H) 9,15 - 9,31 (m, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

Fase 135,1 5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

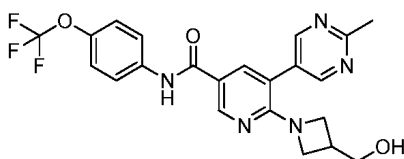


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la Fase **128,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y azetidín-3-il-metanol. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,33$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,06$ min, $m/z = 446,2$.

5

Ejemplo 136

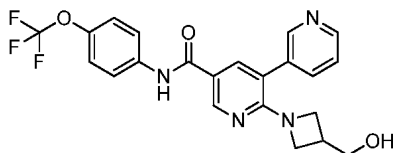
6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-5-(2-metil-pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 128**, utilizando 5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 135,1**) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidina. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,61$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,95$ min, $m/z = 460,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,55 -2,63 (m, 1 H) 2,67 (s, 3 H) 3,39 - 3,52 (m, 4 H) 3,73 (t, J = 8,60 Hz, 2 H) 4,69 (t, J = 5,28 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H) 8,01 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,70 - 8,82 (m, 3 H) 10,18 (s, 1 H).

15 Ejemplo 137

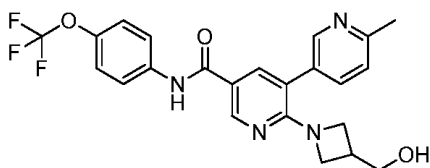
2-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 128**, utilizando 5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 135,1**) y ácido piridin-3-il-borónico. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,38$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,92$ min, $m/z = 445,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,53 -2,68 (m, 1 H) 3,37 - 3,49 (m, 4 H) 3,68 (t, J = 8,41 Hz, 2 H) 4,66 (t, J = 5,28 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,49 (dd, J = 7,82, 4,69 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,99 Hz, 3 H) 7,99 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,54 - 8,60 (m, 1 H) 8,64 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,72 - 8,78 (m, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

Ejemplo 138

2-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



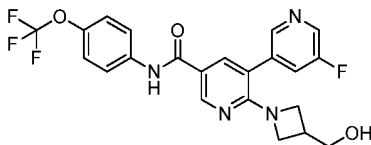
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 128**, utilizando 5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 135,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,18$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,93$ min, $m/z = 459,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,48 (s, 3 H) 2,58 (t, J = 5,87 Hz, 1 H) 3,39 - 3,47 (m, 4 H) 3,69 (t, J = 8,60 Hz, 2 H) 4,66 (t, J = 5,28 Hz, 1 H) 7,33 (m, J = 8,40, 2,50 Hz, 3 H) 7,71 (dd, J = 7,82, 2,35 Hz, 1 H) 7,81 - 7,86 (m, 2 H) 7,95 (d, J =

30

2,35 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,73 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ejemplo 139

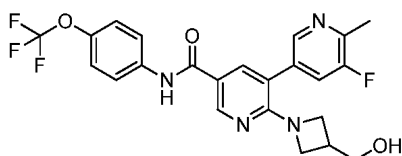
5'-fluoro-2-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 128** utilizando 5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 135,1**) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,02$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,01$ min, $m/z = 463,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,56 -2,68 (m, 1 H) 3,37 - 3,52 (m, 4 H) 3,71 (t, J = 8,60 Hz, 2 H) 4,68 (t, J = 1,00 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,77 - 7,90 (m, 3 H) 8,04 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,49 - 8,55 (m, 1 H) 8,60 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 8,76 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

Ejemplo 140

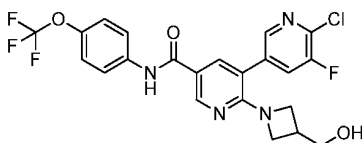
5'-fluoro-2-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 52** utilizando 6'-cloro-5'-fluoro-2-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida (**Ejemplo 141**). HPLC (Condición 4) $t_R = 5,15$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,05$ min, $m/z = 477,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,45 -2,53 (m, 3 H) 2,55 -2,70 (m, 1 H) 3,36 - 3,52 (m, 4 H) 3,72 (t, J = 8,41 Hz, 2 H) 4,68 (t, J = 5,08 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,74 (d, J = 10,56 Hz, 1 H) 7,79 - 7,89 (m, 2 H) 7,97 - 8,02 (m, 1 H) 8,37 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 8,74 (m, J = 2,00, 1,20 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

20 Ejemplo 141

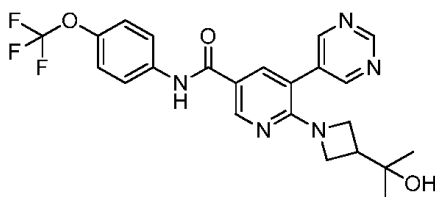
6'-cloro-5'-fluoro-2-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 53** utilizando 5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 135,1**) y 2-cloro-3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,57$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,13$ min, $m/z = 497,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,55 -2,70 (m, 1 H) 3,39 - 3,53 (m, 4 H) 3,73 (t, J = 1,00 Hz, 2 H) 4,69 (t, J = 1,00 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,21 Hz, 2 H) 7,83 (m, J = 9,40 Hz, 2 H) 8,04 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 8,09 (m, J = 9,40 Hz, 1 H) 8,38 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

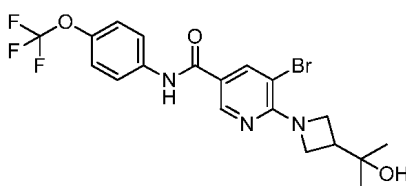
Ejemplo 142

- 30 6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-azetidín-1-il)-5-(pirimidín-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 128** utilizando 5-bromo-6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 142,1**) y ácido pirimidín-5-il-borónico para proporcionar un polvo grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,88$ min, UPLC-EM (Condición 7) $m/z = 474,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (s, 6 H) 2,50 -2,58 (m, 1 H) 3,63 (d, $J = 7,43$ Hz, 4 H) 4,39 (s, 1 H) 7,34 (d, $J = 8,99$ Hz, 2 H) 7,49 - 7,68 (m, 1 H) 7,79 - 7,91 (m, 2 H) 8,06 (dd, $J = 2,15, 0,98$ Hz, 1 H) 8,73 - 8,81 (m, 1 H) 8,85 - 8,96 (m, 1 H) 9,20 (d, $J = 0,78$ Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

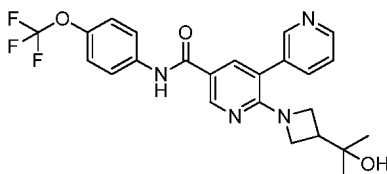
Fase 142,1 5-bromo-6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 128,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y 2-azetidín-3-il-propan-2-ol (documento WO2010138589), para proporcionar un producto cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,84$ min, UPLC-EM (Condición 7) $m/z = 474,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 143

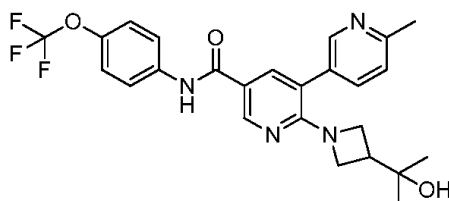
- 15 2-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 128**, utilizando 5-bromo-6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 142,1**) y ácido piridin-3-il-borónico para proporcionar un polvo grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,61$ min, UPLC-EM (Condición 7) $m/z = 473,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (s, 6 H) 3,24 - 3,34 (m, 1 H) 3,59 (m, $J = 8,60$ Hz, 4 H) 4,36 (s, 1 H) 7,33 (d, $J = 8,60$ Hz, 2 H) 7,49 (dd, $J = 7,82, 4,69$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J = 8,99$ Hz, 3 H) 8,00 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 8,53 - 8,62 (m, 1 H) 8,65 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 8,74 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

Ejemplo 144

2-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-azetidín-1-il)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

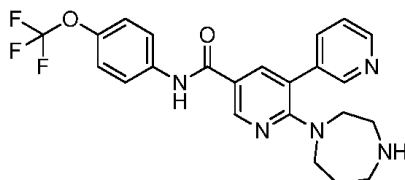


- 25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 128**, utilizando 5-bromo-6-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)-azetidín-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 142,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar una espuma grisácea. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,37$ min, UPLC-EM (Condición 7) $m/z = 487,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (s, 6 H) 2,49 (s, 3 H) 3,31 (s, 1 H) 3,54 - 3,66 (m, 4 H)

4,36 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 7,22 - 7,43 (m, 3 H) 7,73 (dd, J = 7,82, 2,35 Hz, 1 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H) 7,95 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,72 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ejemplo 145

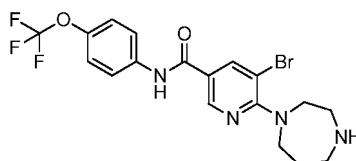
2-(1,4-diazepan-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



5

Una mezcla de 5-bromo-6-(1,4-diazepan-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 145,1**, 51 mg, 0,111 mmol), ácido piridin-3-il-borónico (13,6 mg, 0,111 mmol) y Na_2CO_3 (35 mg, 0,333 mmol), en una mezcla de DME (2,4 ml), EtOH (0,32 ml) y agua (0,48 ml) se inundó con argón. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (4 mg, 0,005 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 °C durante 20 min. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, para dar un residuo que se trituró con tetrahidrofurano (THF) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante CL-EM de preparación. El ácido trifluoro-acético (TFA) se removió utilizando un cartucho de PL- HCO_3 (StratoSpheres^{MR}) para proporcionar el compuesto del título. UPLC-EM (Condición 8) $t_R = 1,7$ min, $m/z = 458,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 456,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

15 **Fase 145,1** 5-bromo-6-(1,4-diazepan-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

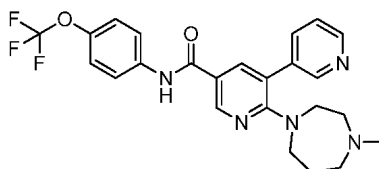


Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 198 mg, 0,50 mmol), 1,4-diazepano (60,2 mg, 0,60 mmol), iPrOH (2 ml) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,171 mL, 0,129 g, 2,0 mmol) se sometieron a irradiación por horno de microondas 140 °C durante 80 min. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vertió en agua (40 ml), para dar una suspensión. El sobrenadante se decantó y el residuo se secó al vacío, para proporcionar el compuesto del título. UPLC-EM (Condición 8) $t_R = 1,15$ min, $m/z = 459,1/461,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 457,1/459,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

20

Ejemplo 146

2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

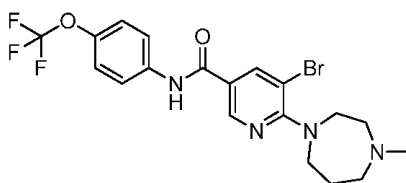


25

Una mezcla de 5-bromo-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 146,1**, 74 mg, 0,150 mmol), ácido piridin-3-il-borónico (18,5 mg, 0,150 mmol) y Na_2CO_3 (48 mg, 0,450 mmol), en una mezcla de DME (3,2 ml), EtOH (0,43 ml) y agua (0,64 ml) se inundó con argón. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5,3 mg, 0,0075 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se trituró con tetrahidrofurano (THF) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante CL-EM de preparación. El ácido trifluoro-acético (TFA) se removió utilizando un cartucho de PL- HCO_3 (StratoSpheres^{MR} VariPure IPE) para proporcionar el compuesto del título. UPLC-EM (Condición 8) $t_R = 1,71$ min, $m/z = 472,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 470,2$ $[\text{M}-\text{H}]^-$.

30

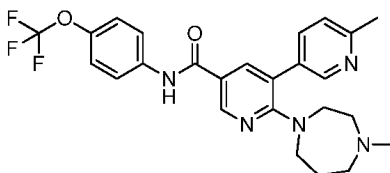
Fase 146,1 5-bromo-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 198 mg, 0,50 mmol), 1-metil-1,4-diazepano (68,6 mg, 0,60 mmol), iPrOH (2 ml) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,171 mL, 0,129 g, 2,0 mmol) se sometieron a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 95 min. La mezcla de reacción se centró a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título en una mezcla equimolar con clorhidrato de di-isopropil-etilamina. UPLC-EM (Condición 8) $t_R = 1,2$ min, $m/z = 473,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 471,1$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 147

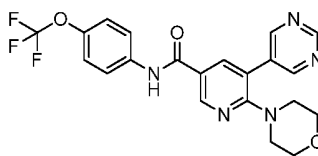
6'-metil-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



Una mezcla de 5-bromo-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 146,1**, 74 mg, 0,150 mmol), ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico (20,6 mg, 0,150 mmol) y Na_2CO_3 (48 mg, 0,450 mmol), en una mezcla de DME (3,2 ml), EtOH (0,43 ml) y agua (0,64 ml) se inundó con argón. Se añadió Pd(PPh_3) $_2Cl_2$ (5,3 mg, 0,0075 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se trituró con tetrahidrofurano (THF) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación. El ácido trifluoro-acético (TFA) se removió utilizando un cartucho de PL-HCO $_3$ (StratoSpheres^{MR} VariPure IPE) para proporcionar el compuesto del título. UPLC-EM (Condición 8) $t_R = 1,55$ min, $m/z = 243,6$ $[M+2H]^+$, $m/z = 484,2$ $[M-H]^-$.

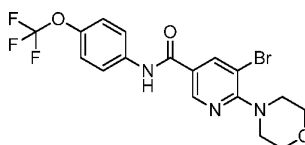
Ejemplo 148

6-morfolin-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La 5-bromo-6-morfolin-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 148,1**, 60 mg, 0,134 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (50 mg, 0,403 mmol), Pd(Ph_3P) $_4$ (12,43 mg, 10,76 μ mol) y K_3PO_4 finamente molido (143 mg, 0,672 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con tolueno (672 μ l). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón entonces la mezcla de reacción se agitó 110 °C durante 16 horas, se diluyó con DME (2 ml), se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,44 mmol/g, 56,0 mg, 0,081 mmol), se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (columna Diol, del 15 % al 20 % en 6 min), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,00$ min, $m/z = 446,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 444,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,09 - 3,20 (m, 4 H) 3,50 - 3,60 (m, 4 H) 7,38 (d, J = 8,28 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 9,16 Hz, 2 H) 8,23 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,84 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 9,13 (s, 2 H) 9,22 (s, 1 H) 10,37 (s, 1 H).

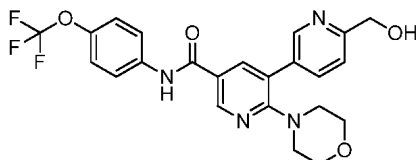
Fase 148,1 5-bromo-6-morfolin-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 12,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y morfolina para proporcionar un sólido grisáceo. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,20$ min, $m/z = 445,9$ $[M+H]^+$, $m/z = 443,9$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,37 - 3,46 (m, 4 H) 3,69 - 3,81 (m, 4 H) 7,39 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 9,16 Hz, 2 H) 8,47 (d, J = 2,13 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 2,13 Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

Ejemplo 149

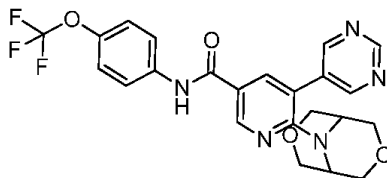
6'-(hidroxi-metil)-2-morfolin-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



La 5-bromo-6-morfolin-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 148,1**, 60 mg, 0,134 mmol), ácido (6-(hidroxi-metil)-piridin-3-il)-borónico (41,1 mg, 0,269 mmol), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (9,44 mg, 0,013 mmol) y Na $_2$ CO $_3$ (42,8 mg, 0,403 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (570 μ l), agua (163 μ l) y EtOH (81 μ l). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 $^\circ$ C durante 20 min y entonces a 130 $^\circ$ C durante 20 min, se diluyó con DME (2 ml) y se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,44 mmol/g, 46,7 mg, 0,067 mmol). La mezcla de reacción se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (columna 2-EP, del 15 % al 20 % en 6 min), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,95$ min, $m/z = 475,4$ $[M+H]^+$, $m/z = 473,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,07 - 3,22 (m, 4 H) 3,48 - 3,62 (m, 4 H) 4,63 (s, 2 H) 5,54 (s, 1 H) 7,38 (d, J = 8,53 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 2 H) 8,11 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,13 - 8,16 (m, 1 H) 8,75 - 8,79 (m, 1 H) 8,79 - 8,86 (m, 1 H) 10,38 (s, 1 H).

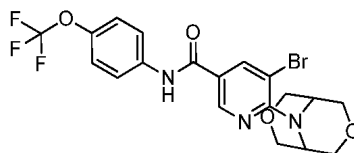
Ejemplo 150

6-(3,7-dioxa-9-azabicyclo-[3,3,1]-nonan-9-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

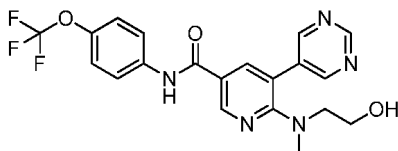


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 133** utilizando 6-(3,7-dioxa-9-azabicyclo-[3,3,1]-nonan-9-il)-5-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 150,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un sólido. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,08$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,00$ min, $m/z = 488,2$ $[M+H]^+$.

Fase 150,1 6-(3,7-dioxa-9-azabicyclo-[3,3,1]-nonan-9-il)-5-bromo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

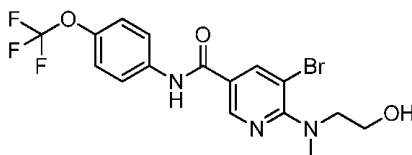


La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 55,4 mg, 0,14 mmol) y 3,7-dioxa-9-azabicyclo-[3,3,1]-nonano (*Organic Chemistry* (2006), 71(1), 413-415) (24,53 mg, 0,14 mmol) se disolvieron en N,N-dimetil-formamida (DMF) (150 μ l). Se añadió KF (24,4 mg, 0,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140 $^\circ$ C durante 18 horas en un frasco de presión segura. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na $_2$ SO $_4$ y se evaporó a sequedad a presión reducida, para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep $^\circ$, n-hexano / EtOAc del 20 % al 60 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,84$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,19$ min, $m/z = 490,1$ $[M+H]^+$.

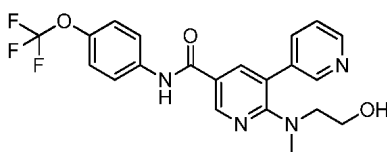
Ejemplo 1516-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

5 La 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 151,1**, 59 mg, 0,136 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (33,7 mg, 0,272 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (9,54 mg, 0,014 mmol) y Na₂CO₃ (57,6 mg, 0,544 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (576 µl), agua (165 µl) y EtOH (82 µl). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 °C durante 20 min, se diluyó con DME (3 ml) y se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,44 mmol/g, 56,6 mg, 0,082 mmol). La mezcla de reacción se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (columna DEAP, del 10 % al 15 % en 10 min), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,92 min, m/z = 434,3 [M+H]⁺, m/z = 432,3 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,71 (s, 3 H) 3,44 - 3,52 (m, 2 H) 3,53 - 3,60 (m, 2 H) 4,68 (t, J = 5,14 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,41 Hz, 2 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 8,15 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 9,19 (s, 2 H) 10,23 (s, 1 H).

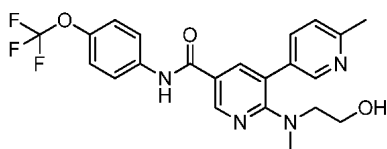
15 **Fase 151,1** 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y 2-metil-amino-etanol para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) t_R = 5,57 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,11 min, m/z = 434,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 1522-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

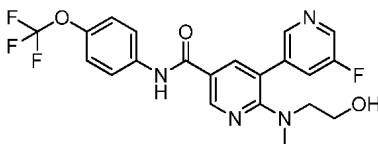
25 Una mezcla de 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 151,1**, 60 mg), ácido piridin-3-il-borónico (25 mg), Na₂CO₃ 2M (0,2 ml, 0,4 mmol) y DME (4 ml) se inundó con argón. Se añadió PdCl₂(dppf)(CH₂Cl₂) (10 mg, 0,012 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de PL-Tiol MP SPE (StratoSpheres^{MR}, 6 ml), el cartucho se lavó con metanol (MeOH) y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante CL-EM de preparación, para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (Condición 6) t_R = 0,91 min, m/z = 432,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 1532-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 152** utilizando 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 151,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,91$ min, $m/z = 447,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 154

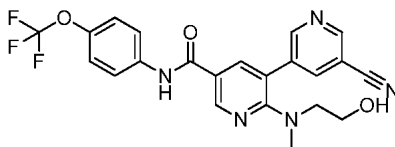
5 5'-fluoro-2-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151** utilizando 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 151,1**) y ácido (5-fluoro-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,04$ min, $m/z = 451,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 449,2$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,71 (s, 3 H) 3,44 - 3,51 (m, 2 H) 3,56 (q, J = 5,40 Hz, 2 H) 4,68 (t, J = 5,14 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,41 Hz, 2 H) 7,82 - 7,87 (m, 2 H) 7,87 - 7,93 (m, 1 H) 8,12 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,58 (d, J = 2,76 Hz, 1 H) 8,61 (t, J = 1,69 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 10,22 (s, 1 H).

Ejemplo 155

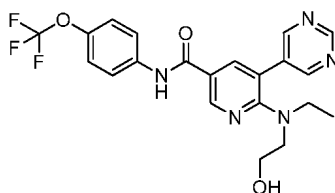
15 5'-ciano-2-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151** utilizando 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 151,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar una cera amarilla. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,02$ min, $m/z = 458,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 456,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,47 (t, J = 5,38 Hz, 2 H) 3,56 (t, J = 6,11 Hz, 2 H) 4,34 - 4,84 (m, 1 H) 7,36 (d, J = 8,31 Hz, 2 H) 7,79 - 7,90 (m, 2 H) 8,14 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,45 (t, J = 2,08 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 9,00 (dd, J = 7,21, 2,08 Hz, 2 H) 10,21 (s, 1 H).

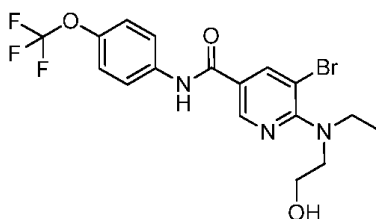
Ejemplo 156

25 6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



30 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151** utilizando 5-bromo-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 156,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,97$ min, $m/z = 448,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 446,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,89 (t, J = 6,96 Hz, 3 H) 3,11 - 3,16 (m, 2 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 3,49 (q, J = 5,65 Hz, 2 H) 4,62 (t, J = 5,27 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,41 Hz, 2 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H) 8,11 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 9,03 (s, 2 H) 9,21 (s, 1 H) 10,26 (s, 1 H).

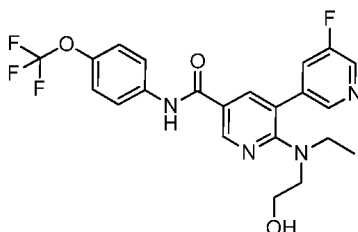
Fase 156,1 5-bromo-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**) y 2-(etil-amino)-etanol para proporcionar un sólido blanco. (La mezcla de reacción se calentó durante 18 horas a 140 °C). HPLC (Condición 4) $t_R = 5,92$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,19$ min, $m/z = 450,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 157

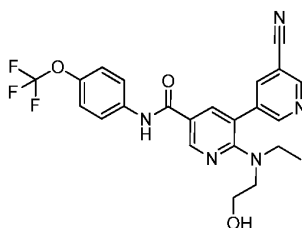
2-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando 5-bromo-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 156,1**) y ácido (5-fluoro-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,09$ min, $m/z = 465,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 463,4$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (t, J = 7,03 Hz, 3 H) 3,16 (q, J = 7,03 Hz, 2 H) 3,35 - 3,42 (m, 2 H) 3,49 (s. a, 2 H) 4,62 (s. a, 1 H) 7,36 (d, J = 8,41 Hz, 2 H) 7,80 - 7,89 (m, 2 H) 7,98 (m, J = 2,70, 1,82 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,60 (d, J = 2,76 Hz, 1 H) 8,64 (t, J = 1,63 Hz, 1 H) 8,76 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 10,26 (s, 1 H).

15 Ejemplo 158

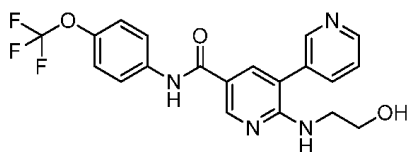
5'-ciano-2-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151** utilizando 5-bromo-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinonitrilo para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,05$ min, $m/z = 472,2$ $[M+H]^+$, $m/z = 470,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (t, J = 6,97 Hz, 3 H) 3,14 (q, J = 7,01 Hz, 2 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 3,49 (q, J = 5,71 Hz, 2 H) 4,62 (t, J = 5,26 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,77 - 7,92 (m, 2 H) 8,10 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,54 (t, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 9,04 (dd, J = 5,50, 2,08 Hz, 2 H) 10,25 (s, 1 H).

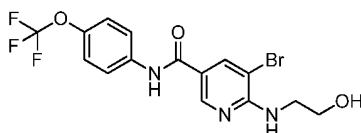
25 Ejemplo 159

2-((2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 152** utilizando 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 159,1**) y ácido piridin-3-il-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,88$ min, $m/z = 419,0$ $[M+H]^+$.

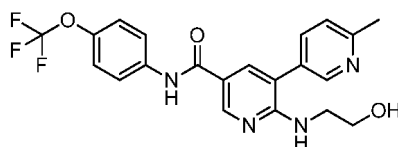
5 **Fase 159,1** 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



10 Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 0,5 g, 1,264 mmol), clorhidrato de 2-amino-etanol (0,123 g, 1,896 mmol), iPrOH (4 ml) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,442 ml, 0,327 g, 2,53 mmol) se sometieron a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 2 horas. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua (50 ml) y se secó, para proporcionar el compuesto del título sin mayor purificación. CL-EM (Condición 6) $t_R = 1,14$ min, $m/z = 419,8$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 160

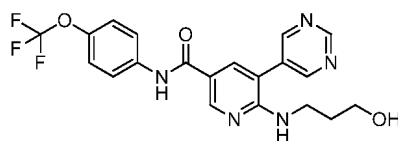
2-((2-hidroxi-etil)-amino)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 152** utilizando 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 159,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico. CL-EM (Condición 6) $t_R = 0,87$ min, $m/z = 433,0$ $[M+H]^+$.

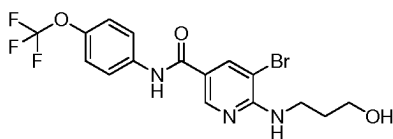
Ejemplo 161

20 6-((3-hidroxi-propil)-amino)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



25 Una mezcla de 5-bromo-6-((3-hidroxi-propil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 161,1**, 72 mg, 0,15 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (18,7 mg, 0,15 mmol) y Na_2CO_3 (48 mg, 0,450 mmol), en una mezcla de DME (3,2 ml), EtOH (0,43 ml) y agua (0,64 ml) se inundó con argón durante 5 min. Se añadió Pd(PPh_3) $_2Cl_2$ (5,3 mg, 0,0075 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 °C durante 20 min. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, para dar un residuo que se trituró con tetrahidrofurano (THF) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante CL-EM de preparación. El ácido trifluoro-acético (TFA) se removió utilizando un cartucho de PL-HCO $_3$ (StratoSpheres^{MR} VariPure IPE) para proporcionar el compuesto del título. UPLC-EM (Condición 8) $t_R = 2,05$ min, $m/z = 434,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 432,1$ $[M-H]^-$.

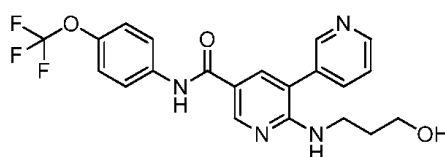
Fase 161,1 5-bromo-6-((3-hidroxi-propil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 198 mg, 0,50 mmol), 3-amino-propan-1-ol (45 mg, 0,60 mmol), iPrOH (2 ml) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,171mL, 0,129 g, 1,0 mmol) se sometió a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 150 min. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida. No se requirió mayor purificación para proporcionar el compuesto del título como una mezcla equimolar con clorhidrato de di-isopropil-etilamina. UPLC-EM (Condición 8) $t_R = 1,46$ min, $m/z = 434,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 432,1$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 162

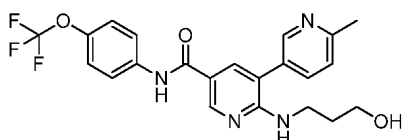
2-((3-hidroxi-propil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



Una mezcla de 5-bromo-6-((3-hidroxi-propil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 161,1**, 72 mg, 0,15 mmol), ácido piridin-3-il-borónico (18,6 mg, 0,15 mmol) y Na_2CO_3 (48 mg, 0,450 mmol), en una mezcla de DME (3,2 ml), EtOH (0,43 ml) y agua (0,64 ml) se inundó con argón durante 5 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5,3 mg, 0,0075 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 °C durante 20 min. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, para dar un residuo que se trituró con tetrahidrofurano (THF) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante CL-EM de preparación. El ácido trifluoro-acético (TFA) se removió utilizando un cartucho de PL-HCO_3 (StratoSpheres^{MR} VariPure IPE) para proporcionar el compuesto del título. UPLC-EM (Condición 8) $t_R = 1,86$ min, $m/z = 433,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 431,1$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 163

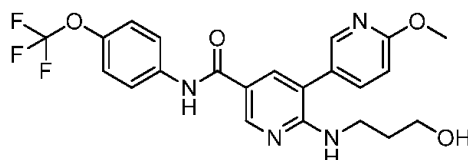
2-((3-hidroxi-propil)-amino)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



Una mezcla de 5-bromo-6-((3-hidroxi-propil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 161,1**, 72 mg, 0,15 mmol), ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico (20,7 mg, 0,15 mmol) y Na_2CO_3 (48 mg, 0,450 mmol), en una mezcla de DME (3,2 ml), EtOH (0,43 ml) y agua (0,64 ml) se inundó con argón durante 5 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5,3 mg, 0,0075 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 °C durante 20 min. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, para dar un residuo que se trituró con tetrahidrofurano (THF) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante CL-EM de preparación. El ácido trifluoro-acético (TFA) se removió utilizando un cartucho de PL-HCO_3 (StratoSpheres^{MR} VariPure IPE) para proporcionar el compuesto del título. UPLC-EM (Condición 8) $t_R = 1,87$ min, $m/z = 447,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 445,2$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 164

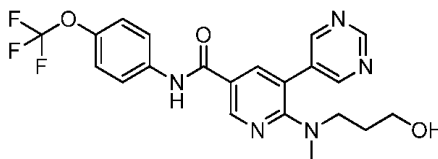
2-((3-hidroxi-propil)-amino)-6'-metoxi-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



Una mezcla de 5-bromo-6-((3-hidroxi-propil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 161,1**, 72 mg, 0,15 mmol), ácido (6-metoxi-piridin-3-il)-borónico (23,1 mg, 0,15 mmol) y Na₂CO₃ (48 mg, 0,450 mmol), en una mezcla de DME (3,2 ml), EtOH (0,43 ml) y agua (0,64 ml) se inundó con argón durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5,3 mg, 0,0075 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 °C durante 20 min. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, para dar un residuo que se trituró con tetrahidrofuran (THF) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante CL-EM de preparación. El ácido trifluoro-acético (TFA) se removió utilizando un cartucho de PL-HCO₃ (StratoSpheres^{MR} VariPure IPE) para proporcionar el compuesto del título. UPLC-EM (Condición 8) t_R = 2,33 min, m/z = 463,1 [M+H]⁺, m/z = 461,1 [M-H]⁻.

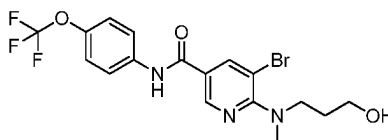
10 Ejemplo 165

6-((3-hidroxi-propil)(metil)-amino)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla de 5-bromo-6-((3-hidroxi-propil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 165,1**, 90 mg, 0,185 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (22,9 mg, 0,185 mmol) y Na₂CO₃ (59 mg, 0,554 mmol), en una mezcla de DME (4,0 ml), EtOH (0,54 ml) y agua (0,80 ml) se inundó con argón durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6,5 mg, 0,0092 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 °C durante 20 min. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, para dar un residuo que se trituró con tetrahidrofurano (THF) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante CL-EM de preparación. El ácido trifluoro-acético (TFA) se removió utilizando un cartucho de PL-HCO₃ (StratoSpheres^{MR} VariPure IPE) para proporcionar el compuesto del título. UPLC-EM (Condición 8) t_R = 2,26 min, m/z = 448,1 [M+H]⁺, m/z = 446,2 [M-H]⁻.

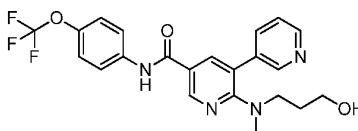
Fase 165,1 5-bromo-6-((3-hidroxi-propil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



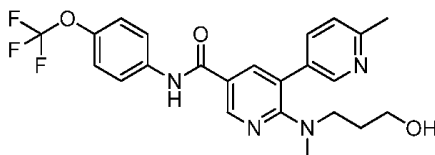
Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 237 mg, 0,60 mmol), 3-(metil-amino)-propan-1-ol (64 mg, 0,72 mmol), iPrOH (2,4 ml) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,205 ml, 0,155 g, 1,2 mmol) se sometieron a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 3 horas. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida. No se requirió mayor purificación para proporcionar el compuesto del título en una mezcla equimolar con clorhidrato de di-isopropil-etilamina. CL-EM (Condición 5) t_R = 1,18 min, m/z = 448,0 [M+H]⁺, m/z = 446,0 [M-H]⁻.

30 Ejemplo 166

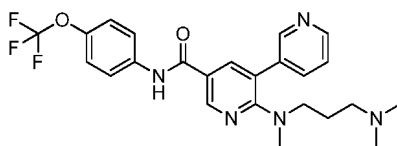
2-((3-hidroxi-propil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



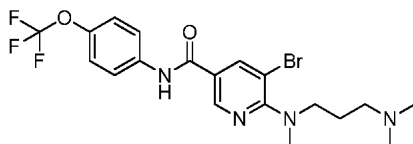
Una mezcla de 5-bromo-6-((3-hidroxi-propil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 165,1**, 90 mg, 0,185 mmol), ácido piridin-3-il-borónico (22,7 mg, 0,185 mmol) y Na₂CO₃ (59 mg, 0,554 mmol), en una mezcla de DME (4,0 ml), EtOH (0,54 ml) y agua (0,80 ml) se inundó con argón durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6,5 mg, 0,0092 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 °C durante 20 min. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, para dar un residuo que se trituró con tetrahidrofurano (THF) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante CL-EM de preparación. El ácido trifluoro-acético (TFA) se removió utilizando un cartucho de PL-HCO₃ (StratoSpheres^{MR} VariPure IPE) para proporcionar el compuesto del título. UPLC-EM (Condición 8) t_R = 2,05 min, m/z = 447,1 [M+H]⁺, m/z = 445,2 [M-H]⁻.

Ejemplo 1672-((3-hidroxi-propil)(metil)-amino)-6'-metil-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

Una mezcla de 5-bromo-6-((3-hidroxi-propil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 165,1**, 92 mg, 0,189 mmol), ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico (25,9 mg, 0,189 mmol) y Na₂CO₃ (60 mg, 0,566 mmol), en una mezcla de DME (4,0 ml), EtOH (0,54 ml) y agua (0,80 ml) se inundó con argón durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6,6 mg, 0,0094 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 °C durante 20 min. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, para dar un residuo que se trituró con tetrahidrofurano (THF) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante CL-EM de preparación. El ácido trifluoro-acético (TFA) se removió utilizando un cartucho de PL-HCO₃ (StratoSpheres^{MR} VariPure IPE). La purificación adicional (cartucho de evaporación instantánea sobre gel de sílice Isolute, 5 g, elución de impurezas con EtOAc, elución subsecuente del producto con MeOH) proporcionó el compuesto del título. CL-EM (Condición 5) t_R = 1,65 min, m/z = 461,2 [M+H]⁺, m/z = 459,2 [M-H]⁻.

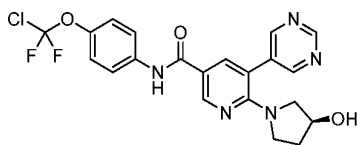
Ejemplo 1682-((3-(dimetil-amino)-propil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

Una mezcla de 5-bromo-6-((3-(dimetil-amino)-propil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 165,1**, 88 mg, 0,185 mmol), ácido piridin-3-il-borónico (22,7 mg, 0,185 mmol) y Na₂CO₃ (59 mg, 0,555 mmol), en una mezcla de DME (4,0 ml), EtOH (0,54 ml) y agua (0,80 ml) se inundó con argón durante 5 min. Se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6,5 mg, 0,0093 mmol) y la mezcla se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 °C (irradiación por horno de microondas) durante 30 min. Se añadieron ácido piridin-3-il-borónico (22,7 mg, 0,185 mmol), Na₂CO₃ (59 mg, 0,555 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6,5 mg, 0,0093 mmol) adicionales y la mezcla se agitó a 125 °C durante 30 min adicionales. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, para dar un residuo que se trituró con tetrahidrofurano (THF) y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante CL-EM de preparación. El ácido trifluoro-acético (TFA) se removió utilizando un cartucho de PL-HCO₃ (StratoSpheres^{MR} VariPure IPE) para proporcionar el compuesto del título. CL-EM (Condición 6) t_R = 1,33 min, m/z = 474,0 [M+H]⁺.

Fase 168,1 5-bromo-6-((3-(dimetil-amino)-propil)(metil)-amino)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

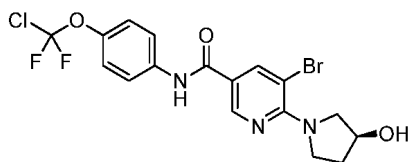
Una mezcla de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 12,2**, 237 mg, 0,60 mmol), N1,N1,N3-trimetil-propan-1,3-diamina (84 mg, 0,72 mmol), iPrOH (2,4 ml) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,205 ml, 0,155 g, 1,2 mmol) se sometieron a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 120 min. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida. No se requirió mayor purificación para proporcionar el compuesto del título en una mezcla equimolar con clorhidrato de di-isopropil-etilamina. UPLC-EM (Condición 8) t_R = 2,18 min, m/z = 475,1 [M+H]⁺, m/z = 473,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 169(S)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



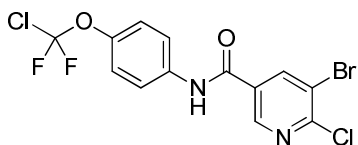
La (S)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 169,1**, (116 mg, 0,25 mmol) y ácido pirimidin-5-il-borónico (62 mg, 0,5 mmol) se disolvieron en DME (1 ml). Se añadió una solución de Na_2CO_3 2M (0,375 ml, 0,75 mmol), la mezcla se inundó con argón, se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (9 mg, 0,013 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a irradiación por horno de microondas a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida, para dar un residuo que se purificó en cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, EtOAc/ EtOAc-MeOH (98:2)), del 50 % al 100 % de EtOAc-MeOH (98:2) y se trató con Si-Tiol (80 mg) en metanol (MeOH), para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,71$ min, HPLC Quiral (CHIRALPAK® AD-H, 250 x 4,6 mm, eluyente : EtOH/MeOH (50:50), 0,5 ml/min, Ultravioleta 210 nanómetros) $t_R = 60,52$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,95$ min, $m/z = 462,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,68 -1,78 (m, 1 H) 1,80 -1,90 (m, 1 H) 2,82 -2,92 (m, 1 H) 3,15 - 3,26 (m, 2 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 4,15 - 4,24 (m, 1 H) 4,86 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,21 Hz, 2 H) 7,84 (d, J = 9,38 Hz, 2 H) 8,03 - 8,13 (m, 1 H) 8,78 (m, J = 2,35, 0,78 Hz, 1 H) 8,87 (s, 2 H) 9,18 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

Fase 169,1 (S)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



Se añadió DIPEA (190 μl , 1,1 mmol) a una solución de 5-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 169,2**, 206 mg, 0,5 mmol) y (S)-pirrolidin-3-ol (52,3 mg, 0,6 mmol) en iPrOH (500 μl) en un frasco, el cual se selló y se calentó a 140 °C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 0,5M acuoso y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, n-heptano / EtOAc, del 20 % al 100 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,59$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,17$ min, $m/z = 462,0/464,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

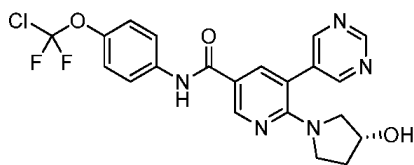
Fase 169,2 5-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



El ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico (8 g, 33,8 mmol) se suspendió en tolueno (70 ml). Se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (0,77 ml, 10,15 mmol), seguida por la adición lenta de SOCl_2 (7,4 ml, 102 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el tolueno se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (70 ml) y se enfrió de -10 a 15 °C y se trató con diisopropil-etilamina (DIPEA) (11,8 ml, 67,7 mmol), seguida por la adición lenta de una solución de 4-(cloro-difluoro-metoxi)-anilina (6,88 g, 35,5 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (70 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en TBME, la solución se lavó con HCl 1M, NaHCO_3 acuoso al 10 % y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida hasta que comenzó la cristalización. Entonces se añadió n-heptano y el producto se filtró y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino beige. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,46$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,29$ min, $m/z = 411$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

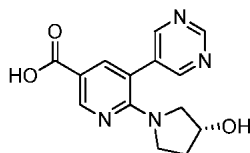
Ejemplo 170

40 (R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



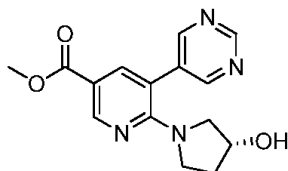
5 El (R)-ácido 6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotínico (**Fase 170,1**, 57,3 mg, 0,2 mmol), HOBT (43,5, 0,284 mmol) y EDC (42,2 mg, 0,22 mmol) se disolvieron en NMM 0,3M en N,N-dimetil-formamida (DMF) (0,8 ml), a temperatura ambiente. Se añadió 4-(cloro-difluoro-metoxi)-anilina (36,8 mg, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción entonces se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ al 10 %. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, dicloro-metano (DCM) / MeOH, del 2 al 5 % de metanol (MeOH)) y se trató con Si-Tiol (50 mg) en metanol (MeOH), para proporcionar el compuesto del título. HPLC Quiral (CHIRALPAK® AD-H, 250 x 4,6 mm, eluyente : EtOH/MeOH (50:50), 0,5 ml/min, Ultravioleta 210 nanómetros) t_R = 21,89 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,95 min, m/z = 462,2 / 464,2 [M+H]⁺;
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,67 -1,78 (m, 1 H) 1,80 -1,89 (m, 1 H) 2,87 (d, J = 11,34 Hz, 1 H) 3,21 (m, J = 11,10, 4,90 Hz, 2 H) 3,33 - 3,44 (m, 1 H) 4,12 - 4,24 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,77 - 7,89 (m, 2 H) 8,08 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Fase 170,1 (R)-ácido 6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotínico



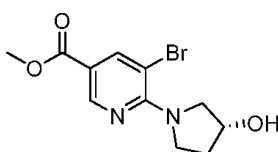
15 El (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinato de metilo (**Fase 170,2**, 640 mg, 4,26 mmol), se añadió a NaOH 2M (2 ml) y se agitó 30 min a temperatura ambiente hasta la disolución completa. La mezcla de reacción se acidificó (pH = 2) con HCl 2M y el sólido que se precipitó se filtró, para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino blanco. HPLC (Condición 4) t_R = 2,19 min, UPLC-EM (Condición 7) m/z = 287,1 [M+H]⁺.

20 **Fase 170,2** (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinato de metilo



25 El (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinato de metilo (**Fase 170,3**, 930 mg, 3,1 mmol) y ácido pirimidin-5-il-borónico (765 mg, 6,2 mmol) se disolvieron en una solución de DME (5 ml) y EtOH (0,7 ml). Se añadió una solución de Na₂CO₃ 2M (4,63 ml, 9,26 mmol), la mezcla se inundó con argón, se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (260 mg, 0,371 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C en un frasco de presión segura durante 1,5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, (DCM/MeOH, 98:2) / MeOH, del 0 al 5 % de metanol (MeOH)) tratada con Si-Tiol (1 g) en metanol (MeOH), para proporcionar el compuesto del título como un polvo espumoso gris. HPLC (Condición 4) t_R = 2,95 min, UPLC-EM (Condición 7) m/z = 301,1 [M+H]⁺.

Fase 170,3 (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinato de metilo

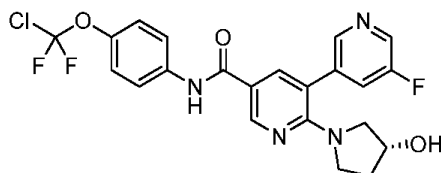


35 El 5-bromo-6-chronicotinato de metilo (1 g, 4 mmol) y (R)-pirrolidin-3-ol (418 mg, 4,8 mmol) se disolvieron en iPrOH (4 ml). Se añadió di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,9 ml, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc

y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, n-hexano / EtOAc, del 50 % al 80 % de EtOAc), para proporcionar el compuesto del título como un aceite color café-amarillo. HPLC (Condición 4) t_R = 4,11 min, UPLC-EM (Condición 7) m/z = 301 [M+H]⁺.

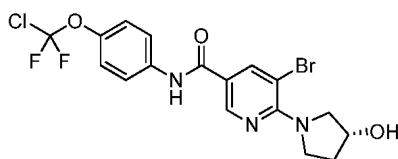
5 Ejemplo 171

(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 171,1**) y ácido (5-fluoro-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,03 min, m/z = 479,1 [M+H]⁺, m/z = 523,0 [M+ ácido fórmico-H]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,68 -1,79 (m, 1 H) 1,80 -1,91 (m, 1 H) 2,87 (d, J = 11,17 Hz, 1 H) 3,17 - 3,29 (m, 2 H) 3,35 - 3,45 (m, 1 H) 4,20 (s. a, 1 H) 4,89 (d, J = 2,51 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 9,16 Hz, 2 H) 7,82 - 7,89 (m, 3 H) 8,08 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,51 (t, J = 1,63 Hz, 1 H) 8,60 (d, J = 2,76 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

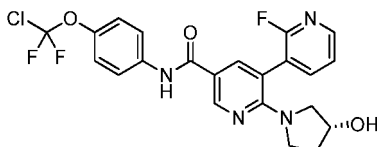
15 **Fase 171,1** (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



La 5-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 169,2**, 206 mg, 0,5 mmol) y (R)-pirrolidin-3-ol (52,3 mg, 0,6 mmol) se disolvieron en iPrOH (1 ml). Se añadió di-isopropil-etilamina (DIPEA) (192 µl, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 1 hora en un frasco sellado. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 0,5M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, n-heptano / EtOAc del 20 % al 100 % de EtOAc). El producto resultante se trituró bajo n-heptano, se filtró y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino blanco. HPLC (Condición 4) t_R = 5,68 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,15 min, m/z = 462,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 172

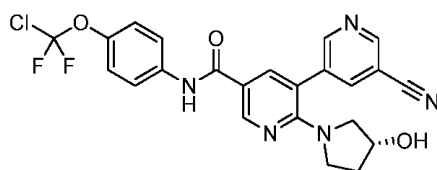
(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-2'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 133** utilizando (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 171,1**) y ácido (2-fluoro-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido blanco. HPLC (Condición 4) t_R = 5,22 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,07 min, m/z = 479,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,63 -1,76 (m, 1 H) 1,78 -1,88 (m, 1 H) 2,84 -2,97 (m, 1 H) 3,15 (m, J = 4,70 Hz, 2 H) 3,31 - 3,43 (m, 1 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 4,86 (s. a, 1 H) 7,32 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,42 - 7,54 (m, 1 H) 7,76 - 7,89 (m, 2 H) 8,00 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,03 - 8,13 (m, 1 H) 8,28 (d, J = 4,69 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

Ejemplo 173

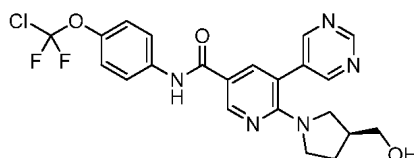
(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-ciano-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 171,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,02$ min, $m/z = 486,2$ $[M+H]^+$, $m/z = 530,0$ $[M+ \text{ácido fórmico-H}]$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,69 -1,80 (m, 1 H) 1,80 -1,91 (m, 1 H) 2,85 (d, J = 11,42 Hz, 1 H) 3,16 - 3,26 (m, 2 H) 3,35 - 3,43 (m, 1 H) 4,20 (s. a, 1 H) 4,90 (d, J = 3,64 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 9,16 Hz, 2 H) 7,82 - 7,89 (m, 2 H) 8,10 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,41 (t, J = 2,07 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,90 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 9,03 (d, J = 1,88 Hz, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

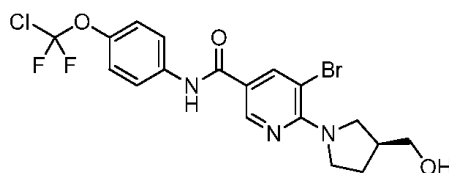
Ejemplo 174

- 10 (S)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



- 15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 169** utilizando (S)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 174,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un sólido blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,93$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,97$ min, $m/z = 476,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,57 (m, J = 12,10, 7,80 Hz, 1 H) 1,84 (m, J = 11,90, 6,10 Hz, 1 H) 2,12 -2,31 (m, 1 H) 2,95 (dd, J = 10,56, 7,04 Hz, 1 H) 3,08 - 3,44 (m, 5 H) 4,60 (t, J = 5,08 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,21 Hz, 2 H) 7,84 (d, J = 9,38 Hz, 2 H) 8,07 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,17 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

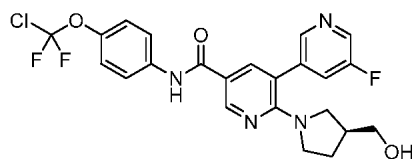
Fase 174,1 (S)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



- 20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 169,2**) y (S)-1-pirrolidin-3-il-metanol, para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,82$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,14$ min, $m/z = 476,2/478,3$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 175

(S)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-fluoro-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

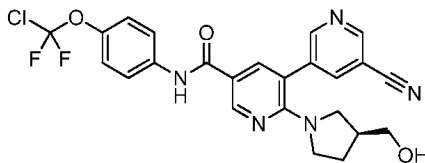


- 30 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 169** utilizando (S)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 174,1**) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar un sólido grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,29$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,06$ min, $m/z = 493,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,47 -1,63 (m, 1 H) 1,83 (m, J = 5,90 Hz, 1 H) 2,14 -2,28 (m, 1 H) 2,96 (dd, J = 10,95, 7,04 Hz, 1 H) 3,10 - 3,38 (m, 5 H) 4,60 (t, J = 5,08 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,21 Hz, 2 H) 7,77 - 7,88 (m, 3 H) 8,05 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,57 (d, J = 1,96 Hz, 1

H) 8,76 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

Ejemplo 176

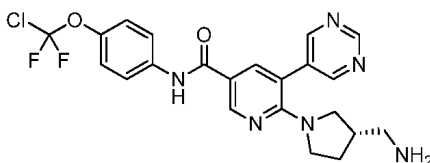
(S)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-ciano-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando (S)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 174,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,05$ min, $m/z = 498,5$ [M+H]⁺, $m/z = 500,0$ [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,51 -1,66 (m, 1 H) 1,78 -1,92 (m, 1 H) 2,17 -2,30 (m, 1 H) 2,96 (dd, J = 11,00, 6,85 Hz, 1 H) 3,11 - 3,28 (m, 4 H) 3,32 - 3,42 (m, 1 H) 4,60 (t, J = 5,26 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,81 - 7,91 (m, 2 H) 8,08 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,40 (t, J = 2,08 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,91 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 9,01 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

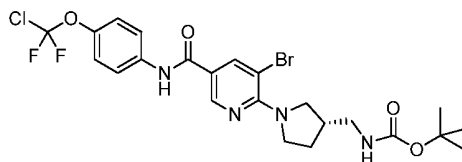
Ejemplo 177

(S)-6-(3-(amino-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



- 15 (S)-((1-(3-bromo-5-((4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-metil)-carbamato de tercbutilo (**Fase 177,1**, 120 mg, 0,209 mmol) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (1,0 ml), se añadió TFA (0,5 ml) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 25 ml de Na₂CO₃ al 10 %, entonces se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,24$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,80$ min, $m/z = 475,3$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 -1,63 (m, 1 H) 1,81 -1,97 (m, 1 H) 2,10 -2,21 (m, 1 H) 2,57 (m, J = 7,40, 7,40 Hz, 2 H) 2,91 - 3,03 (m, 1 H) 3,07 - 3,17 (m, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,78 - 7,89 (m, 2 H) 8,09 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

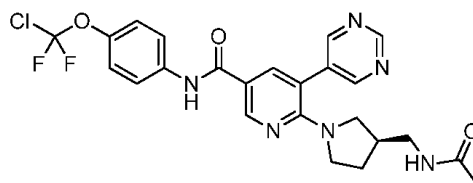
- 25 **Fase 177,1** (S)-((1-(3-bromo-5-((4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il)-metil)-carbamato de tercbutilo



- 30 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 169** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 169,2**) y (R)-terbutil-éster del ácido 1-pirrolidin-3-il-metil-carbámico para proporcionar un sólido cristalino. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,09$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,36$ min, $m/z = 577,2$ [M+H]⁺.

Ejemplo 178

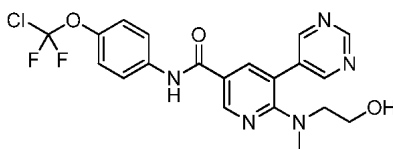
(R)-6-(3-(Acetamido-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



La (S)-6-(3-(amino-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida (**Ejemplo 177**, 30 mg, 0,063 mmol) se disolvió en dioxano (0,5 ml), se añadió anhídrido acético (7,09 mg, 0,069 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 15 ml de Na₂CO₃ al 10 %, entonces se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad a presión reducida, se disolvieron en MeOH, se evaporaron y se secaron bajo un alto vacío (HV) para proporcionar el compuesto del título como un sólido grisáceo. HPLC (Condición 4) t_R = 4,95 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,93 min, m/z = 517,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,44 -1,60 (m, 1 H) 1,75 (s, 3 H) 1,79 -1,93 (m, 1 H) 2,15 -2,31 (m, 1 H) 2,86 - 3,02 (m, 3 H) 3,04 - 3,20 (m, 2 H) 3,23 - 3,36 (m, 1 H) 7,33 (d, J = 8,21 Hz, 2 H) 7,77 - 7,93 (m, 3 H) 8,08 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 8,87 (s, 2 H) 9,17 (s, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

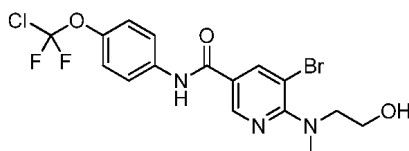
Ejemplo 179

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 169** utilizando 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-nicotinamida (**Fase 179,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un sólido cristalino blanco. HPLC (Condición 4) t_R = 5,02 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,96 min, m/z = 450,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,38 - 3,65 (m, 4 H) 4,67 (t, J = 5,08 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,21 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 8,13 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 8,95 (s, 2 H) 9,17 (s, 1 H) 10,22 (s, 1 H).

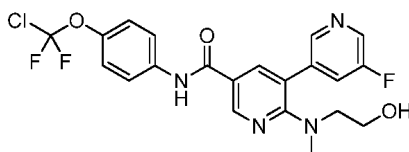
Fase 179,1 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 169,2**) y 2-metil-amino-etanol para proporcionar como un sólido cristalino blanco. HPLC (Condición 4) t_R = 5,72 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,14 min, m/z = 452,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 180

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-fluoro-2-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

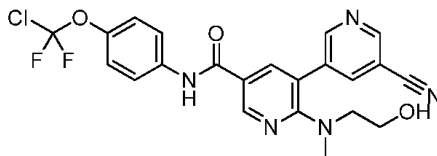


El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 169** utilizando 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-nicotinamida (**Fase 179,1**) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar una espuma grisácea. HPLC (Condición 4) t_R = 5,51 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,07 min, m/z = 467,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,39 - 3,61 (m, 4 H) 4,65 (t, J = 5,08 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,77 - 7,94 (m, 3 H) 8,11 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,50 - 8,63

(m, 2 H) 8,74 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

Ejemplo 181

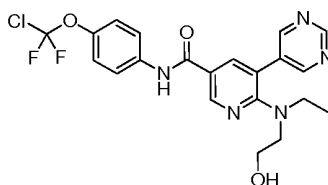
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-ciano-2-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



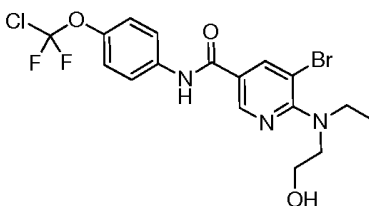
- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-nicotinamida (**Fase 179,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,05$ min, $m/z = 474,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 472,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,70 (s, 3 H) 3,48 (d, J = 5,38 Hz, 2 H) 3,56 (d, J = 5,38 Hz, 2 H) 4,66 (s. a, 1 H) 7,36 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,81 - 7,93 (m, 2 H) 8,15 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,46 (t, J = 2,08 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 9,01 (dd, J = 7,21, 2,08 Hz, 2 H) 10,23 (s, 1 H).

Ejemplo 182

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



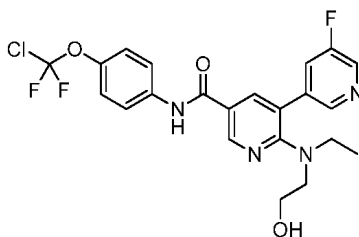
- 15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 169** utilizando 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-nicotinamida (**Fase 182,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar una espuma amarilla clara. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,23$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,01$ min, $m/z = 464,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,87 (t, J = 6,84 Hz, 3 H) 3,14 (m, J = 7,00 Hz, 2 H) 3,32 - 3,54 (m, 4 H) 4,61 (t, J = 5,28 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,21 Hz, 2 H) 7,84 (d, J = 1,00 Hz, 2 H) 8,10 (dd, J = 2,35, 1,17 Hz, 1 H) 8,77 (dd, J = 2,35, 1,17 Hz, 1 H) 9,01 (d, J = 0,78 Hz, 2 H) 9,19 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 10,26 (s, 1 H).
- 20 **Fase 182,1** 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-nicotinamida



- 25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 169,2**) y 2-etil-amino-etanol para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. (El tiempo de reacción fue de 10 horas). HPLC (Condición 4) $t_R = 6,1$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,21$ min, $m/z = 466,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 183

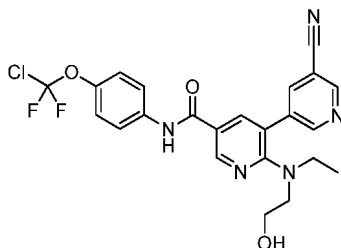
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-2-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-5'-fluoro-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 169** utilizando 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-nicotinamida (**Fase 182,1**) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar una espuma grisácea. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,71$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,11$ min, $m/z = 481,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 (t, J = 6,84 Hz, 3 H) 3,15 (m, J = 7,00 Hz, 2 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 4,61 (t, J = 5,08 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,83 (d, J = 0,78 Hz, 2 H) 7,95 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 8,52 - 8,66 (m, 2 H) 8,75 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

Ejemplo 184

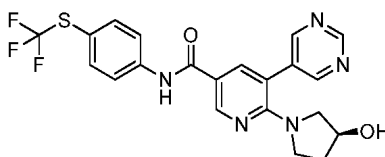
10 N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-ciano-2-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



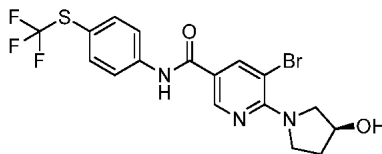
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-nicotinamida (**Fase 182,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,10$ min, $m/z = 486,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 488,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (t, J = 6,97 Hz, 3 H) 3,15 (q, J = 7,09 Hz, 2 H) 3,37 (t, J = 5,99 Hz, 2 H) 3,44 - 3,55 (m, 2 H) 4,62 (s, a, 1 H) 7,36 (d, J = 9,29 Hz, 2 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 8,11 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,54 (t, J = 2,08 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 9,04 (dd, J = 5,62, 1,96 Hz, 2 H) 10,26 (s, 1 H).

Ejemplo 185

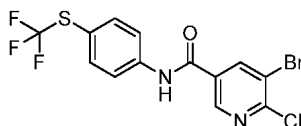
20 (S)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida



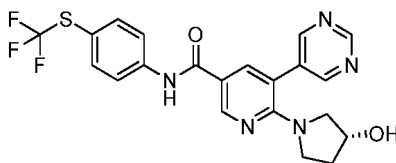
La (S)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 185,1**, 116 mg, 0,25 mmol) y ácido pirimidin-5-il-borónico (62 mg, 0,5 mmol) se disolvieron en DME (1 ml). Se añadió una solución de $NaHCO_3$ 2 M (0,375 ml, 0,75 mmol), la mezcla se inundó con argón, se calentó a 100 °C en un frasco de presión segura y se añadió $PdCl_2(dppf)$ (9,15 mg, 0,013 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, EtOAc / (EtOAc/MeOH, 98:2), del 50 % al 100 % (EtOAc/MeOH, 98:2) y se trató con Si-Tiol (80 mg) en MeOH para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,03$ min, HPLC Quiral (CHIRALPAK® AD-H, 250 x 4,6 mm, 5 μ m, eluyente : EtOH/MeOH (50:50), 1 ml/minuto, UV 220 nanómetros, $t_R = 24,83$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,99$ min, $m/z = 462,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 -1,78 (m, 1 H) 1,80 -1,90 (m, 1 H) 2,88 (d, J = 11,34 Hz, 1 H) 3,21 (m, J = 10,90, 4,70 Hz, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 4,20 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 4,87 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,90 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 8,09 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 10,26 (s, 1 H).

Fase 185,1 (S)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida

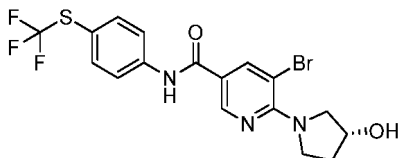
La 5-bromo-6-cloro-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 185,2**, 206 mg, 0,5 mmol) y (S)-pirrolidin-3-ol (52,3 mg, 0,6 mmol) se disolvieron en iPrOH (0,5 ml). Se añadió di-isopropil-etilamina (DIPEA) (192 μ l, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 1 hora en un frasco de presión segura. El frasco se enfrió hasta la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida, para dar residuo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, n-heptano / EtOAc, del 20 % al 100 % de EtOAc). La trituración con n-heptano se filtró y se secó, proporcionando el compuesto del título como un polvo cristalino blanco. HPLC (Condición 4) t_R = 5,89 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,20 min, m/z = 464,1 [M+H]⁺.

Fase 185,2 5-bromo-6-cloro-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida

Se añadió DMF (0,12 ml), seguida por la adición lenta de SOCl₂ (0,73 ml, 10 mmol) a una mezcla de ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico (473 mg, 2 mmol) en tolueno (5 ml) y la mezcla de reacción entonces se agitó a 80 °C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el tolueno se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (0,4 ml). Se añadió di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,7 ml, 4 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C bajo nitrógeno. Entonces se añadió por goteo 4-trifluoro-metil-sulfanil-anilina (438 mg, 2,2 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con el terbutil-metil-éter (TBME) (50 ml), se trató con HCl 1M y se extrajo con el terbutil-metil-éter (TBME). Los extractos combinados se lavaron con NaOH acuoso 1 M y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se cristalizó a partir de terbutil-metil-éter (TBME) / n-hexano, para dar el compuesto del título como un polvo cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) t_R = 6,63 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,33 min, m/z = 411,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 186**(R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida**

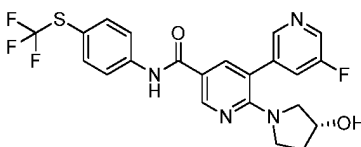
La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 186,1**, 92 mg, 0,2 mmol) y ácido pirimidin-5-il-borónico (49,6 mg, 0,4 mmol) se disolvieron en DME (0,8 ml). Se añadió una solución de Na₂CO₃ 2M (0,300 ml, 0,6 mmol), la mezcla se inundó con argón, se calentó a 100 °C en un frasco de presión segura, entonces se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón de 80 a 90 °C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, DCM/MeOH, 98:2) / MeOH, del 0 al 5 % de metanol (MeOH) y se trató con Si-Tiol (80 mg) en metanol (MeOH), para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino beige. HPLC (Condición 4) t_R = 5,02 min, HPLC Quiral (CHIRALPAK® AD-H, 250 x 4,6 mm, 5 μ m, eluyente: EtOH/MeOH (50:50), 1 ml/minuto, UV 220 nanómetros, t_R = 10,32 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,00 min, m/z = 462,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,68 -1,79 (m, 1 H) 1,78 -1,91 (m, 1 H) 2,87 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 3,21 (m, J = 6,60 Hz, 2 H) 3,32 - 3,42 (m, 1 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 3,13 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,90 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 8,09 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 8,76 - 8,80 (m, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 10,26 (s, 1 H).

Fase 186,1 (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida

- 5 Se añadió DIPEA (73 μ l, 0,42 mmol) a una solución de 5-bromo-6-cloro-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 185,2**, 123 mg, 0,3 mmol) y (R)-pirrolidin-3-ol (31,4 mg, 0,36 mmol) en iPrOH (300 μ l) en un frasco, el cual se selló y se calentó a 140 $^{\circ}$ C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se trituró con iPr_2O , se filtró y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,9$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,21$ min, $m/z = 464,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 187

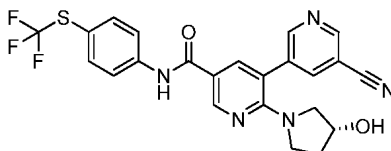
- 10 (R)-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 186,1**) y ácido (5-fluoro-piridin-3-il)-borónico para proporcionar a cristales amarillos. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,08$ min, $m/z = 479,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 477,1$ $[\text{M}-\text{H}]^-$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,68 - 1,79 (m, 1 H) 1,78 - 1,91 (m, 1 H) 2,87 (d, $J = 11,29$ Hz, 1 H) 3,15 - 3,30 (m, 2 H) 3,35 - 3,46 (m, 1 H) 4,16 - 4,24 (m, 1 H) 4,89 (d, $J = 3,39$ Hz, 1 H) 7,69 (d, $J = 8,66$ Hz, 2 H) 7,84 (dt, $J = 9,72, 2,16$ Hz, 1 H) 7,89 - 7,95 (m, 2 H) 8,08 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,60 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H) 8,78 (d, $J = 2,26$ Hz, 1 H) 10,29 (s, 1 H).

Ejemplo 188

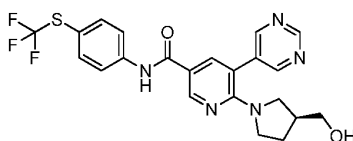
- 20 (R)-5'-ciano-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 186,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar un sólido color beige. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,06$ min, $m/z = 486,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $m/z = 484,4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,69 - 1,79 (m, 1 H) 1,80 - 1,92 (m, 1 H) 2,85 (d, $J = 11,29$ Hz, 1 H) 3,16 - 3,27 (m, 2 H) 3,35 - 3,43 (m, 1 H) 4,18 - 4,25 (m, 1 H) 4,90 (d, $J = 3,64$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J = 8,78$ Hz, 2 H) 7,88 - 7,96 (m, 2 H) 8,10 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 8,41 (t, $J = 2,07$ Hz, 1 H) 8,80 (d, $J = 2,38$ Hz, 1 H) 8,91 (d, $J = 2,13$ Hz, 1 H) 9,03 (d, $J = 1,88$ Hz, 1 H) 10,29 (s, 1 H).

Ejemplo 189

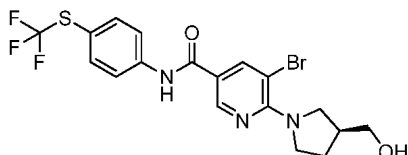
- 30 (S)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando (S)-5-bromo-6-

(3-(hidroxi-metil)-pirrolidín-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 189,1**) y ácido pirimidín-5-il-borónico. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,13$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,01$ min, $m/z = 476,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,48 -1,64 (m, 1 H) 1,84 (m, $J = 6,30$ Hz, 1 H) 2,15 -2,31 (m, 1 H) 2,96 (dd, $J = 10,95, 7,04$ Hz, 1 H) 3,08 - 3,42 (m, 5 H) 4,60 (t, $J = 5,28$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J = 8,60$ Hz, 2 H) 7,90 (d, $J = 8,99$ Hz, 2 H) 8,08 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,78 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,17 (s, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

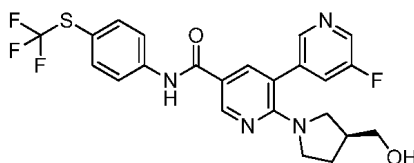
Fase 189,1 (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidín-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 186,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 185,2**) y (S)-1-pirrolidín-3-il-metanol. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,17$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,20$ min, $m/z = 476,2/478,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 190

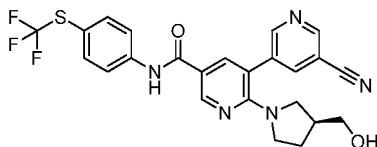
(S)-5'-fluoro-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidín-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidín-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 189,1**) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,49$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,10$ min, $m/z = 493,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,45 -1,64 (m, 1 H) 1,76 -1,92 (m, 1 H) 2,14 -2,28 (m, 1 H) 2,88 - 3,02 (m, 1 H) 3,11 - 3,40 (m, 5 H) 4,60 (t, $J = 1,00$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J = 8,60$ Hz, 2 H) 7,79 - 7,85 (m, 1 H) 7,90 (d, $J = 8,60$ Hz, 2 H) 8,06 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,57 (d, $J = 2,74$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 10,26 (s, 1 H).

Ejemplo 191

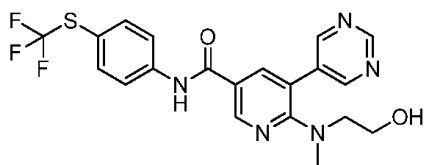
(S)-5'-ciano-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidín-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151** utilizando (S)-5-bromo-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidín-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 189,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,09$ min, $m/z = 500,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 498,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,49 -1,69 (m, 1 H) 1,77 -1,96 (m, 1 H) 2,16 - 2,30 (m, 1 H) 2,97 (dd, $J = 11,00, 7,09$ Hz, 1 H) 3,10 - 3,22 (m, 2 H) 3,22 - 3,27 (m, 1 H) 3,34 - 3,45 (m, 2 H) 4,60 (s, 1 H) 7,70 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H) 7,87 - 7,99 (m, 2 H) 8,09 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 8,41 (t, $J = 2,08$ Hz, 1 H) 8,80 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 8,91 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 9,02 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 10,27 (s, 1 H).

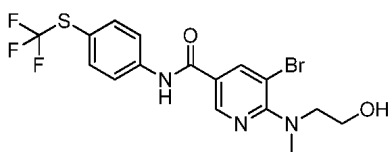
Ejemplo 192

6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-5-(pirimidín-5-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 192,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un sólido grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,26$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,00$ min, $m/z = 450,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,40 - 3,62 (m, 4 H) 4,67 (t, $J = 1,00$ Hz, 1 H) 7,69 (d, $J = 8,60$ Hz, 2 H) 7,90 (d, $J = 1,00$ Hz, 2 H) 8,14 (d, $J = 2,30$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J = 2,50$ Hz, 1 H) 8,95 (s, 2 H) 9,17 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

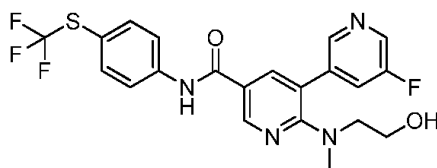
Fase 192,1 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida



- 10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 185,2**) y 2-metil-amino-etanol para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,97$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,18$ min, $m/z = 450,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 193

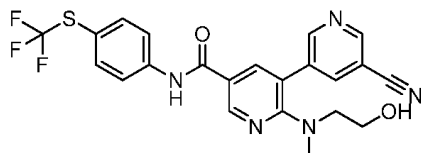
5'-fluoro-2-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 192,1**) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar una espuma grisácea. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,7$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,10$ min, $m/z = 467,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,41 - 3,63 (m, 4 H) 4,66 (t, $J = 5,28$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J = 8,99$ Hz, 2 H) 7,82 - 7,97 (m, 3 H) 8,11 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,49 - 8,63 (m, 2 H) 8,74 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

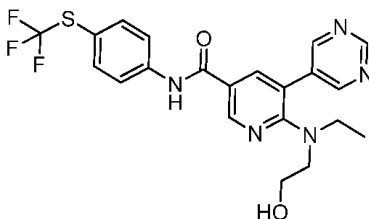
Ejemplo 194

5'-ciano-2-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

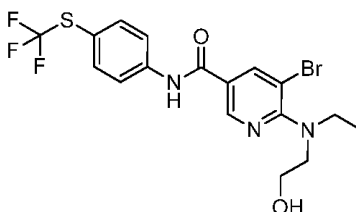


- 25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151** utilizando 5-bromo-6-((2-hidroxi-etil)(metil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 192,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,09$ min, $m/z = 474,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 472,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,70 (s, 3 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 3,52 - 3,62 (m, 2 H) 4,68 (s, a, 1 H) 7,70 (d, $J = 8,56$ Hz, 2 H) 7,88 - 7,98 (m, 2 H) 8,14 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 8,45 (t, $J = 2,08$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 9,00 (dd, $J = 8,44, 2,08$ Hz, 2 H) 10,32 (s, 1 H).

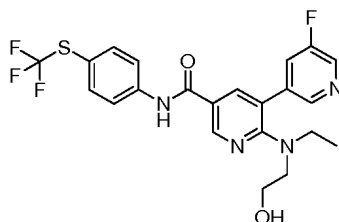
Ejemplo 195

6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida

5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando 5-bromo-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 195,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar una espuma grisácea. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,43$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,05$ min, $m/z = 464,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,88 (t, J = 6,84 Hz, 3 H) 3,14 (m, J = 7,00, 7,00, 7,00 Hz, 2 H) 3,32 - 3,52 (m, 4 H) 4,61 (t, J = 5,08 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,90 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 8,10 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 9,01 (s, 2 H) 9,19 (s, 1 H) 10,35 (s, 1 H).

Fase 195,1 5-bromo-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida

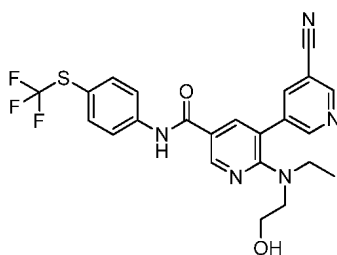
10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 185,2**) y 2-etil-amino-etanol para proporcionar un sólido cristalino blanco. (El tiempo de reacción fue de 10 horas). HPLC (Condición 4) $t_R = 6,33$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,25$ min, $m/z = 466,2$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 1962-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-5'-fluoro-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando 5-bromo-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 195,1**) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar una espuma grisácea. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,89$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,15$ min, $m/z = 481,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,89 (t, J = 7,04 Hz, 3 H) 3,15 (m, J = 6,60 Hz, 2 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 3,47 (m, J = 5,90 Hz, 2 H) 4,61 (t, J = 1,00 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,86 - 8,00 (m, 3 H) 8,07 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,54 - 8,67 (m, 2 H) 8,75 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,34 (s, 1 H).

Ejemplo 197

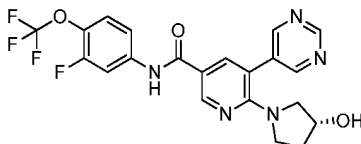
25 5'-ciano-2-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando 5-bromo-6-(etil-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 195,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar una resina amarilla. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,13$ min, $m/z = 488,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 486,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (t, J = 6,97 Hz, 3 H) 3,15 (q, J = 6,93 Hz, 2 H) 3,36 - 3,40 (m, 2 H) 3,44 - 3,56 (m, 2 H) 4,55 (s, 1 H) 7,70 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 7,85 - 7,99 (m, 2 H) 8,10 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,53 (t, J = 2,08 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 9,04 (dd, J = 4,03, 2,08 Hz, 2 H) 10,36 (s, 1 H).

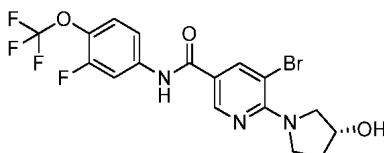
Ejemplo 198

- 10 (R)-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



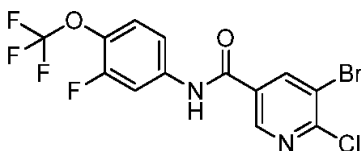
- 15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando (R)-5-bromo-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 198,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un polvo blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,88$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,96$ min, $m/z = 464,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65 -1,77 (m, 1 H) 1,79 -1,92 (m, 1 H) 2,78 -2,94 (m, 1 H) 3,15 -3,25 (m, 2 H) 3,32 -3,48 (m, 1 H) 4,13 -4,26 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,46 -7,65 (m, 2 H) 7,91 -8,00 (m, 1 H) 8,07 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,87 (s, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H).

Fase 198,1 (R)-5-bromo-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



- 20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 198,2**) y (R)-pirrolidin-3-ol para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,82$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,17$ min, $m/z = 464,1$ $[M+H]^+$.

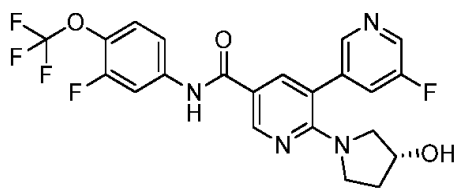
Fase 198,2 5-bromo-6-cloro-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



- 25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 185,2** utilizando ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico y 3-fluoro-4-trifluoro-metoxi-anilina para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,43$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,29$ min, $m/z = 413$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 199

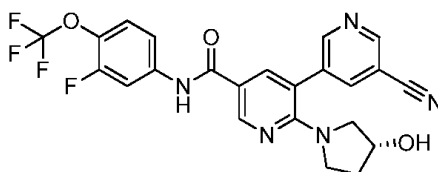
(R)-5'-fluoro-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando (R)-5-bromo-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 198,1**) y ácido (5-fluoro-piridin-3-il)-borónico para proporcionar una cera amarilla. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,06$ min, $m/z = 481,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 479,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,70 -1,80 (m, 1 H) 1,80 -1,91 (m, 1 H) 2,89 (d, $J = 11,25$ Hz, 1 H) 3,19 - 3,29 (m, 2 H) 3,35 - 3,46 (m, 1 H) 4,21 (s. a, 1 H) 4,86 (d, $J = 3,67$ Hz, 1 H) 7,55 (m, $J = 8,56$ Hz, 1 H) 7,61 (m, $J = 1,47$ Hz, 1 H) 7,83 (m, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 7,98 (dd, $J = 13,20, 2,20$ Hz, 1 H) 8,07 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,51 (s. a, 1 H) 8,60 (d, $J = 2,69$ Hz, 1 H) 8,78 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 10,30 (s, 1 H).

Ejemplo 200

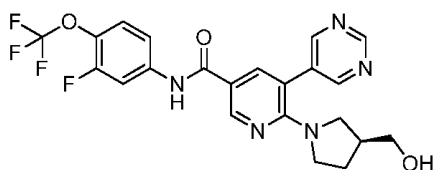
- 10 (R)-5'-ciano-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



- El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando (R)-5-bromo-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 198,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,05$ min, $m/z = 488,3$ $[M+H]^+$, $m/z = 486,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,75 (s, 1 H) 1,81 -1,92 (m, 1 H) 2,87 (d, $J = 11,25$ Hz, 1 H) 3,15 - 3,27 (m, 2 H) 3,33 - 3,44 (m, 1 H) 4,21 (s. a, 1 H) 4,87 (d, $J = 3,42$ Hz, 1 H) 7,51 - 7,64 (m, 2 H) 7,98 (dd, $J = 13,20, 2,20$ Hz, 1 H) 8,08 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,40 (t, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,90 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 9,03 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

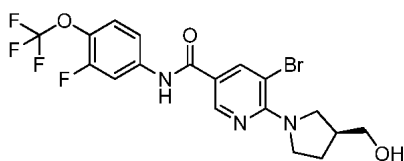
Ejemplo 201

- 20 (S)-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



- El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando (S)-5-bromo-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 201,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un polvo blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,98$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,97$ min, $m/z = 478,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,50 -1,65 (m, 1 H) 1,84 (m, $J = 6,60$ Hz, 1 H) 2,15 - 2,29 (m, 1 H) 2,96 (dd, $J = 10,75, 6,84$ Hz, 1 H) 3,06 - 3,42 (m, 5 H) 4,60 (t, $J = 5,28$ Hz, 1 H) 7,47 - 7,64 (m, 2 H) 7,96 (dd, $J = 13,10, 2,15$ Hz, 1 H) 8,06 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J = 2,74$ Hz, 1 H) 8,84 - 8,94 (m, 2 H) 9,17 (s, 1 H) 10,29 (s, 1 H).

Fase 201,1 (S)-5-bromo-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-nicotinamida

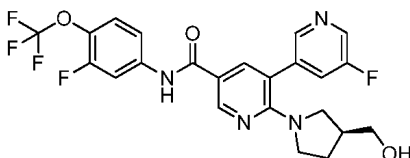


- El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 198,2**) y (S)-1-pirrolidin-3-il-metanol, para proporcionar un

sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,99$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,18$ min, $m/z = 478,1/480,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 202

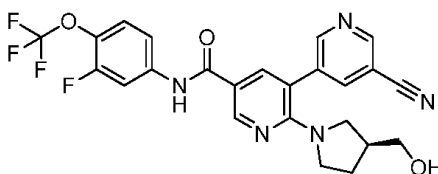
(S)-5'-fluoro-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando (S)-5-bromo-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 201,1**) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar un polvo blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,4$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,07$ min, $m/z = 495,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,46 -1,64 (m, 1 H) 1,73 -1,92 (m, 1 H) 2,11 -2,27 (m, 1 H) 2,85 - 3,03 (m, 1 H) 3,11 - 3,39 (m, 5 H) 4,60 (t, J = 1,00 Hz, 1 H) 7,41 - 7,64 (m, 2 H) 7,74 - 7,87 (m, 1 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 8,04 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,58 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 8,76 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 10,29 (s, 1 H).

Ejemplo 203

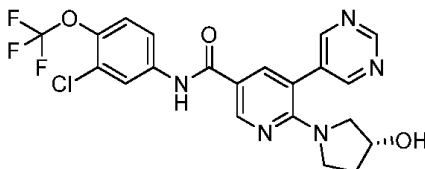
(S)-5'-ciano-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-2-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando (S)-5-bromo-N-(3-fluoro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 201,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar un polvo blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,06$ min, $m/z = 502,4$ $[M+H]^+$, $m/z = 500,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,51 -1,66 (m, 1 H) 1,79 -1,92 (m, 1 H) 2,16 -2,30 (m, 1 H) 2,96 (dd, J = 11,00, 6,85 Hz, 1 H) 3,10 - 3,28 (m, 4 H) 3,32 - 3,41 (m, 1 H) 4,60 (t, J = 5,26 Hz, 1 H) 7,50 - 7,65 (m, 2 H) 7,98 (dd, J = 13,08, 2,32 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,40 (t, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,90 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 9,02 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,30 (s, 1 H).

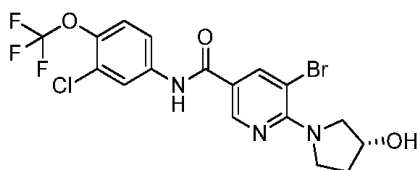
Ejemplo 204

(R)-N-(3-cloro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



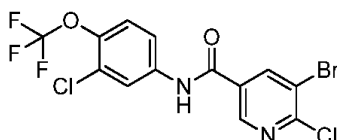
25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando (R)-5-bromo-N-(3-cloro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 204,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar una espuma blanca. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,17$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,03$ min, $m/z = 480,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,74 (m, J = 3,90 Hz, 1 H) 1,79 -1,93 (m, 1 H) 2,88 (d, J = 11,34 Hz, 1 H) 3,21 (m, J = 11,10, 4,50 Hz, 2 H) 3,37 (m, J = 7,00 Hz, 1 H) 4,11 - 4,25 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 8,99 Hz, 1 H) 7,72 - 7,86 (m, 1 H) 8,10 (dd, J = 15,84, 2,54 Hz, 2 H) 8,74 - 8,81 (m, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,19 (s, 1 H) 10,27 (s, 1 H).

Fase 204,1 (R)-5-bromo-N-(3-cloro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(3-cloro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 204,2**) y (R)-pirrolidin-3-ol para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,05$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,24$ min, $m/z = 480,1/482,1$ $[M+H]^+$.

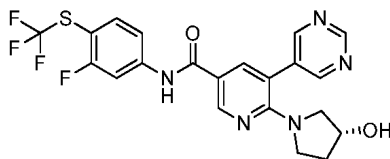
Fase 204,2 5-bromo-6-cloro-N-(3-cloro-4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 185,2** utilizando ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico y 3-cloro-4-(trifluoro-metoxi)-anilina para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,72$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,34$ min, $m/z = 429,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 205

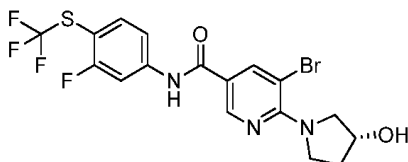
(R)-N-(3-fluoro-4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando (R)-5-bromo-N-(3-fluoro-4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 205,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un polvo blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,22$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,03$ min, $m/z = 480,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 -1,77 (m, 1 H) 1,79 -1,94 (m, 1 H) 2,82 -2,94 (m, 1 H) 3,22 (m, J = 11,10, 4,10 Hz, 2 H) 3,32 - 3,45 (m, 1 H) 4,14 - 4,29 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 3,91 Hz, 1 H) 7,58 - 7,80 (m, 2 H) 7,96 (dd, J = 11,73, 1,96 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

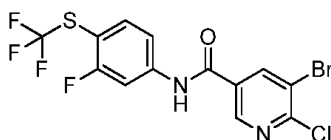
20

Fase 205,1 (R)-5-bromo-N-(3-fluoro-4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(3-fluoro-4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 205,2**) y (R)-pirrolidin-3-ol para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,11$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,23$ min, $m/z = 480,1$ $[M+H]^+$.

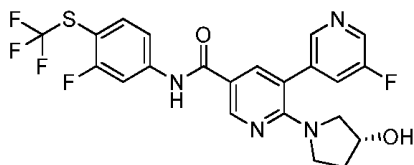
Fase 205,2 5-bromo-6-cloro-N-(3-fluoro-4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 185,2** utilizando ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico y 3-fluoro-4-trifluoro-metil-sulfanil-anilina para proporcionar un sólido cristalino blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,71$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,34$ min, $m/z = 429$ [M-H]⁻.

Ejemplo 206

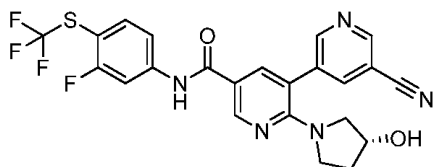
5 (R)-5'-fluoro-N-(3-fluoro-4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando (R)-5-bromo-N-(3-fluoro-4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 205,1**) y ácido (5-fluoro-piridin-3-il)-borónico para proporcionar una cera amarilla, la cual se cristalizó lentamente después de secar. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,12$ min, $m/z = 497,3$ [M+H]⁺, $m/z = 495,3$ [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,67 -1,79 (m, 1 H) 1,84 (qd, J = 8,43, 4,33 Hz, 1 H) 2,88 (d, J = 11,42 Hz, 1 H) 3,18 - 3,29 (m, 2 H) 3,34 - 3,47 (m, 1 H) 4,14 - 4,27 (m, 1 H) 4,88 (d, J = 3,39 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 8,66, 2,01 Hz, 1 H) 7,75 (t, J = 8,41 Hz, 1 H) 7,84 (dt, J = 9,72, 2,10 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J = 11,73, 2,07 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,48 - 8,54 (m, 1 H) 8,60 (d, J = 2,76 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H).

15 Ejemplo 207

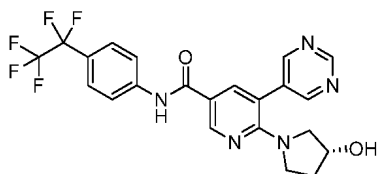
15 (R)-5'-ciano-N-(3-fluoro-4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando (R)-5-bromo-N-(3-fluoro-4-((trifluoro-metil)-tio)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 205,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,10$ min, $m/z = 504,3$ [M+H]⁺, $m/z = 502,3$ [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,67 -1,78 (m, 1 H) 1,83 (dd, J = 8,72, 4,33 Hz, 1 H) 2,84 (d, J = 11,29 Hz, 1 H) 3,13 - 3,25 (m, 2 H) 3,34 - 3,41 (m, 1 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 3,51 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 8,91, 1,88 Hz, 1 H) 7,74 (t, J = 8,16 Hz, 1 H) 7,95 (dd, J = 11,80, 2,13 Hz, 1 H) 8,07 (d, J = 2,38 Hz, 1 H) 8,38 (t, J = 2,07 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 8,88 (d, J = 2,13 Hz, 1 H) 9,01 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 10,43 (s, 1 H).

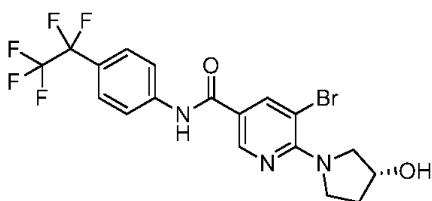
25 Ejemplo 208

25 (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(perfluoro-etil)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



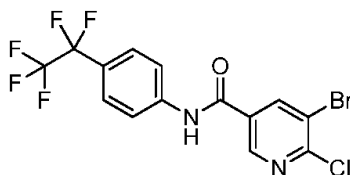
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(perfluoro-etil)-fenil)-nicotinamida (**Fase 208,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar una espuma. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,11$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,00$ min, $m/z = 480,2$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,68 -1,79 (m, 1 H) 1,85 (m, J = 9,00 Hz, 1 H) 2,88 (d, J = 11,73 Hz, 1 H) 3,14 - 3,27 (m, 2 H) 3,38 (m, J = 7,00 Hz, 1 H) 4,20 (m, J = 2,30 Hz, 1 H) 4,87 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,99 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 8,10 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

Fase 208,1 (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(perfluoro-etil)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(perfluoro-etil)-fenil)-nicotinamida (**Fase 208,2**) y (R)-pirrolidin-3-ol para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,96$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,20$ min, $m/z = 480,2$ $[M+H]^+$.

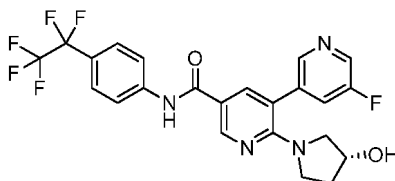
5 **Fase 208,2** 5-bromo-6-cloro-N-(4-(perfluoro-etil)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 185,2** utilizando ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico y 4-pentafluoro-etil-anilina para proporcionar un sólido cristalino blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,61$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,32$ min, $m/z = 429$ $[M-H]^-$.

10 **Ejemplo 209**

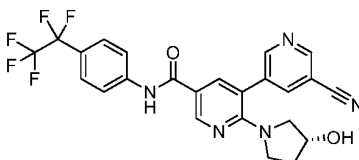
(R)-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(perfluoro-etil)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



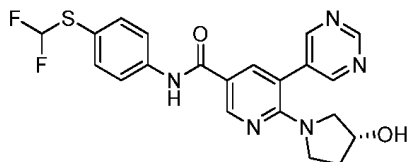
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(perfluoro-etil)-fenil)-nicotinamida (**Fase 208,1**) y ácido (5-fluoro-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido color beige. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,10$ min, $m/z = 497,4$ $[M+H]^+$, $m/z = 495,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,69 -1,79 (m, 1 H) 1,85 (m, J = 9,05 Hz, 1 H) 2,88 (d, J = 11,25 Hz, 1 H) 3,18 - 3,29 (m, 2 H) 3,35 - 3,46 (m, 1 H) 4,16 - 4,26 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 3,42 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,84 (dt, J = 9,66, 2,26 Hz, 1 H) 8,00 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,09 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,49 - 8,53 (m, 1 H) 8,60 (d, J = 2,93 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,33 (s, 1 H).

20 **Ejemplo 210**

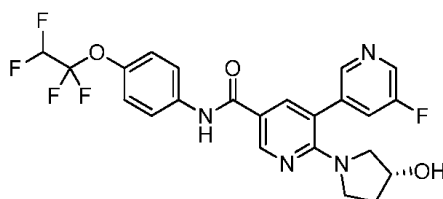
(R)-5'-ciano-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(perfluoro-etil)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



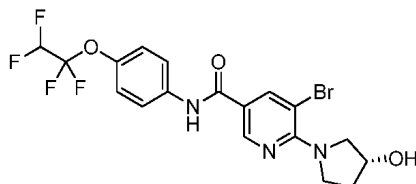
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(perfluoro-etil)-fenil)-nicotinamida (**Fase 208,1**) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar un sólido amarillo. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,08$ min, $m/z = 504,4$ $[M+H]^+$, $m/z = 502,3$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,69 -1,80 (m, 1 H) 1,80 -1,92 (m, 1 H) 2,86 (d, J = 11,25 Hz, 1 H) 3,16 - 3,28 (m, 2 H) 3,39 (m, J = 9,29 Hz, 1 H) 4,21 (s. a, 1 H) 4,89 (d, J = 3,18 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 8,01 (d, J = 8,56 Hz, 2 H) 8,11 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,38 - 8,43 (m, 1 H) 8,81 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,91 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 9,03 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,34 (s, 1 H).

Ejemplo 211(R)-N-(4-((difluoro-metil)-tio)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida

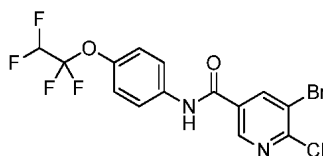
Una mezcla de (R)-ácido 6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotínico (**Fase 170,1**, 60 mg, 0,21 mmol), hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU, 88 mg, 0,231 mmol) y diisopropil-etilamina (DIPEA) (73,2 μ l, 0,419 mmol), en N,N-dimetil-formamida (DMF) (419 μ l), se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 4-difluoro-metil-sulfanil-anilina (60 mg, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a sequedad a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante SFC de preparación (columna 2-EP, del 20 % al 25 % en 6 min), para obtener el compuesto del título como un sólido. UPLC-EM (Condición 3), t_R = 0,86 min, m/z = 444,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm (TFA), 1,82 (s. a, 1 H) 1,90 (d, J = 8,60 Hz, 1 H) 2,97 (d, J = 10,95 Hz, 1 H) 3,28 (d, J = 7,04 Hz, 2 H) 3,35 - 3,47 (m, 1 H) 4,26 (s. a, 1 H) 7,49 - 7,63 (m, 2 H) 7,79 - 7,90 (m, 2 H) 8,25 (s. a, 1 H) 8,74 (s. a, 1 H) 8,89 - 8,98 (m, 2 H) 9,20 - 9,28 (m, 1 H).

Ejemplo 212(R)-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 212,1**) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar un sólido. UPLC-EM (Condición 3), t_R = 0,96 min, m/z = 495,3; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 1,75 (s. a, 1 H) 1,86 (d, J = 8,21 Hz, 1 H) 2,88 (d, J = 12,12 Hz, 1 H) 3,17 - 3,29 (m, 3 H) 3,35 - 3,46 (m, 1 H) 4,21 (s. a, 1 H) 4,88 (s. a, 1 H) 6,79 (m, 1 H) 7,26 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,83 (d, J = 9,38 Hz, 3 H) 8,08 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,60 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 8,76 - 8,81 (m, 1 H) 10,15 (s, 1 H).

Fase 212,1 (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil)-nicotinamida

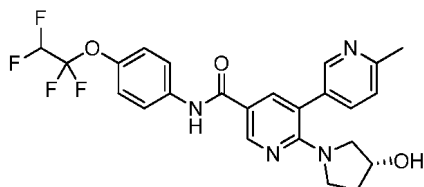
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1** utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 212,2**) y (R)-pirrolidin-3-ol para proporcionar un sólido. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,05 min, m/z = 478,1 [M+H]⁺.

Fase 212,2 5-bromo-6-cloro-N-(4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil)-nicotinamida

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 169,2** utilizando ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico y 4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-anilina para proporcionar un sólido. UPLC-EM (Condición 3), $t_R = 1,2$ min, $m/z = 424,9$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 213

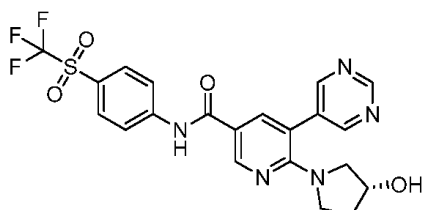
5 (R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6'-metil-N-(4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 212,1**) y ácido (6-metil-piridin-3-il)-borónico para proporcionar un sólido. UPLC-EM (Condición 3), $t_R = 0,87$ min, $m/z = 491,3$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm 1,74 (s. a, 1 H) 1,83 (d, J = 8,60 Hz, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 2,88 (d, J = 11,73 Hz, 1 H) 3,20 (dd, J = 11,73, 4,69 Hz, 2 H) 3,33 - 3,45 (m, 1 H) 4,19 (s. a, 1 H) 4,84 (d, J = 3,13 Hz, 1 H) 6,79 (m, 1 H) 7,25 (m, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,34 (d, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,83 (m, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,75 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,13 (s, 1 H).

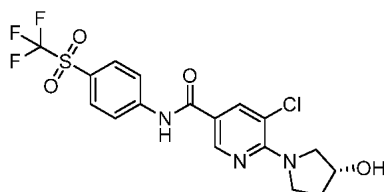
Ejemplo 214

15 (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-sulfonil)-fenil)-nicotinamida



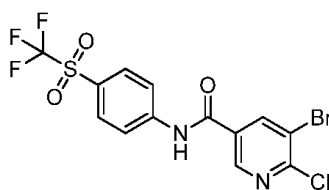
20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151** utilizando (R)-5-cloro-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-sulfonil)-fenil)-nicotinamida (**Fase 214,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un sólido. UPLC-EM (Condición 3), $t_R = 0,92$ min, $m/z = 492,3$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6), δ ppm 1,74 (s. a, 1 H) 1,85 (s. a, 1 H) 2,91 (d, J = 10,95 Hz, 1 H) 3,18 - 3,26 (m, 2 H) 3,32 - 3,45 (m, 1 H) 4,22 (s. a, 1 H) 4,90 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 8,05 - 8,16 (m, 3 H) 8,16 - 8,25 (m, 2 H) 8,81 - 8,86 (m, 1 H) 8,90 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,65 (s, 1 H).

Fase 214,1 (R)-5-cloro-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-sulfonil)-fenil)-nicotinamida



25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-((trifluoro-metil)-sulfonil)-fenil)-nicotinamida (**Fase 214,2**) y (R)-pirrolidin-3-ol para proporcionar un sólido. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,11$ min, $m/z = 494,1$ $[M+H]^+$.

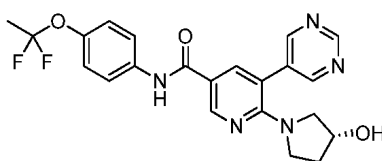
Fase 214,2 5-bromo-6-cloro-N-(4-((trifluoro-metil)-sulfonil)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la Fase **169,2** utilizando ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico y 4-trifluoro-metan-sulfonyl-anilina para proporcionar un sólido. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,23$ min, $m/z = -441 [M+H]^+$.

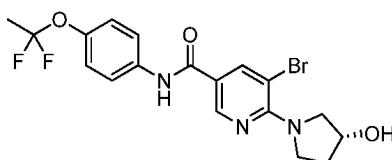
5 Ejemplo 215

(R)-N-(4-(1,1-difluoro-etoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



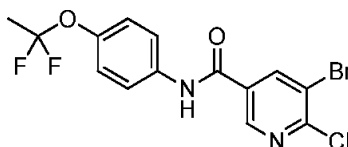
10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando (R)-5-bromo-N-(4-(1,1-difluoro-etoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 215,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar una espuma grisácea. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,28$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,84$ min, $m/z = 442,4 [M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,74 (m, J = 4,30 Hz, 1 H) 1,81 -1,99 (m, 4 H) 2,87 (d, J = 11,34 Hz, 1 H) 3,21 (m, J = 11,30, 4,70 Hz, 2 H) 3,37 (m, J = 7,00 Hz, 1 H) 4,15 - 4,24 (m, 1 H) 4,86 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,74 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 8,08 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 8,87 (s, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H).

15 **Fase 215,1** (R)-5-bromo-N-(4-(1,1-difluoro-etoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



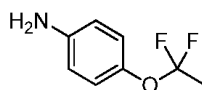
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(1,1-difluoro-etoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 215,2**) y (R)-pirrolidin-3-ol para proporcionar un sólido blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,11$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,02$ min, $m/z = 440,3 [M-H]^-$.

20 **Fase 215,2** 5-bromo-6-cloro-N-(4-(1,1-difluoro-etoxi)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 185,2** utilizando ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico y 4-(1,1-difluoro-etoxi)-anilina (**Fase 215,3**), para proporcionar un sólido cristalino grisácea. HPLC (Condición 5) $t_R = 7,3$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,16$ min, $m/z = 391/393 [M+H]^+$.

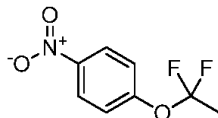
25 **Fase 215,3** 4-(1,1-difluoro-etoxi)-anilina



Una solución de 1-(1,1-difluoro-etoxi)-4-nitro-benceno (Fase 30,4, 2,95 g, 13,94 mmol) en EtOH (100 ml) se hidrogenó (Raney Ni 1,0 g; 26,5 horas a temperatura ambiente). La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo® y

el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar el producto del título crudo como un aceite color café. HPLC (Condición 5) $t_R = 4,5$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,74$ min, $m/z = 174,1$ $[M+H]^+$.

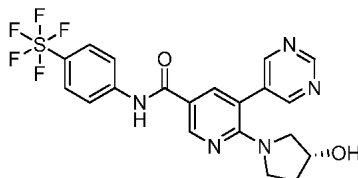
Fase 215,4 1-(1,1-difluoro-etoxi)-4-nitro-benceno



- 5 La 4-nitroacetofenona (2,45 g, 14,54 mmol) y HF-piridina (10,11 ml, 116 mmol), se añadieron a una mezcla de XeF₂ (4,92 g, 29,1 mmol) y dicloro-metano (DCM) (50 ml) en un frasco de plástico y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente, a una mezcla agitada de EtOAc (150 ml) y NaHCO₃ saturado (250 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml, 2 veces), se secaron sobre Na₂SO₄ and el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 40 g, n-hexano / EtOAc (95:5)), para dar el producto del título como un aceite color amarillo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,43$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,05$ min.

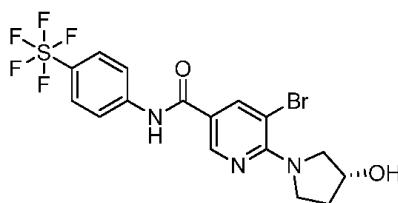
Ejemplo 216

(R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(pentafluoro-sulfanil)-fenil)-nicotinamida



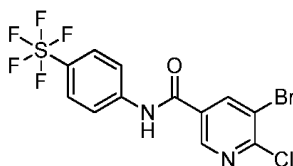
- 15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 151**, utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(pentafluoro-sulfanil)-fenil)-nicotinamida (**Fase 216,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico para proporcionar un sólido. UPLC-EM (Condición 3), $t_R = 0,97$ min, $m/z = 488,2$ $[M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), δ ppm 1,74 (m, 1 H) 1,84 (m, J = 8,99 Hz, 1 H) 2,88 (d, J = 10,95 Hz, 1 H) 3,18 - 3,26 (m, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 4,20 (s. a, 1 H) 4,83 - 4,97 (m, 1 H) 7,80 - 7,88 (m, 2 H) 7,91 - 7,99 (m, 2 H) 8,10 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 10,36 (s. a, 1 H).

Fase 216,1 (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(pentafluoro-sulfanil)-fenil)-nicotinamida

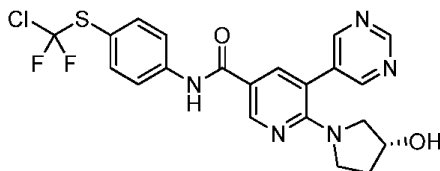


- 25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(pentafluoro-sulfanil)-fenil)-nicotinamida (**Fase 216,2**) y (R)-pirrolidin-3-ol, para proporcionar un sólido. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,16$ min, $m/z = 490,1$,

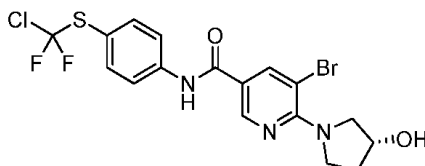
Fase 216,2 5-bromo-6-cloro-N-(4-(pentafluoro-sulfanil)-fenil)-nicotinamida



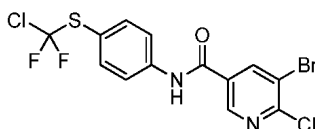
- 30 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 185,2** utilizando ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico y pentafluoruro de 4-amino-fenil-azufre, para proporcionar un sólido color naranja. HPLC (Condición 4), $t_R = 6,43$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,27$ min, $m/z = 435,3/437,2$,

Ejemplo 217(R)-N-(4-((Cloro-difluoro-metil)-tio)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida

5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando (R)-5-bromo-N-(4-((cloro-difluoro-metil)-tio)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 217,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico, para proporcionar una espuma grisácea. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,27$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,00$ min, $m/z = 478,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 -1,78 (m, 1 H) 1,80 -1,90 (m, 1 H) 2,88 (d, J = 11,34 Hz, 1 H) 3,21 (m, J = 10,90, 4,30 Hz, 2 H) 3,32 - 3,44 (m, 1 H) 4,12 - 4,26 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,91 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 8,09 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,13 - 9,33 (m, 1 H) 10,27 (s, 1 H).

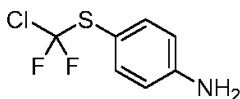
Fase 217,1 (R)-5-bromo-N-(4-((cloro-difluoro-metil)-tio)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida

15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-((cloro-difluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida (**Fase 217,2**) y (R)-pirrolidin-3-ol, para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,97$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,19$ min, $m/z = 478,2/480,1$ $[M+H]^+$.

Fase 217,2 5-bromo-6-cloro-N-(4-((cloro-difluoro-metil)-tio)-fenil)-nicotinamida

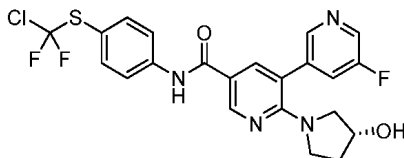
20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la Fase 11,2 utilizando ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico y 4-((cloro-difluoro-metil)-tio)-anilina (Fase 217,3), para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,78$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,32$ min, $m/z = 425$ $[M-H]^-$.

Fase 217,3 : 4-((Cloro-difluoro-metil)-tio)-anilina

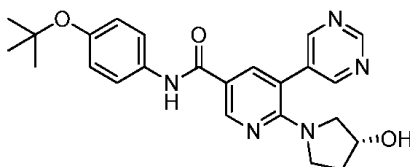


25 A una solución de sulfuro de 4-nitro-fenilcloro-difluorometilo (preparado, como se describe en DE2845997, 627, 67,5 g, 0,28 moles) en etanol (270 ml) y agua (68 ml) agitado a 72 °C, se le agregó HCl concentrado (3,4 ml, 41,5 mmol) y polvo de hierro (203 g, 3,63 moles) en tres porciones durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 82 °C durante 30 min, se filtró a través de Celite® (EtOH), el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un aceite amarillo, el cual se disolvió en dicloro-metano (DCM) y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar el producto crudo como un aceite amarillo, el cual se destiló (punto de ebullición: 88-92 °C, 0,9 mmHg) y se filtró a través de Celite® para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. RMN 1H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,98 (s, a, 2 H) 6,67 (dd, 2 H) 7,43 (dd, 2 H).

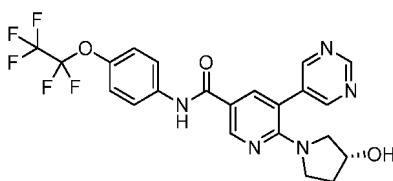
Ejemplo 218

(R)-N-(4-((Cloro-difluoro-metil)-tio)-fenil)-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

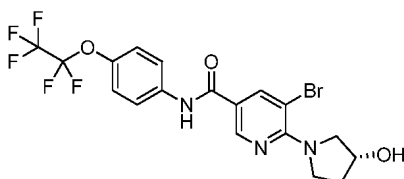
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando (R)-5-bromo-N-(4-((cloro-difluoro-metil)-tio)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 217,1**) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar una espuma grisácea. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,69$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,09$ min, $m/z = 495,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65 -1,77 (m, 1 H) 1,79 -1,89 (m, 1 H) 2,87 (d, $J = 11,34$ Hz, 1 H) 3,20 (m, $J = 11,10$, 4,50 Hz, 2 H) 3,33 - 3,44 (m, 1 H) 4,19 (s, a, 1 H) 4,86 (d, $J = 3,13$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J = 8,60$ Hz, 2 H) 7,82 (d, $J = 9,78$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J = 8,60$ Hz, 2 H) 8,06 (d, $J = 1,00$ Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,58 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H) 10,27 (s, 1 H).

10 **Ejemplo 219**(R)-N-(4-(terbutoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 170** utilizando (R)-ácido 6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotínico (**Fase 170,1**) y 4-terbutoxianilina para proporcionar una espuma grisácea. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,31$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,84$ min, $m/z = 434,4$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,26 (s, 9 H) 1,67 -1,77 (m, 1 H) 1,79 -1,91 (m, 1 H) 2,88 (d, $J = 3,91$ Hz, 1 H) 3,14 -3,25 (m, 2 H) 3,30 -3,45 (m, 1 H) 4,14 -4,24 (m, 1 H) 4,86 (d, $J = 3,52$ Hz, 1 H) 6,88 -7,00 (m, 2 H) 7,56 -7,66 (m, 2 H) 8,07 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,87 (d, $J = 0,78$ Hz, 2 H) 9,17 (s, 1 H) 9,92 (s, 1 H).

Ejemplo 22020 (R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(perfluoro-etoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida

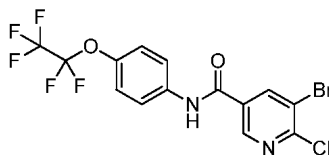
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(perfluoro-etoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 220,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico, para proporcionar un sólido grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,17$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,99$ min, $m/z = 496,4$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 -1,77 (m, 1 H) 1,79 -1,91 (m, 1 H) 2,88 (d, $J = 11,34$ Hz, 1 H) 3,21 (m, $J = 11,10$, 4,90 Hz, 2 H) 3,32 -3,44 (m, 1 H) 4,20 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 4,87 (d, $J = 3,52$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J = 8,60$ Hz, 2 H) 7,85 (d, $J = 9,38$ Hz, 2 H) 8,08 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,78 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,13 -9,34 (m, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

Fase 220,1 (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(perfluoro-etoxi)-fenil)-nicotinamida

30

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-(perfluoro-etoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 220,2**) y (R)-pirrolidin-3-ol, para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,01$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,17$ min, $m/z = 496,2$ $[M+H]^+$.

Fase 220,2 5-bromo-6-cloro-N-(4-(perfluoro-etoxi)-fenil)-nicotinamida

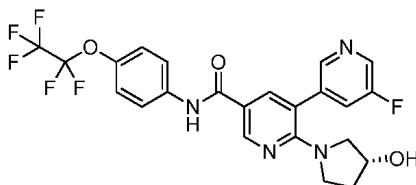


5

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 169,2** utilizando ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico y 4-(perfluoro-etoxi)-anilina, para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,73$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,30$ min, $m/z = 443,1$ $[M-H]^-$.

Ejemplo 221

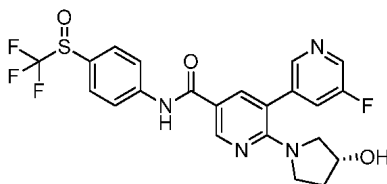
10 (R)-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(perfluoro-etoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(perfluoro-etoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 220,1**) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina, para proporcionar una espuma grisácea. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,58$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,07$ min, $m/z = 513,4$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 -1,76 (m, 1 H) 1,78 -1,89 (m, 1 H) 2,86 (d, J = 11,34 Hz, 1 H) 3,13 - 3,26 (m, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 1 H) 4,19 (s, a, 1 H) 4,85 (d, J = 3,13 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,76 - 7,90 (m, 3 H) 8,03 - 8,09 (m, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,58 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 8,72 - 8,82 (m, 1 H) 8,99 -9,00 (m, 0 H) 10,16 (s, 1 H).

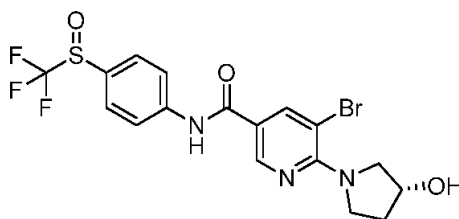
Ejemplo 222

20 5'-fluoro-2-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-sulfinil)-fenil)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



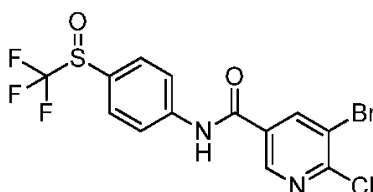
25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 185** utilizando 5-bromo-6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-sulfinil)-fenil)-nicotinamida (**Fase 222,1**) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina para proporcionar una espuma grisácea. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,46$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,87$ min, $m/z = 495,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65 -1,78 (m, 1 H) 1,79 -1,88 (m, 1 H) 2,88 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 3,22 (m, J = 4,70 Hz, 2 H) 3,34 - 3,44 (m, 1 H) 4,14 - 4,23 (m, 1 H) 4,86 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,99 Hz, 3 H) 8,01 - 8,14 (m, 3 H) 8,50 (s, 1 H) 8,59 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,40 (s, 1 H).

Fase 222,1 5-bromo-6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-((trifluoro-metil)-sulfinil)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 33,1**, utilizando 5-bromo-6-cloro-N-(4-((trifluoro-metil)-sulfinil)-fenil)-nicotinamida (**Fase 222,2**) y (R)-pirrolidin-3-ol para proporcionar un sólido amorfo grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,83$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,95$ min, $m/z = 478,2$ $[M+H]^+$.

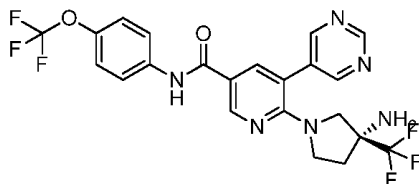
5 **Fase 222,2** 5-bromo-6-cloro-N-(4-((trifluoro-metil)-sulfinil)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 169,2** utilizando ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico y 4-(trifluoro-metil-sulfinil)-anilina para proporcionar un sólido cristalino grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,59$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,10$ min, $m/z = 425$ $[M-H]^-$.

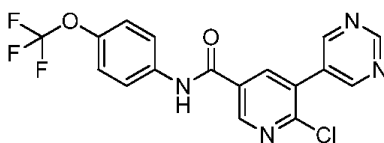
10 **Ejemplo 223**

(R)-6-(3-amino-3-(trifluoro-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



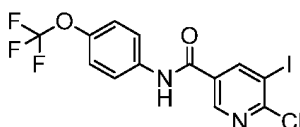
La 6-cloro-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 223,1**, 150 mg, 0,380 mmol) se suspendió en iPrOH (0,6 ml). Se añadieron [3-(trifluoro-metil-pirrolidin-3-il)]-carbamato de tercbutilo (193 mg, 0,760 mmol) y diisopropil-etilamina (DIPEA) (0,265 ml, 1,520 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión rosa/roja se agitó a 140 °C durante 22 horas. La solución de reacción color naranja se diluyó con EtOAc (50 ml) luego se lavó con una solución de ácido cítrico 2N (20 ml) y agua (20 ml, 3 veces). Las fases acuosas se retro-extrajeron con EtOAc (40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 40 g, dicloro-metano (DCM) / EtOAc, 7:3). El intermediario resultante (135 mg, 0,22 mmol) se suspendió en dicloro-metano (DCM) (2 ml). Se añadió ácido trifluoro-acético (TFA) (0,679 ml, 8,82 mmol) a temperatura ambiente y la solución amarilla clara resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml, 2 veces) y agua (20 ml, 2 veces). Las fases acuosas se retro-extrajeron con EtOAc (40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un producto crudo que se suspendió en MeCN (2 ml). La suspensión blanca se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y entonces se filtró. El sólido se lavó con MeCN (2 ml) y se secó a presión reducida, para dar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 10) $t_R = 5,748$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,03$ min, $m/z = 513,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,75 -1,85 (m, 1 H) 1,96 -2,08 (m, 1 H) 2,24 -2,35 (m, 2 H) 3,13 -3,26 (m, 2 H) 3,36 -3,52 (m, 2 H) 7,36 (d, $J = 8,99$ Hz, 2 H) 7,86 (d, $J = 8,99$ Hz, 2 H) 8,14 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,81 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,92 (s, 2 H) 9,22 (s, 1 H) 10,22 (s, 1 H).

Fase 223,1 6-cloro-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Una mezcla de 6-cloro-5-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 223,2**, 5,7 g, 12,75 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (2,5 g, 19,77 mmol), PdCl₂(dppf)(CH₂Cl₂) (0,625 g, 0,765 mmol), Na₂CO₃ (19,13 ml, 38,3 mmol) y DME (100 ml) se agitó a 80 °C durante 2,5 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo®, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Biotage, 120 g, n-hexano / EtOAc del 20 % al 60 % de EtOAc), para dar el compuesto del título producto como un sólido cristalino rosa. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,01 min, 393,2 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,42 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,88 (d, J = 9,38 Hz, 2 H) 8,56 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 9,03 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 9,10 (s, 2 H) 9,32 (s, 1 H) 10,69 (s, 1 H).

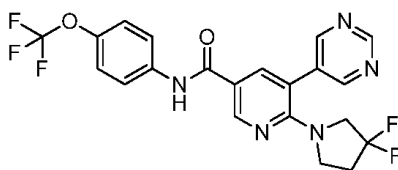
Fase 223,2 6-cloro-5-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



Se añadieron DMF (0,014 ml, 0,176 mmol) y cloruro de oxalilo (2,316 ml, 26,5 mmol) a una solución de ácido 6-cloro-5-yodo-nicotínico (5 g, 17,64 mmol) en dicloro-metano (DCM) (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (60 ml). Se añadió di-isopropil-etilamina (DIPEA) (9,24 ml, 52,9 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 5 °C, se trató por goteo con una solución de 4-(trifluoro-metoxi)-anilina (2,62 ml, 19,40 mmol) en dicloro-metano (DCM) (20 ml) y se agitó a 5 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente estuvo a presión reducida y el residuo se trató con acuoso 10 % de ácido cítrico (70 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con Na₂CO₃ saturado acuoso y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar el producto crudo se suspendió en n-hexano y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido color beige. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,22 min, 440,9/442,9 [M-H]⁻.

Ejemplo 224

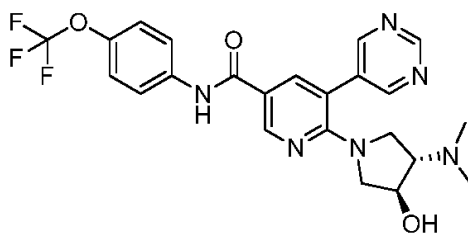
6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



La 6-cloro-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 223,1**, 100 mg, 0,253 mmol) se suspendió en iPrOH (0,5 ml). Se añadieron clorhidrato de 3,3-difluoro-pirrolidina (72,7 mg, 0,507 mmol) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,177 ml, 1,013 mmol) a temperatura ambiente. La solución color café claro se agitó a 140 °C durante 23 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución de ácido cítrico 2 N (20 ml) y agua (20 ml, 3 veces). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar el material crudo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 24 g, dicloro-metano (DCM) / EtOAc, 7:3). El producto resultante se disolvió en metanol (MeOH) (2 ml). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, entonces se filtró. El sólido se lavó con metanol (MeOH) (5 ml) y se secó, para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 10) t_R = 7,017 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,09 min, m/z = 466,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,39 (septeto, J = 7,04 Hz, 2 H) 3,37 (t, J = 7,23 Hz, 2 H) 3,62 (t, J = 13,10 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,82 - 7,89 (m, 2 H) 8,15 - 8,19 (m, 1 H) 8,82 - 8,85 (m, 1 H) 8,94 (d, J = 0,78 Hz, 2 H) 9,23 (s, 1 H) 10,27 (s, 1 H).

Ejemplo 225

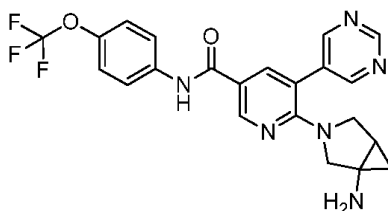
6-((3S,4S)-3-(dimetil-amino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida



5 La 6-cloro-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 223,1**, 60 mg, 0,149 mmol) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,182 ml, 1,043 mmol), se añadieron a un frasco que contenía iPrOH (1 ml). Se añadió (3S,4S)-4-(dimetil-amino)-pirrolidin-3-ol (50 mg, 0,246 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se trató con Na₂CO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar al producto crudo que se purificó mediante SFC de preparación (columna DEAP, del 13 % al 18 % en 6 min), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 10) t_R = 5,62 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,73 min, m/z = 489,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,15 (s, 6 H) 2,52 -2,59 (m, 1 H) 2,87 (dd, J = 10,95, 5,08 Hz, 1 H) 3,19 (dd, J = 11,34, 5,90 Hz, 1 H) 3,28 (m, J = 11,30, 6,30 Hz, 1 H) 3,45 (dd, J = 11,34, 6,65 Hz, 1 H) 4,08 (quinteto, J = 5,08 Hz, 1 H) 5,09 (d, J = 5,08 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,85 (m, J = 9,00 Hz, 2 H) 8,11 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,90 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

Ejemplo 226

6-(1-amino-3-azabicyclo-[3,1,0]-hexan-3-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

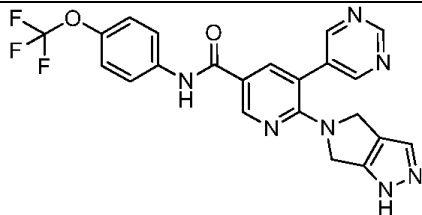
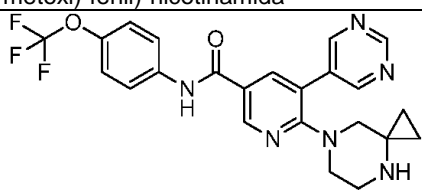
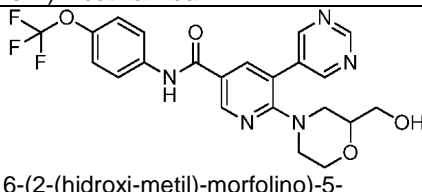
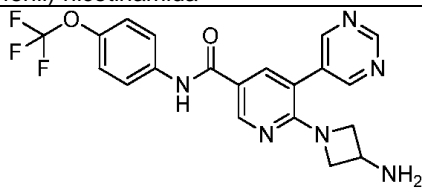
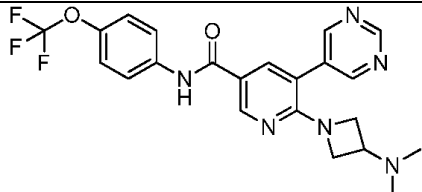
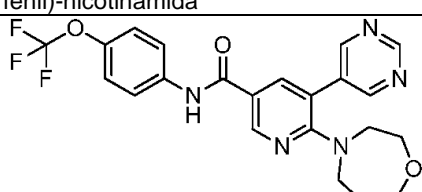


15 La 6-cloro-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 223,1**, 100 mg, 0,253 mmol) se disolvió en iPrOH (0,25 ml). Se añadió di-isopropil-etilamina (DIPEA) (97 µl, 2,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 18 horas en un frasco de presión segura. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar el Intermediario, el cual se disolvió en dicloro-metano (DCM) (1,2 ml), se enfrió a 0 °C y se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas; entonces se neutralizó con NaHCO₃ / agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar el producto crudo que se purificó mediante SFC de preparación para proporcionar el compuesto del título como un polvo amorfo grisáceo. HPLC (Condición 4) t_R = 4,18 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,75 min, m/z = 457,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,30 (t, J = 4,50 Hz, 1 H) 0,76 (dd, J = 8,21, 4,69 Hz, 1 H) 1,26 -1,37 (m, 1 H) 3,10 (d, J = 10,17 Hz, 1 H) 3,31 - 3,50 (m, 5 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,76 - 7,88 (m, 2 H) 8,05 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ejemplos 227 - 233

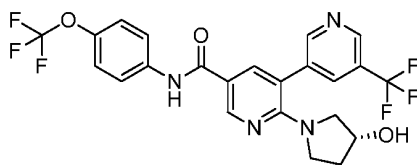
30 Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo** utilizando la **Fase** y el material de partida como se indica.

Ej.	Estructura/Nombre	Ejemplo / Fase y material de partida - Analítica
227	 6-((1R,5S,6s)-6-amino-3-azabicyclo-[3,1,0]-hexan-3-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida	226 / 223,1 y (1R,5S,6s)-3-azabicyclo-[3,1,0]-hexan-6-il-carbamato de tercbutilo HPLC (Condición 4) t _R = 4,19 min, UPLC-EM (Condición 3) t _R = 0,75 min, m/z = 457,1 [M+H] ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,60 (s. a, 2 H) 2,03 (s. a, 1 H) 3,10 - 3,43 (m, 6 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,77 - 7,87 (m, 2 H) 8,05 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 8,72 - 8,79 (m, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ej.	Estructura/Nombre	Ejemplo / Fase y material de partida - Analítica
228	 <p>5-(pirimidin-5-il)-6-(pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	<p>224 / 223,1 y 1,4,5,6-tetrahidro-pirrolo-[3,4-c]-pirazol HPLC (Condición 10) $t_R = 5,92$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,93$ min, $m/z = 468$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,33 (d, J = 15,25 Hz, 4 H) 7,36 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,49 (s. a, 1 H) 7,86 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 8,09 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,88 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 8,99 (s, 2 H) 9,26 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H) 12,67 (s. a, 1 H).</p>
229	 <p>5-(pirimidin-5-il)-6-(4,7-diazaespiro-[2,5]-octan-7-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	<p>226 / 223,1 y 4,7-diazaespiro-[2,5]-octan-4-carboxilato de tercbutilo HPLC (Condición 4) $t_R = 4,19$ m in, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,77$ min, $m/z = 471,1$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,27 - 0,38 (m, 2 H) 0,42 - 0,53 (m, 2 H) 2,75 (s. a, 2 H) 3,04 (s, 2 H) 3,08 - 3,16 (m, 2 H) 3,30 (s. a, 1 H) 7,36 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,79 - 7,91 (m, 2 H) 8,20 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 9,08 (d, J = 0,78 Hz, 2 H) 9,20 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 10,34 (s, 1 H).</p>
230	 <p>6-(2-(hidroxi-metil)-morfolino)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	<p>224 / 223,1 y 2-hidroxi-metil-morfolina HPLC (Condición 10) $t_R = 5,96$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,89$ min, $m/z = 476$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,57 - 2,70 (m, 1 H) 2,80 - 2,92 (m, 1 H) 3,19 - 3,28 (m, 1 H) 3,31 - 3,49 (m, 3 H) 3,56 (d, J = 12,90 Hz, 1 H) 3,75 (d, J = 11,34 Hz, 1 H) 4,66 (t, J = 5,28 Hz, 1 H) 7,38 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 8,21 - 8,25 (m, 1 H) 8,84 (dd, J = 2,30, 0,80 Hz, 1 H) 9,11 (d, J = 0,78 Hz, 2 H) 9,21 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 10,35 (s, 1 H).</p>
231	 <p>6-(3-aminoazetidín-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	<p>226 / 223,1 y azetidín-3-il-carbamato de tercbutilo HPLC (Condición 10) $t_R = 5,49$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,73$ min, $m/z = 431,1$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ ppm 1,98 (s. a, 2 H) 3,37 (dd, J = 8,99, 5,47 Hz, 2 H) 3,58 - 3,67 (m, 1 H) 3,85 (t, J = 8,02 Hz, 2 H) 7,36 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,85 (m, J = 9,00 Hz, 2 H) 8,08 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,90 (s, 2 H) 9,22 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H).</p>
232	 <p>6-(3-(dimetil-amino)-azetidín-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	<p>225 / 223,1 y N,N-dimetil-azetidín-3-amina HPLC (Condición 10) $t_R = 5,72$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,74$ min, $m/z = 459,2$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,99 (s, 6 H) 3,00 (quinteto, J = 5,86 Hz, 1 H) 3,54 (dd, J = 8,99, 5,08 Hz, 2 H) 3,71 - 3,78 (m, 2 H) 7,36 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,85 (m, J = 9,00 Hz, 2 H) 8,11 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 2,30 Hz, 1 H) 8,93 (d, J = 0,78 Hz, 2 H) 9,22 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 10,23 (s, 1 H).</p>
233	 <p>6-(1,4-oxazepan-4-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida</p>	<p>224 / 223,1 y 1,4-oxazepano HPLC (Condición 10) $t_R = 6,39$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,01$ min, $m/z = 460,1$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,74 (quinteto, J = 5,57 Hz, 2 H) 3,36 - 3,46 (m, 4 H) 3,56 (t, J = 5,28 Hz, 2 H) 3,66 (t, J = 4,30 Hz, 2 H) 7,37 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,81 - 7,90 (m, 2 H) 8,14 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,96 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,25 (s, 1 H).</p>

Ejemplo 234

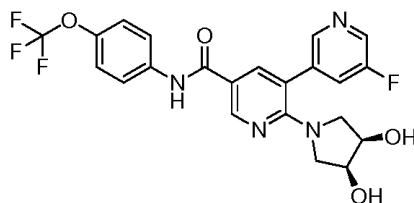
(R)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-5'-(trifluoro-metil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



Una mezcla de la (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**, 112 mg, 0,25 mmol), ácido 5-(trifluoro-metil)-piridin-3-il)-borónico (71,6 mg, 0,375 mmol) y Cs₂CO₃ (163 mg, 0,5 mmol) en dioxano desgasificado (3 ml) en un frasco para microondas (MW) se evacuó / purgó con argón. Se añadió PdCl₂(dppf)(CH₂Cl₂) (20,42 mg, 0,025 mmol) y el frasco se selló. Se añadió agua (0,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 3,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo que se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ / carbón, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 25 g, EtOAc). El paladio se removió utilizando un cartucho de PL-Tiol MP SPE (StratoSpheres^{MR}). El residuo se disolvió en EtOAc y se añadió n-heptano. La solución se concentró a presión reducida y la suspensión resultante se agitó y se filtró. El sólido se lavó con n-hexano y entonces se secó bajo un alto vacío (HV) a 45 °C, para proporcionar el producto del título como un polvo blanco amorfo. UPLC-EM (Condición 3), t_R = 1,09 min, m/z = 513,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,69 -1,78 (m, 1 H) 1,80 -1,89 (m, 1 H) 2,85 (d, J = 10,92 Hz, 1 H) 3,13 - 3,26 (m, 2 H) 3,27 - 3,40 (m, 1 H) 4,20 (s, 1 H) 4,88 (s, 1 H) 7,36 (d, J = 8,66 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,79 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 8,99 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

Ejemplo 235

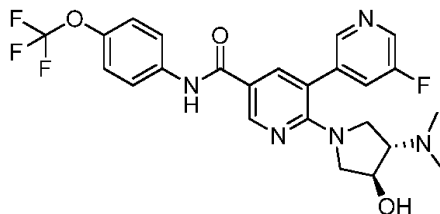
2-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 71**, utilizando 5-bromo-6-((3S,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 71,1**) y ácido 5-fluoro-piridin-3-il)-borónico, para proporcionar un sólido color café. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,92 min, m/z = 479,1 [M+H]⁺, m/z = 477,2 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,05 (dd, J = 10,88, 4,28 Hz, 2 H) 3,25 (dd, J = 10,64, 5,01 Hz, 2 H) 3,92 - 4,02 (m, 2 H) 4,90 (d, J = 3,79 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 8,44 Hz, 2 H) 7,80 - 7,84 (m, 1 H) 7,84 - 7,90 (m, 2 H) 8,08 (d, J = 2,32 Hz, 1 H) 8,47 - 8,53 (m, 1 H) 8,61 (d, J = 2,69 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 2,32 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

Ejemplo 236

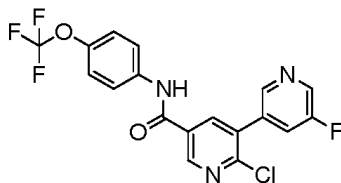
2-((3S,4S)-3-(dimetil-amino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



La 2-cloro-5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida (**Fase 236,1**, 60 mg, 0,137 mmol) y diisopropil-etilamina (DIPEA) (0,167 ml, 0,959 mmol) se añadieron a un frasco que contenía iPrOH (1 ml). Se añadió (3S,4S)-4-(dimetil-amino)-pirrolidin-3-ol (50 mg, 0,246 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante SFC de preparación (columna DEAP, del 15 % al 20 % en 6 min), para proporcionar el producto del título como una espuma color beige. HPLC (Condición 10) t_R = 5,93 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,81 min, m/z = 506,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,14 (s, 6 H) 2,52 -2,58 (m, 1 H) 2,88 (dd, J = 11,14, 5,28 Hz, 1 H) 3,21 (dd, J = 11,34, 5,86 Hz, 1 H) 3,28 (dd, J = 10,56, 5,86 Hz, 1 H) 3,44 (dd, J = 11,34, 7,00 Hz, 1 H) 4,07 (quinteto, J = 5,28 Hz, 1 H) 5,07 (d, J = 5,08 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 9,38 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,38 Hz, 3 H) 8,09 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,61 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

= 2,35 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

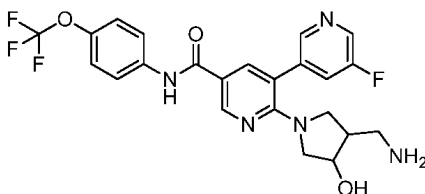
Fase 236,1 2-cloro-5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 223,1** utilizando 6-cloro-5-yodo-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida y pinacol-éster del ácido 3-fluoro-piridin-5-borónico. El producto crudo se disolvió en dicloro-metano (DCM) (20 ml) y se trató con n-hexano. El sólido resultante se filtró, se lavó con n-hexano y se secó, para proporcionar el producto del título como un sólido color beige. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,13$ min, $m/z = 412$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 237

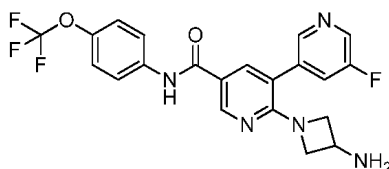
- 10 2-(3-(amino-metil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



- 15 La 4-Boc-amino-metil-1-N-Boc-pirrolidina (71,5 mg, 0,226 mmol) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (1 ml) y se trató con ácido trifluoro-acético (TFA) (0,095 ml, 1,233 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en iPrOH (1 ml). Se añadieron 2-cloro-5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida (**Fase 236,1**, 90 mg, 0,205 mmol) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,359 ml, 2,055 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a 80 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se trató con Na_2CO_3 acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo. El producto crudo que se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 14). El ácido trifluoro-acético (TFA) se removió utilizando un cartucho de PL- HCO_3 (StratoSpheres^{MR}), para proporcionar el producto del título como un sólido color beige. HPLC (Condición 10) $t_R = 5,617$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,79$ min, $m/z = 492,1$ $[M+H]^+$; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,01 -2,14 (m, 1 H) 2,51 -2,58 (m, 1 H) 2,72 (dd, J = 12,90, 6,30 Hz, 1 H) 2,83 (dd, J = 11,30, 4,30 Hz, 1 H) 3,11 - 3,24 (m, 2 H) 3,51 - 3,59 (m, 1 H) 3,95 (q, J = 5,08 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,85 (m, J = 9,40 Hz, 3 H) 8,10 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,61 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 8,78 (dd, J = 2,35, 1,17 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

Ejemplo 238

2-(3-aminoazetidín-1-il)-5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



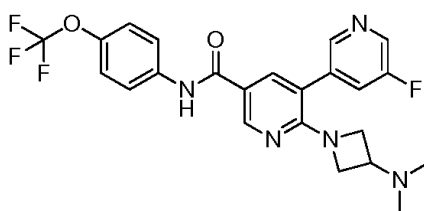
- 30 La 2-cloro-5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida (**Fase 236,1**, 70 mg, 0,160 mmol) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,070 ml, 0,4 mmol), se añadieron a un frasco con iPrOH (1 ml). Se añadió azetidín-3-il-carbamato de t-tercbutilo (70,2 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 5 horas. Se añadió azetidín-3-il-carbamato de t-tercbutilo (35 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas adicionales a 110 °C. La mezcla de reacción se trató con ácido cítrico al 10 % (10 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y con salmuera (10 ml, 2 veces), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, para proporcionar el producto crudo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 4 g, dicloro-metano (DCM) / EtOH, de 99:1 a 9:1). El intermediario resultante (33 mg, 0,054 mmol) se disolvió en dicloro-metano (DCM) (1 ml). Se añadió ácido

trifluoro-acético (TFA) (0,167 ml, 2,170 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con Na₂CO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con dicloro-metano (DCM). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un producto crudo que se purificó mediante HPLC de preparación.

5 Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se trataron con 100 mg de Na₂CO₃ y, se removió el MeCN. El residuo acuoso se extrajo con dicloro-metano (DCM) (10 ml, 3 veces) y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, para proporcionar el producto del título como una espuma blanca. HPLC (Condición 10) t_R = 5,77 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,81 min, m/z = 448,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,36 (dd, J = 8,60, 5,47 Hz, 2 H) 3,56 - 3,68 (m, 1 H) 3,84 (t, J = 7,82 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,85 (m, J = 9,40 Hz, 3 H) 8,06 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,62 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

Ejemplo 239

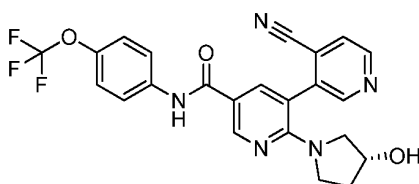
2-(3-(dimetil-amino)-azetidín-1-il)-5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



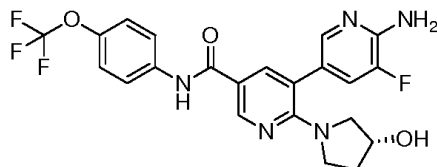
15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 236**, utilizando 2-cloro-5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida (**Fase 236,1**) y N,N-dimetil-azetidín-3-amina. El producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 14). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con Na₂CO₃ acuoso saturado y se removió el MeCN. La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, para proporcionar el producto del título como cristales blancos. HPLC (Condición 10) t_R = 6,01 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,82 min, m/z = 476,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,99 (s, 6 H) 2,95 - 3,04 (m, 1 H) 3,53 (dd, J = 9,19, 5,28 Hz, 2 H) 3,69 - 3,77 (m, 2 H) 7,36 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,87 (d, J = 8,99 Hz, 3 H) 8,08 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,54 - 8,57 (m, 1 H) 8,63 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,23 (s, 1 H).

Ejemplo 240

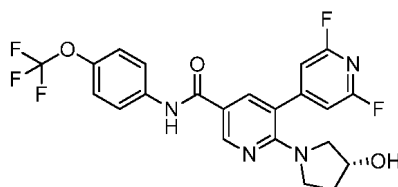
(R)-4'-ciano-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



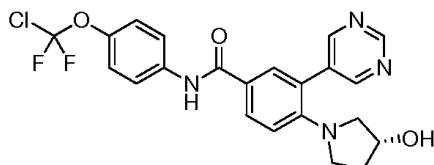
La (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**, 100 mg, 0,224 mmol) se disolvió en N,N-dimetil-formamida (DMF) (1,5 ml). Se añadieron pinacol-éster del ácido 4-ciano-piridin-3-borónico (77 mg, 0,336 mmol), K₂CO₃ (0,224 ml, 0,448 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (12,95 mg, 0,011 mmol) a temperatura ambiente. El frasco se evacuó / purgó con argón y se selló. La solución color amarillo claro se agitó a 130 °C durante 4 horas. La solución de la reacción amarilla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (30 ml, 3 veces). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 24 g, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), 95:5). Las fracciones que contenían al producto se evaporaron a sequedad a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (MeOH) caliente (2 ml). La solución amarilla se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y entonces se filtró. El sólido se lavó con metanol (MeOH) (1 ml) y se secó, para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 10) t_R = 5,91 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,95 min, m/z = 470 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,65 - 1,97 (m, 2 H) 2,84 (d, J = 10,95 Hz, 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 1 H) 3,19 - 3,30 (m, 1 H) 3,32 - 3,45 (m, 1 H) 4,21 (s, a, 1 H) 4,82 - 5,00 (m, 1 H) 7,36 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,94 - 8,05 (m, 1 H) 8,12 (d, J = 6,26 Hz, 1 H) 8,80 - 8,90 (m, 2 H) 9,03 (s, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

Ejemplo 241(R)-6'-amino-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida

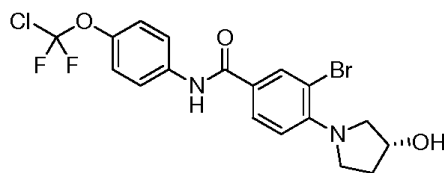
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 169** utilizando (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina, para proporcionar un polvo blanco amorfo. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,37$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,91$ min, $m/z = 478,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 -1,89 (m, 2 H) 2,94 (d, J = 11,34 Hz, 1 H) 3,18 - 3,28 (m, 2 H) 3,34 - 3,47 (m, 1 H) 4,19 (s. a, 1 H) 4,83 (d, J = 3,13 Hz, 1 H) 6,32 (s, 2 H) 7,32 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,40 (d, J = 11,73 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,83 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,93 (m, J = 2,30, 1,20 Hz, 1 H) 8,64 - 8,72 (m, 1 H) 10,11 (s, 1 H).

Ejemplo 242(R)-2',6'-difluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,4'-bipiridin]-5-carboxamida

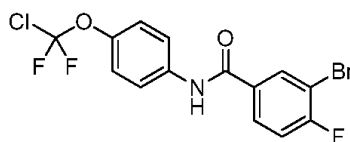
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 169** utilizando la (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 35,1**) y ácido 2,6-difluoro-piridin-4-il-borónico, para proporcionar un polvo blanco amorfo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,67$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,10$ min, $m/z = 481,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,70 -1,80 (m, 1 H) 1,87 (m, J = 9,00 Hz, 1 H) 2,86 (d, J = 11,34 Hz, 1 H) 3,18 - 3,29 (m, 2 H) 3,47 (m, J = 7,00 Hz, 1 H) 4,22 (s. a, 1 H) 4,87 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,23 (s, 2 H) 7,34 (d, J = 9,38 Hz, 2 H) 7,78 - 7,89 (m, 2 H) 8,13 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

Ejemplo 243(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(pirimidin-5-il)-benzamida

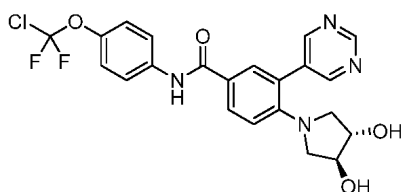
La (R)-3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-benzamida (**Fase 243,1**, 80 mg, 0,173 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (42,9 mg, 0,347 mmol), Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (12,16 mg, 0,017 mmol) y Na $_2$ CO $_3$ (73,5 mg, 0,693 mmol) se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (735 μ l), agua (210 μ l) y EtOH (105 μ l). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 $^{\circ}$ C durante 15 min, se diluyó con dicloro-metano (DCM) (2 ml) y se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,43 mmol/g, 72,2 mg, 0,104 mmol). La mezcla de reacción se centrifugó, el sobrenadante se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 12 g, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH) + NH $_4$ OH al 1 %, del 1 % al 10 % de metanol (MeOH) + NH $_4$ OH al 1 %). El producto se purificó adicionalmente mediante SFC de preparación (columna DEAP, isocrática al 6 % en 6 min), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,01$ min, $m/z = 461,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 459,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 -1,81 (m, 1 H) 1,82 -1,94 (m, 1 H) 2,68 (d, J = 9,66 Hz, 1 H) 2,98 - 3,10 (m, 2 H) 3,18 - 3,27 (m, 1 H) 4,17 - 4,26 (m, 1 H) 4,89 (d, J = 3,55 Hz, 1 H) 6,99 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 9,17 Hz, 2 H) 7,82 - 7,90 (m, 3 H) 7,95 (dd, J = 8,80, 2,20 Hz, 1 H) 8,87 (s, 2 H) 9,17 (s, 1 H) 10,12 (s, 1 H).

Fase 243,1 (R)-3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-benzamida

Una mezcla de 3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-fluoro-benzamida (1 g, 2,53 mmol), (R)-pirrolidin-3-ol (0,331 g, 3,80 mmol) en trietilamina (0,706 ml, 5,07 mmol) y dimetilsulfóxido (DMSO) (2,53 ml), se agitó a 90 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se trató con HCl 0,5M (50 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con HCl 0,5 M, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 40 g, ciclohexano / EtOAc, del 1 % al 4,5 % de EtOAc). El residuo se suspendió en ciclohexano. El sólido se filtró y se secó, para proporcionar el producto del título como un sólido blanco amorfo. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,15 min, m/z = 462,9 [M+H]⁺, m/z = 460,9 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,81 -1,90 (m, 1 H) 1,92 -2,03 (m, 1 H) 3,27 (dd, J = 10,39, 1,10 Hz, 1 H) 3,36 - 3,44 (m, 1 H) 3,62 - 3,71 (m, 1 H) 3,81 (dd, J = 10,45, 4,71 Hz, 1 H) 4,32 - 4,40 (m, 1 H) 4,99 (d, J = 3,42 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,82 - 7,91 (m, 3 H) 8,14 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,21 (s, 1 H).

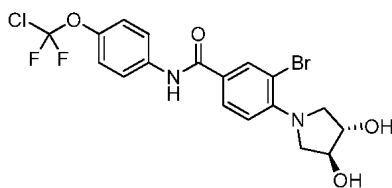
Fase 243,2 3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-fluoro-benzamida

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 1,2** utilizando ácido 3-bromo-4-fluoro-benzoico y 4-(cloro-difluoro-metoxi)-anilina, para proporcionar un sólido grisáceo. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,25 min, m/z = 394,0 [M+H]⁺, m/z = 391,9 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,37 (d, J = 9,17 Hz, 2 H) 7,57 (t, J = 8,68 Hz, 1 H) 7,84 - 7,91 (m, 2 H) 8,03 (ddd, J = 8,62, 4,83, 2,32 Hz, 1 H) 8,32 (dd, J = 6,60, 2,20 Hz, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

Ejemplo 244N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(pirimidin-5-il)-benzamida

La 3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-benzamida (**Fase 244,1**, 80 mg, 0,167 mmol), ácido pirimidin-5-il-borónico (41,5 mg, 0,335 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11,76 mg, 0,017 mmol) y Na₂CO₃ (71,0 mg, 0,670 mmol), se añadieron a un frasco para horno de microondas y se trataron con una mezcla de DME (710 µl), agua (203 µl) y EtOH (101 µl). El frasco se selló, se evacuó/purgó con argón y se sometió a irradiación por horno de microondas a 125 °C durante 10 min, se diluyó con metanol (MeOH) (1 ml) y dicloro-metano (DCM) (2 ml) y se trató con Si-Tiol (Silicycle, 1,44 mmol/g, 69,8 mg, 0,1 mmol). El disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 12 g, dicloro-metano (DCM) / (MeOH-NH₄OH al 1 %), del 2 % al 12 % (MeOH-NH₄OH al 1 %). El producto se purificó adicionalmente mediante SFC de preparación (columna DEAP, del 25 % al 30 % en 10 min), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,90 min, m/z = 476,9 [M+H]⁺, m/z = 521,0 [M+ ácido fórmico-H]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,75 (d, J = 10,39 Hz, 2 H) 3,27 (dd, J = 10,33, 3,61 Hz, 2 H) 3,88 (s, a, 2 H) 5,09 (d, J = 3,18 Hz, 2 H) 6,97 (d, J = 8,93 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,82 - 7,90 (m, 3 H) 7,94 (dd, J = 8,80, 2,20 Hz, 1 H) 8,86 (s, 2 H) 9,17 (s, 1 H) 10,11 (s, 1 H).

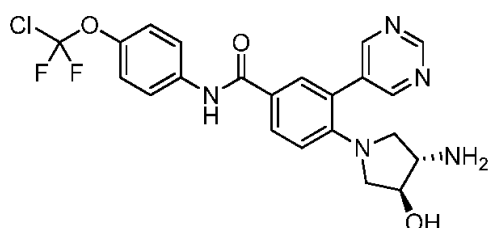
Fase 244,1 3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-benzamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 243,1** (20 horas a 90 °C + 3 horas a 105 °C), utilizando la 3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-fluoro-benzamida y (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol, para proporcionar un sólido amorfo blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,01$ min, $m/z = 476,8$ $[M+H]^+$.

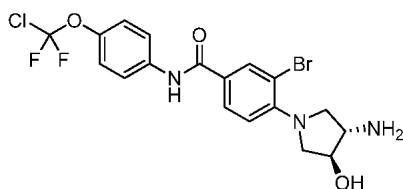
5 Ejemplo 245

4-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-3-(pirimidin-5-il)-benzamida



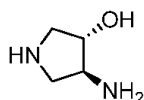
La 4-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 245,1**, 60 mg, 0,121 mmol), ácido 5-pirimidin-borónico (22,46 mg, 0,181 mmol) y Na_2CO_3 acuoso (0,181 ml, 0,362 mmol), se añadieron a un frasco que contenía DME (1,5 ml), bajo una atmósfera de argón. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ (5,92 mili-g, 7,25 μmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas, entonces se filtró a través de Hyflo® y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 14). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se trataron con Na_2CO_3 acuoso saturado y se removió el MeCN. El residuo acuoso se extrajo con dicloro-metano (DCM) y los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo que se suspendió en dicloro-metano (DCM) / n-hexano. El sólido obtenido se filtró y se lavó con n-hexano, entonces se purificó mediante cromatografía de fluidos súper-críticos (SFC). El residuo se diluyó con Na_2CO_3 acuoso saturado (20 ml) y dicloro-metano (DCM) (20 ml). La fase acuosa se extrajo con dicloro-metano (DCM) (10 ml, 2 veces) y con EtOAc (10 ml, 3 veces). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida, para proporcionar el producto del título como un sólido color beige. HPLC (Condición 10) $t_R = 5,77$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,79$ min, $m/z = 476,1/478,2$ $[M+H]^+$; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,65 -2,73 (m, 2 H) 3,09 - 3,15 (m, 1 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 3,71 - 3,79 (m, 1 H) 5,00 (d, J = 3,50 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 8,99 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,20 Hz, 2 H) 7,83 - 7,90 (m, 3 H) 7,94 (dd, J = 8,60, 2,30 Hz, 1 H) 8,86 (d, J = 0,78 Hz, 2 H) 9,17 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H).

25 **Fase 245,1** 4-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-benzamida



La 3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-fluoro-benzamida (240 mg, 0,596 mmol) y trietilamina (0,332 ml, 2,384 mmol), se añadieron a un frasco que contenía dimetilsulfóxido (DMSO) (0,5 ml). Se añadió diclorhidrato de (3S,4S)-4-amino-pirrolidin-3-ol (**Fase 245,2**, 128 mg, 0,715 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 40 horas. La mezcla de reacción se trató con Na_2CO_3 acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (a desde el 100 % de EtOAc hasta EtOAc/EtOH/ NH_3 acuoso, 90:9:1), para proporcionar el producto del título como un sólido color beige. HPLC (Condición 10) $t_R = 6,08$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,82$ min, $m/z = 476,1/478,1$ $[M+H]^+$.

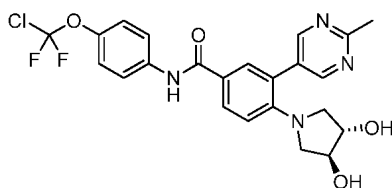
Fase 245,2 Diclorhidrato de (3S,4S)-4-amino-pirrolidin-3-ol



5 El (3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de tercbutilo (0,3 g, 1,439 mmol) en HCl 1,25 M en EtOH (11,51 ml, 14,39 mmol), se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La suspensión blanca se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se suspendió en metanol (MeOH) (10 ml) y se evaporó nuevamente para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 246

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-benzamida

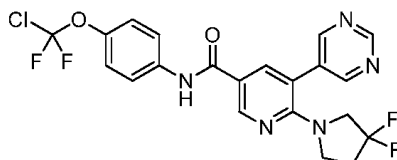


10 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 244** (solamente purificación mediante SFC), utilizando la 3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-benzamida (**Fase 244,1**) y ácido 2-metil-pirimidin-5-il-borónico, para proporcionar un sólido color café. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,91$ min, $m/z = 491,1$ [M+H]⁺, $m/z = 535,1$ [M+ ácido fórmico-H]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 2,75 (d, J = 10,39 Hz, 2 H) 3,27 (dd, J = 10,33, 3,73 Hz, 2 H) 3,88 (s, a, 2 H) 5,07 (d, J = 3,30 Hz, 2 H) 6,94 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,82 (d, J = 2,32 Hz, 1 H) 7,84 - 7,90 (m, 2 H) 7,92 (dd, J = 8,80, 2,32 Hz, 1 H) 8,72 (s, 2 H) 10,09 (s, 1 H).

15

Ejemplo 247

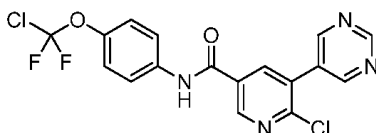
N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



20 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 224**, utilizando la 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida (**Fase 247,1**) y clorhidrato de 3,3-difluoro-pirrolidina (no hubo extracción con ácido cítrico). Después de la purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, el residuo se suspendió en iPr₂O (10 ml) y se agitó durante 30 min. Los cristales se filtraron, se lavaron con iPr₂O (10 ml) y se secaron, para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 10) $t_R = 7,198$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,12$ min, $m/z = 482$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,39 (septeto, J = 7,14 Hz, 2 H) 3,37 (t, J = 7,23 Hz, 2 H) 3,62 (t, J = 12,90 Hz, 2 H) 7,36 (d, J = 8,21 Hz, 2 H) 7,87 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 8,94 (s, 2 H) 9,23 (s, 1 H) 10,28 (s, 1 H).

25

Fase 247,1 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida

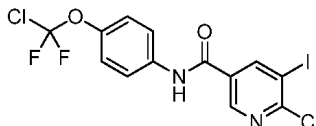


30 La 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-yodo-nicotinamida (**Fase 247,2**, 8 g, 17,43 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (4,55 g, 34,9 mmol), PdCl₂(dppf) (0,638 g, 0,871 mmol), Na₂CO₃ (26,1 ml de 2 M, 52,3 mmol) y DME (110 ml), se añadieron a un frasco, el cual se selló, se evacuó/purgó con argón y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 750 g, EtOAc / n-hexano, 1:1) y se recristalizó a partir de EtOAc / iPr₂O, para dar el producto del título como un sólido color rosado. HPLC (Condición 10) $t_R = 6,77$ min, UPLC-EM (Condición 3) t_R

35

= 1,05 min, m/z = 409,0/411,0 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,59 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,07 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,75 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 8,18 - 8,24 (m, 1 H) 8,28 (s, 2 H) 8,50 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H).

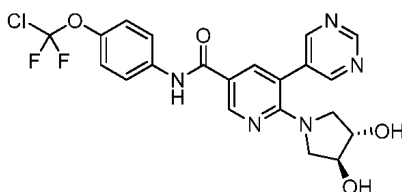
Fase 247,2 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-yodo-nicotinamida



- 5 Se suspendió ácido 6-cloro-5-yodo-3-piridin-carboxílico (18 g, 62,2 mmol) en tolueno (125 ml). Se añadieron N,N-dimetil-formamida (DMF) (1,446 ml, 18,67 mmol) y SOCl₂ (13,63 ml, 187 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente, entonces el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo que se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (125 ml) y se enfrió a -15 °C. Se añadió di-isopropil-etilamina (DIPEA) (21,74 ml, 124 mmol), a -15 °C y la mezcla fría se trató por goteo con una solución de 4-(cloro-difluoro-metoxi)-anilina en tetrahidrofurano (THF) (125 ml) durante 12 min. La suspensión fina color naranja resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en terbutil-metil-éter (TBME) (500 ml) y se lavó en secuencia con HCl 1N (150 ml, 2 veces), una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 ml, 2 veces) y salmuera (150 ml, 2 veces). Las fases acuosas se extrajeron con terbutil-metil-éter (TBME) (400 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta que se inició la cristalización (alrededor de 100 ml). Entonces se añadió n-heptano (800 ml) con agitación y la suspensión color amarillo claro se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El producto cristalino se filtró, se lavó con n-heptano (200 ml) y se secó, para proporcionar el producto del título como un sólido color beige. CL-EM (Condición 3) t_R 1,25 min, 459,0/460,7/462,1 [M+H]⁺.

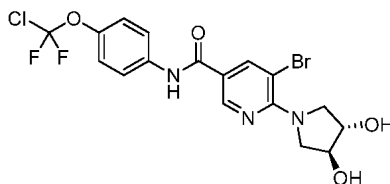
Ejemplo 248

- 20 N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida

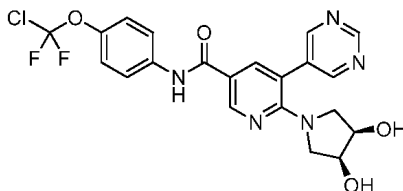


- 25 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 244**, utilizando la 3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-benzamida (**Fase 244,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico, para proporcionar un sólido grisáceo. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,87 min, m/z = 478,0 [M+H]⁺, m/z = 476,0 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,95 (d, J = 11,49 Hz, 2 H) 3,42 (dd, J = 11,43, 3,36 Hz, 2 H) 3,88 (s, a, 2 H) 5,09 (d, J = 3,30 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,82 - 7,91 (m, 2 H) 8,11 (d, J = 2,32 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,32 Hz, 1 H) 8,89 (s, 2 H) 9,21 (s, 1 H) 10,20 (s, 1 H).

Fase 248,1 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida

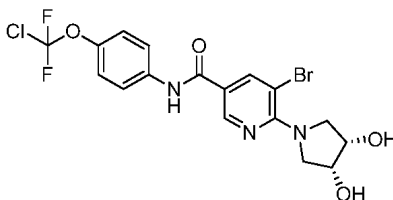


- 30 Una suspensión de la 5-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 169,2**, 1 g, 2,427 mmol) y (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol (0,3 g, 2,91 mmol), en una mezcla de di-isopropil-etilamina (DIPEA) (1,272 ml, 7,28 mmol), e iPrOH (3,24 ml), se sometió a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con HCl 0,5M (40 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo que se suspendió en una mezcla de ciclohexano-EtOAc. El sólido resultante se filtró, se lavó con ciclohexano y se secó, para proporcionar el producto del título como un sólido grisáceo. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,98 min, m/z = 477,9 [M+H]⁺, m/z = 475,8 [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,55 (d, J = 11,13 Hz, 2 H) 3,91 - 4,09 (m, 4 H) 5,18 (d, J = 2,81 Hz, 2 H) 7,34 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,80 - 7,93 (m, 2 H) 8,34 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,67 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,24 (s, 1 H).

Ejemplo 249N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida

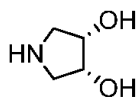
5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 244**, utilizando la 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 249,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico, para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,87$ min, $m/z = 478,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 476,1$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,05 (dd, $J = 11,00, 4,40$ Hz, 2 H) 3,26 (dd, $J = 10,64, 5,26$ Hz, 2 H) 3,94 - 4,02 (m, 2 H) 4,88 (d, $J = 4,65$ Hz, 2 H) 7,34 (d, $J = 9,05$ Hz, 2 H) 7,81 - 7,90 (m, 2 H) 8,10 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

10 **Fase 249,1** 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



15 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 71,1**, utilizando la 5-bromo-6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 169,2**) y cis-pirrolidin-3,4-diol (**Fase 249,2**). Después de la purificación mediante cromatografía por evaporación instantánea sobre gel de sílice, el residuo oleaginoso se absorbió en una mezcla de tolueno / metanol (MeOH), entonces se evaporó a sequedad a presión reducida y se secó, para proporcionar el producto del título como un sólido blanco amorfo. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,0$ min, $m/z = 477,8-479,9$ $[M+H]^+$, $m/z = 475,8-477,9$ $[M-H]^-$.

Fase 249,2 cis-pirrolidin-3,4-diol

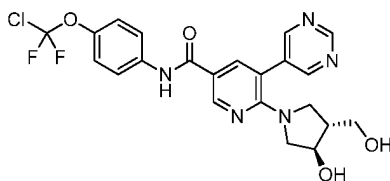


20 A una solución de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (5 g, 22,14 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (33 ml) y agua (8,3 ml), se le agregaron N-óxido de N-metil-morfolina (2,85 g, 24,36 mmol) y tetróxido de osmio, solución al 2,5 % en peso en 2-metil-2-propanol (3,34 ml, 0,266 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con EtOAc (100 ml), se lavó con Na_2SO_3 acuoso (1 g en 30 ml de agua), $NaHCO_3$ acuoso y salmuera. Las fases acuosas combinadas se retro-extrajeron con EtOAc (30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a sequedad a presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice Biotage SNAP, 100 g, dicloro-metano (DCM) / MeOH, del 2 % al 7 % de metanol (MeOH)). A una solución del producto anterior (2,373 g, 10 mmol) en metanol (MeOH) (50 ml), se le agregó NP Pd(0)EnCat^{MR} 30, 0,4 mmol de Pd/g (1,5 g, 0,6 mmol). El frasco se evacuó / purgó con argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, para proporcionar el producto del título como un aceite color rojo oscuro, el cual se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación. $ES_{1+/-}(120-1200) : m/z = 104,1$ $[M+H]^+$.

25

30

Ejemplo 250N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(trans-3-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida

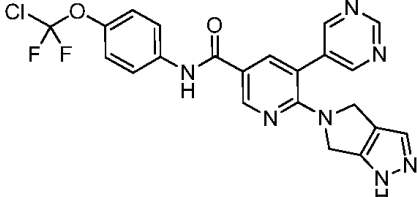
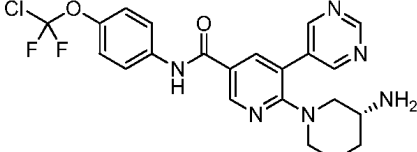
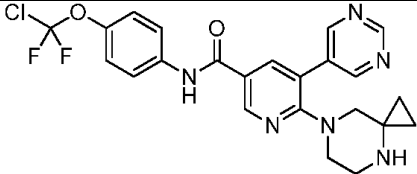
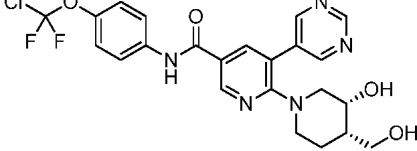
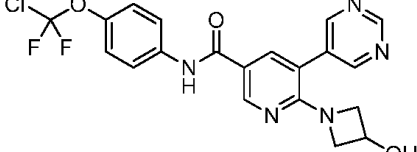
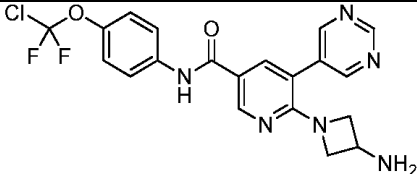
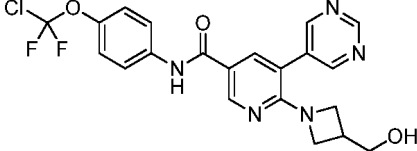


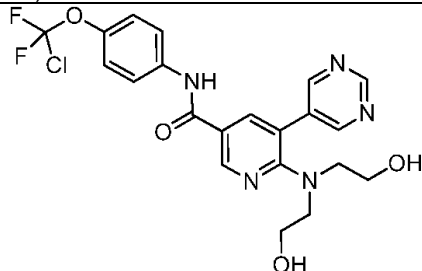
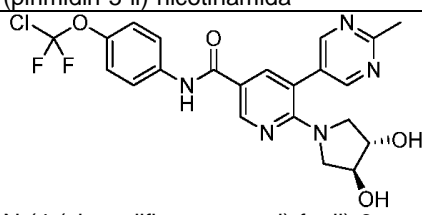
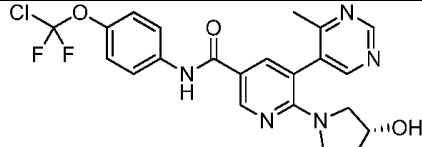
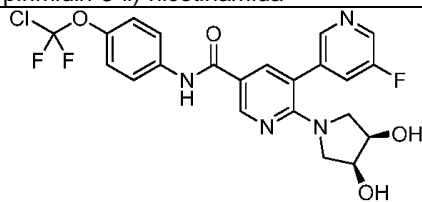
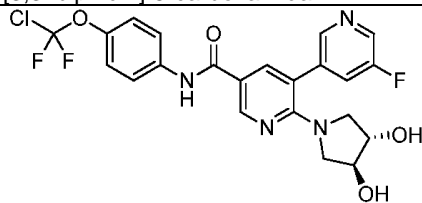
Una suspensión de 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida (**Fase 247,1**, 80 mg, 0,195 mmol), clorhidrato de trans-4-(hidroxi-metil)-pirrolidin-3-ol (+/-) (80 mg, 0,521 mmol), en una mezcla de diisopropil-etilamina (DIPEA) (136 μ l, 0,778 mmol), e iPrOH (389 μ l), se sometió a irradiación por horno de microondas a 140 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se trató con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un producto crudo que se purificó mediante SFC de preparación (columna DEAP, del 22 % al 27 % en 10 min), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,86 min, m/z = 492,1 [M+H]⁺, m/z = 536,2 [M+ ácido fórmico-H]; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,04 -2,14 (m, 1 H) 2,89 (dd, J = 11,13, 3,91 Hz, 1 H) 3,10 (dd, J = 11,13, 5,26 Hz, 1 H) 3,20 - 3,29 (m, 2 H) 3,34 - 3,48 (m, 2 H) 3,92 - 4,01 (m, 1 H) 4,63 (t, J = 5,26 Hz, 1 H) 4,98 (d, J = 4,40 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,81 - 7,90 (m, 2 H) 8,10 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 2,32 Hz, 1 H) 8,90 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

Ejemplos 251 - 265

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo** utilizando la **Fase** indicada.

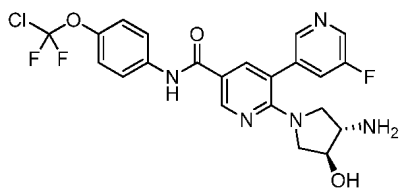
Ej.	Estructura/Nombre	Ejemplo / Analítica de Fase y material de partida
251	 N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3S,4S)-3-(dimetil-amino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida	225 / 247,1 y (3S,4S)-4-(dimetil-amino)-pirrolidin-3-ol HPLC (Condición 10) t_R = 5,75 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,77 min, m/z = 505,1/507,0 [M+H] ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, a, 6 H) 2,50 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 2,86 (dd, J = 10,75, 5,28 Hz, 1 H) 3,15 - 3,31 (m, 2 H) 3,38 - 3,56 (m, 1 H) 4,10 (s, a, 1 H) 7,35 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 9,38 Hz, 2 H) 8,08 - 8,17 (m, 1 H) 8,80 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,90 (s, 2 H) 9,21 (s, 1 H) 10,20 (s, 1 H).
252	 6-(1-amino-3-azabicyclo-[3,1,0]-hexan-3-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida	226 / 247,1 y 3-azabicyclo-[3,1,0]-hexan-1-il-carbamato de tercbutilo HPLC (Condición 4) t_R = 4,34 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,78 min, m/z = 473,1 [M+H] ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,31 (t, J = 4,50 Hz, 1 H) 0,77 (dd, J = 8,21, 4,69 Hz, 1 H) 1,27 - 1,40 (m, 1 H) 3,10 (d, J = 10,17 Hz, 1 H) 3,32 - 3,51 (m, 5 H) 7,32 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,83 (d, J = 9,38 Hz, 2 H) 8,05 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,89 (d, J = 0,78 Hz, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,18 (s, 1 H).
253	 6-((1R,5S,6s)-6-amino-3-azabicyclo-[3,1,0]-hexan-3-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida	226 / 247,1 y (1R,5S,6s)-3-azabicyclo-[3,1,0]-hexan-6-il-carbamato de tercbutilo HPLC (Condición 4) t_R = 4,45 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,77 min, m/z = 473 [M+H] ⁺ ; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,40 (s, a, 2 H) 1,84 (s, 2 H) 3,16 - 3,25 (m, 2 H) 3,28 - 3,40 (m, 3 H) 7,32 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,77 - 7,86 (m, 2 H) 8,02 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,86 (s, 2 H) 9,19 (s, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ej.	Estructura/Nombre	Ejemplo / Analítica de Fase y material de partida
254	 <p>N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-6-(pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-il)-nicotinamida</p>	<p>225 / 247,1 y 1,4,5,6-tetrahidro-pirrolo-[3,4-c]-pirazol HPLC (Condición 10) $t_R = 6,10$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,96$ min, $m/z = 484$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,30 (s, 2H) 4,33 (s, 2H) 7,33 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,48 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 8,07 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,86 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,97 (s, 2 H) 9,24 (s, 1 H) 10,22 (s, 1 H) 12,65 (s, a, 1 H).</p>
255	 <p>(R)-6-(3-amino-piperidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida</p>	<p>226 / 247,1 y R-3-(Boc-amino)-piperidina HPLC (Condición 10) $t_R = 5,86$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,79$ min, $m/z = 475,1/477,1$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 -1,16 (m, 1 H) 1,27 -1,48 (m, 2 H) 1,49 -1,59 (m, 1 H) 1,74 -1,85 (m, 1 H) 2,40 -2,51 (m, 2 H) 2,54 -2,64 (m, 1 H) 2,64 -2,74 (m, 1 H) 3,39 - 3,57 (m, 2 H) 7,36 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 9,38 Hz, 2 H) 8,18 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,80 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 9,07 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H).</p>
256	 <p>N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-6-(4,7-diazaespiro-[2,5]-octan-7-il)-nicotinamida</p>	<p>226 / 247,1 y 4,7-diazaespiro-[2,5]-octan-4-carboxilato de tercbutilo HPLC (Condición 4) $t_R = 4,37$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,80$ min, $m/z = 487,1$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,20 - 0,28 (m, 2 H) 0,32 - 0,41 (m, 2 H) 2,25 -2,42 (m, 1 H) 2,60 -2,69 (m, 2 H) 2,99 (s, 2 H) 3,04 - 3,09 (m, 2 H) 7,34 (d, J = 8,21 Hz, 2 H) 7,79 - 7,89 (m, 2 H) 8,17 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,74 - 8,82 (m, 1 H) 9,01 -9,09 (m, 2 H) 9,19 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H).</p>
257	 <p>N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(trans-3-hidroxi-4-(hidroxi-metil)-piperidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida</p>	<p>250 / 247,1 y trans-4-(hidroxi-metil)-piperidin-3-ol UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,90$ min, $m/z = 505,9$ [M+H]⁺, $m/z = 503,9$ [M-H]⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 -1,27 (m, 1 H) 1,41 -1,52 (m, 1 H) 1,52 -1,61 (m, 1 H) 2,71 -2,80 (m, 1 H) 2,91 (d, J = 11,86 Hz, 1 H) 3,21 - 3,29 (m, 1 H) 3,42 (m, J = 5,56, 3,85 Hz, 1 H) 3,54 - 3,69 (m, 2 H) 3,78 (s, a, 1 H) 4,35 (t, J = 5,26 Hz, 1 H) 4,45 (d, J = 3,91 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 8,17 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 2,45 Hz, 1 H) 9,10 (s, 2 H) 9,19 (s, 1 H) 10,30 (s, 1 H).</p>
258	 <p>N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-azetidina-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida</p>	<p>224 / 247,1 y clorhidrato de 3-hidroxi-azetidina HPLC (Condición 10) $t_R = 5,61$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,90$, $m/z = 448$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,50 (dd, J = 9,38, 4,30 Hz, 2 H) 3,85 - 3,97 (m, 2 H) 4,35 - 4,44 (m, 1 H) 5,59 (d, J = 6,26 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,84 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 8,10 (dd, J = 2,35, 0,78 Hz, 1 H) 8,80 (dd, J = 2,15, 0,98 Hz, 1 H) 8,92 (d, J = 0,78 Hz, 2 H) 9,23 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 10,23 (s, 1 H).</p>
259	 <p>6-(3-aminoazetidina-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida</p>	<p>226 / 247,1 y azetidina-3-il-carbamato de tercbutilo HPLC (Condición 10) $t_R = 5,64$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,76$ min, $m/z = 447,0/449,0$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,37 (dd, J = 8,99, 5,47 Hz, 2 H) 3,57 - 3,67 (m, 1 H) 3,85 (t, J = 8,02 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,86 (m, J = 9,00 Hz, 2 H) 8,08 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,91 (s, 2 H) 9,22 (s, 1 H) 10,20 (s, 1 H).</p>
260	 <p>N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-azetidina-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida</p>	<p>224 / 247,1 y clorhidrato de 3-azetidina-metanol (MeOH) HPLC (Condición 10) $t_R = 5,54$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,91$ min, $m/z = 462,1$ [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,56 -2,70 (m, 1 H) 3,40 - 3,55 (m, 4 H) 3,74 (t, J = 8,41 Hz, 2 H) 4,71 (t, J = 5,28 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,81 - 7,90 (m, 2 H) 8,08 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,79 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,92 (s, 2 H) 9,22 (s, 1 H) 10,21 (s, 1 H).</p>

Ej.	Estructura/Nombre	Ejemplo / Analítica de Fase y material de partida
	(hidroxi-metil)-azetidín-1-il)-5-(pirimidín-5-il)-nicotinamida	
261	 <p>6-(bis-(2-hidroxi-etil)-amino)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidín-5-il)-nicotinamida</p>	224 / 247,1 y dietanolamina HPLC (Condición 10) $t_R = 5,52$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,76$ min, $m/z = 480$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,64 (t, J = 5,67 Hz, 2 H) 2,96 (t, J = 5,67 Hz, 2 H) 3,44 (q, J = 5,47 Hz, 2 H) 4,51 (t, J = 5,47 Hz, 2 H) 7,39 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,85 - 7,93 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,87 8,50 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,84 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 9,18 (s, 2 H) 9,22 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H).
262	 <p>N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidín-1-il)-5-(2-metil-pirimidín-5-il)-nicotinamida</p>	244 / 248,1 y ácido 2-metil-pirimidín-5-il-borónico UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,87$ min, $m/z = 492,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 536,1$ $[M+ \text{ácido fórmico-H}]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 2,96 (d, J = 11,49 Hz, 2 H) 3,42 (dd, J = 11,49, 3,42 Hz, 2 H) 3,88 (s, a, 2 H) 5,08 (d, J = 3,18 Hz, 2 H) 7,35 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 8,06 (d, J = 2,32 Hz, 1 H) 8,75 (s, 2 H) 8,77 (d, J = 2,32 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H).
263	 <p>(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidín-1-il)-5-(4-metil-pirimidín-5-il)-nicotinamida</p>	282 / 171,1 y 297,1 UPLC-EM (Condición 3), $t_R = 0,94$ min, $m/z = 476,1/478,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 -1,92 (m, 2 H) 2,18 - 2,38 (m, 3 H) 2,75 - 3,35 (m, 4 H) 4,13 - 4,24 (m, 1 H) 4,83 - 4,96 (m, 1 H) 7,34 (d, J = 8,47 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 8,85 Hz, 2 H) 7,97 - 8,04 (m, 1 H) 8,64 - 8,85 (m, 2 H) 9,08 (s, 1 H) 10,11 -10,20 (m, 1 H).
264	 <p>N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-2-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidín-1-il)-5'-fluoro-[3,3'-bipiridín]-5-carboxamida</p>	244 / 249,1 y ácido 5-fluoro-piridín-3-il-borónico (purificación mediante SFC de preparación) UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,96$ min, $m/z = 495,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 539,1$ $[M+ \text{ácido fórmico-H}]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,05 (dd, J = 10,88, 4,28 Hz, 2 H) 3,25 (dd, J = 10,76, 5,38 Hz, 2 H) 3,97 (s, a, 2 H) 4,87 (s, 2 H) 7,34 (d, J = 9,29 Hz, 2 H) 7,79 - 7,84 (m, 1 H) 7,84 - 7,89 (m, 2 H) 8,08 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 8,50 (t, 1 H) 8,61 (d, J = 2,69 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,20 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H).
265	 <p>N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-2-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidín-1-il)-5'-fluoro-[3,3'-bipiridín]-5-carboxamida</p>	244 / 248,1 y ácido 5-fluoro-piridín-3-il-borónico UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,96$ min, $m/z = 495,0$ $[M+H]^+$, $m/z = 492,9$ $[M-H]^-$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,95 (d, J = 11,62 Hz, 2 H) 3,42 (dd, J = 11,43, 3,24 Hz, 2 H) 3,87 (s, a, 2 H) 5,08 (d, J = 2,45 Hz, 2 H) 7,34 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 7,79 - 7,92 (m, 3 H) 8,09 (d, J = 2,32 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,61 (d, J = 2,69 Hz, 1 H) 8,78 (d, J = 2,32 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

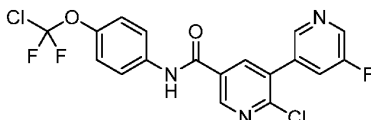
Ejemplo 266

2-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidín-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-fluoro-[3,3'-bipiridín]-5-carboxamida



- La 2-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida (**Fase 266,1**, 70 mg, 0,160 mmol) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,196 ml, 1,121 mmol), se añadieron a un frasco que contenía iPrOH (2 ml). Se añadió (3S,4S)-4-amino-pirrolidin-3-ol (30 mg, 0,168 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 44 horas. La mezcla de reacción se trató con Na₂CO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, 4 g, dicloro-metano (DCM) / MeOH, de 95:5 a 8:2), para proporcionar el producto del título como un sólido color beige. HPLC (Condición 10) t_R = 5,83 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,81 min, m/z = 494,2/496,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,91 (dd, J = 11,53, 2,93 Hz, 1 H) 3,22 - 3,28 (m, 1 H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 3,59 - 3,66 (m, 1 H) 4,02 - 4,08 (m, 1 H) 5,48 (d, J = 3,91 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,87 (m, J = 9,00 Hz, 3 H) 8,13 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,64 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 8,79 - 8,83 (m, 1 H) 10,22 (s, 1 H).

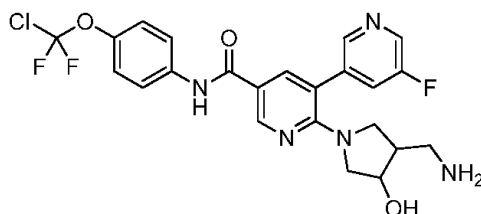
Fase 266,1 2-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



- El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 247,1**, utilizando la 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-yodo-nicotinamida (**Fase 247,2**) y pinacol-éster del ácido 3-fluoro-piridin-5-borónico (80 °C en lugar de 90 °C), para proporcionar un sólido blanco. UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,17 min, m/z = 428,0/429,9 [M+H]⁺.

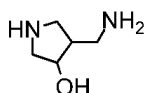
Ejemplo 267

- 2-(3-(amino-metil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



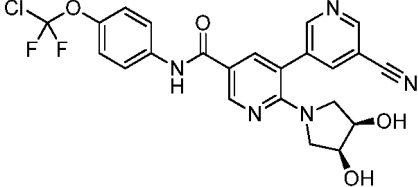
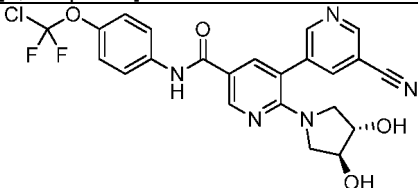
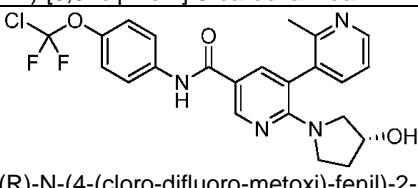
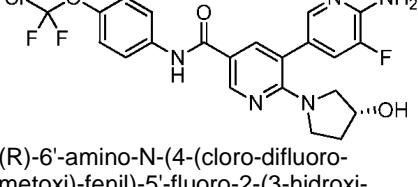
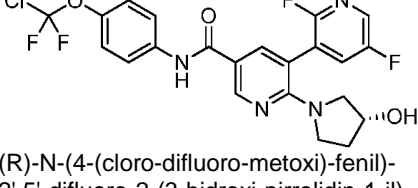
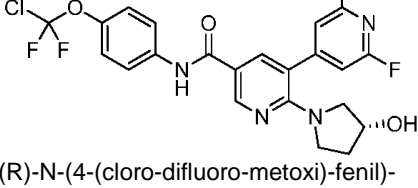
- La 2-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida (**Fase 266,1**, 80 mg, 0,183 mmol) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,224 ml, 1,282 mmol), se añadieron a un frasco que contenía iPrOH (2 ml) y se añadió diclorhidrato de 4-(amino-metil)-pirrolidin-3-ol (**Fase 267,1**, 37,1 mg, 0,192 mmol), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se trató con Na₂CO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad a presión reducida, para dar el producto crudo se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 14). Las fracciones que contenían el producto se trataron con Na₂CO₃ acuoso saturado y el MeCN se evaporó a presión reducida. El residuo acuoso resultante se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se suspendió en DCM/Et₂O/n-hexano. El sólido obtenido se filtró, se lavó con Et₂O, n-hexano y se secó, para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 10) t_R = 5,74 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,83 min, m/z = 508 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,41 - 3,33 (m, 7 H) 3,92 - 4,21 (m, 1 H) 7,34 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,38 Hz, 3 H) 8,03 - 8,11 (m, 1 H) 8,47 - 8,54 (m, 1 H) 8,59 (m, J = 2,70 Hz, 1 H) 8,77 (m, J = 2,30 Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

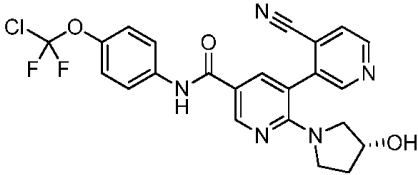
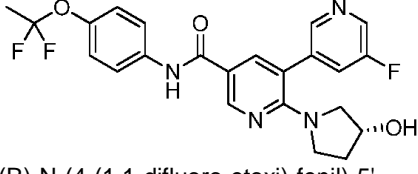
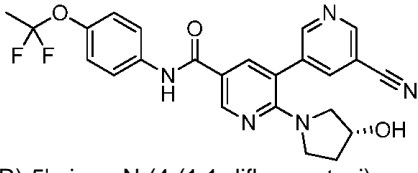
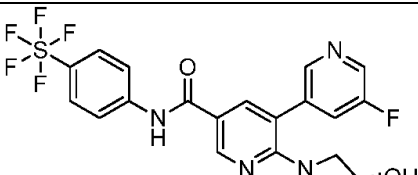
Fase 267,1 Diclorhidrato de 4-(amino-metil)-pirrolidin-3-ol



Una mezcla de 1-N-Boc-cis-(3-(amino-metil)-4-hidroxi)-pirrolidina (0,3 g, 1,359 mmol) y HCl en EtOH (10,87 ml, 13,59 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se suspendió en n-hexano, se filtró, se lavó con n-hexano y se secó, para proporcionar el producto del título crudo como un sólido gris.

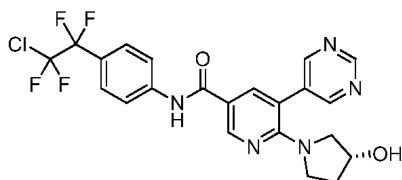
5 Ejemplos 268-277

Ej.	Estructura/Nombre	Ejemplo / Analítica de Fase y material de partida
268	 <p>N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-ciano-2-(cis-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida</p>	244 / 249,1 y ácido 3-ciano-piridin-5-borónico UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,95$ min, $m/z = 502,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 546,1$ $[M+ \text{ácido fórmico-H}]$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,03 (dd, $J = 10,88, 4,16$ Hz, 2 H) 3,19 - 3,28 (m, 2 H) 3,91 - 4,02 (m, 2 H) 4,90 (d, $J = 4,89$ Hz, 2 H) 7,35 (d, $J = 9,17$ Hz, 2 H) 7,82 - 7,92 (m, 2 H) 8,10 (d, $J = 2,32$ Hz, 1 H) 8,39 (t, $J = 2,08$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J = 2,32$ Hz, 1 H) 8,89 (d, $J = 2,20$ Hz, 1 H) 9,04 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).
269	 <p>N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-ciano-2-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida</p>	244 / 248,1 y pinacol-éster del ácido 3-ciano-piridin-5-borónico, para proporcionar un sólido grisáceo. UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,93$ min, $m/z = 502,1$ $[M+H]^+$, $m/z = 546,1$ $[M+ \text{ácido fórmico-H}]$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,93 (d, $J = 11,37$ Hz, 2 H) 3,41 (dd, $J = 11,49, 3,18$ Hz, 2 H) 3,84 - 3,91 (m, 2 H) 5,08 (d, $J = 3,30$ Hz, 2 H) 7,35 (d, $J = 9,17$ Hz, 2 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 8,10 (d, $J = 2,45$ Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,79 (d, $J = 2,32$ Hz, 1 H) 8,89 (d, $J = 1,83$ Hz, 1 H) 9,04 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).
270	 <p>(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2'-metil-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida</p>	169 / 171,1 y 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina HPLC (Condición 4) $t_R = 4,29$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,91$ min, $m/z = 475$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,60 - 1,90 (m, 2 H) 2,13 - 2,35 (m, 3 H) 2,93 (d, $J = 11,34$ Hz, 1 H) 3,02 - 3,22 (m, 3 H) 4,17 (s. a, 1 H) 4,76 - 4,91 (m, 1 H) 7,24 - 7,37 (m, 3 H) 7,59 - 7,80 (m, 1 H) 7,81 - 7,87 (m, 2 H) 7,91 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 8,47 (d, $J = 4,69$ Hz, 1 H) 8,76 (dd, $J = 2,35, 0,78$ Hz, 1 H) 10,07 - 10,14 (m, 1 H).
271	 <p>(R)-6'-amino-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida</p>	169 / 171,1 y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-amina, para proporcionar un polvo blanco amorfo. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,57$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,95$ min, $m/z = 494$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,64 - 1,89 (m, 2 H) 2,94 (d, $J = 11,34$ Hz, 1 H) 3,19 - 3,54 (m, 4 H) 4,19 (s. a, 1 H) 6,36 (s. a, 2 H) 7,31 (d, $J = 8,99$ Hz, 2 H) 7,41 (dd, $J = 11,93, 1,76$ Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 2 H) 7,94 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,68 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H).
272	 <p>(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-2',5'-difluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida</p>	169 / 171,1 y 2,5-difluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina HPLC (Condición 4) $t_R = 5,9$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,08$ min, $m/z = 497,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 - 1,91 (m, 2 H) 2,88 - 2,99 (m, 1 H) 3,23 (s. a, 2 H) 3,35 - 3,48 (m, 1 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 4,81 - 4,92 (m, 1 H) 7,31 (d, $J = 1,00$ Hz, 2 H) 7,39 - 7,55 (m, 1 H) 7,84 (d, $J = 8,99$ Hz, 2 H) 8,09 (d, $J = 1,96$ Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,73 - 8,84 (m, 1 H) 10,18 (s, 1 H).
273	 <p>(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-2',6'-difluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida</p>	169 / 171,1 y ácido 2,6-difluoro-piridin-4-il-borónico HPLC (Condición 4) $t_R = 5,83$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,13$ min, $m/z = 497,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,71 - 1,81 (m, 1 H) 1,87 (m, $J = 8,60, 4,30$ Hz, 1 H) 2,86 (d, $J = 11,34$ Hz, 1 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,47 (m, $J = 7,40$ Hz, 1 H) 4,22 (s. a, 1 H) 4,87 (d, $J = 2,74$ Hz, 1 H) 7,24 (s, 2 H) 7,33 (d, $J = 8,60$ Hz, 2 H) 7,79 - 7,90 (m, 2 H) 8,13 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 8,78 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

Ej.	Estructura/Nombre	Ejemplo / Analítica de Fase y material de partida
	[3,4'-bipiridin]-5-carboxamida	
274	 <p>(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4'-ciano-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida</p>	240 / 171,1 y pinacol-éster del ácido 4-ciano-piridin-3-borónico. HPLC (Condición 10) $t_R = 6,06$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,99$ min, $m/z = 486$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,65 -1,98 (m, 2 H) 2,85 (d, J = 10,95 Hz, 1 H) 3,08 - 3,19 (m, 1 H) 3,19 - 3,45 (m, 2 H) 4,14 - 4,26 (m, 1 H) 4,82 - 4,98 (m, 1 H) 7,35 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,94 - 8,05 (m, 1 H) 8,12 (d, J = 7,04 Hz, 1 H) 8,79 -9,08 (m, 3 H) 10,22 (s, 1 H).
275	 <p>(R)-N-(4-(1,1-difluoro-etoxi)-fenil)-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida</p>	245 / 215,1 y pinacol-éster del ácido 3-fluoro-piridin-5-borónico HPLC (Condición 10) $t_R = 5,83$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,94$ min, $m/z = 459,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,69 -1,79 (m, 1 H) 1,80 -1,88 (m, 1 H) 1,88 -1,99 (m, 3 H) 2,87 (d, J = 11,34 Hz, 1 H) 3,17 - 3,28 (m, 2 H) 3,35 - 3,45 (m, 1 H) 4,21 (s. a, 1 H) 4,86 (dd, J = 3,52, 1,17 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,75 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,80 - 7,86 (m, 1 H) 8,07 (dd, J = 2,35, 1,17 Hz, 1 H) 8,50 - 8,53 (m, 1 H) 8,58 - 8,61 (m, 1 H) 8,77 (dd, J = 2,35, 1,17 Hz, 1 H) 10,07 (s, 1 H).
276	 <p>(R)-5'-ciano-N-(4-(1,1-difluoro-etoxi)-fenil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida</p>	245 / 215,1 y pinacol-éster del ácido 3-ciano-piridin-5-borónico HPLC (Condición 10) $t_R = 5,85$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,94$ min, $m/z = 466,3$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,70 -1,79 (m, 1 H) 1,81 -1,90 (m, 1 H) 1,93 (t, J = 13,88 Hz, 3 H) 2,87 (d, J = 11,34 Hz, 1 H) 3,17 - 3,26 (m, 2 H) 3,34 - 3,43 (m, 1 H) 4,21 (s. a, 1 H) 4,88 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,76 (m, J = 9,00 Hz, 2 H) 8,09 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,37 - 8,43 (m, 1 H) 8,79 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,90 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 9,02 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,08 (s, 1 H).
277	 <p>(R)-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(pentafluoro-sulfanil)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida</p>	169 / 216,1 y 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina HPLC (Condición 4) $t_R = 5,42$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,05$ min, $m/z = 505,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,69 -1,78 (m, 1 H) 1,80 -1,91 (m, 1 H) 2,81 -2,91 (m, 1 H) 3,16 - 3,27 (m, 2 H) 3,34 - 3,45 (m, 1 H) 4,15 - 4,24 (m, 1 H) 4,86 (d, J = 3,13 Hz, 1 H) 7,77 - 7,91 (m, 3 H) 7,92 - 8,00 (m, 2 H) 8,05 - 8,11 (m, 1 H) 8,50 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 8,56 - 8,61 (m, 1 H) 8,74 - 8,82 (m, 1 H) 10,36 (s, 1 H).

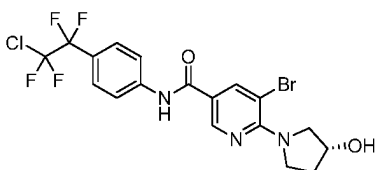
Ejemplo 278

(R)-N-(4-(2-cloro-1,1,2,2-tetrafluoro-etil)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida



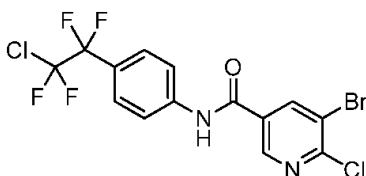
- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 169**, utilizando la (R)-5-bromo-N-(4-(2-cloro-1,1,2,2-tetrafluoro-etil)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 278,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico, para proporcionar un polvo blanco amorfo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,21$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,99$ min, $m/z = 496,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 -1,77 (m, 1 H) 1,78 -1,89 (m, 1 H) 2,82 -2,92 (m, 1 H) 3,14 - 3,26 (m, 2 H) 3,32 - 3,42 (m, 1 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 4,87 (d, J = 3,13 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,97 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 8,10 (dd, J = 2,35, 0,78 Hz, 1 H) 8,79 (dd, J = 2,35, 0,78 Hz, 1 H) 8,88 (d, J = 0,78 Hz, 2 H) 9,18 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

Fase 278,1 (R)-5-bromo-N-(4-(2-cloro-1,1,2,2-tetrafluoro-etil)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



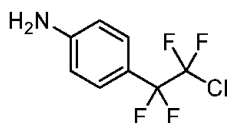
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 171,1** utilizando la 5-bromo-6-cloro-N-(4-(2-cloro-1,1,2,2-tetrafluoro-etil)-fenil)-nicotinamida (**Fase 278,2**) y (R)-pirrolidin-3-ol, para proporcionar un polvo blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,05$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,18$ min, $m/z = 498$ $[M+H]^+$.

5 **Fase 278,2** 5-bromo-6-cloro-N-(4-(2-cloro-1,1,2,2-tetrafluoro-etil)-fenil)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la Fase **169,2**, utilizando la 4-(2-cloro-1,1,2,2-tetrafluoro-etil)-anilina (**Fase 278,3**) y ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico, para proporcionar un polvo cristalino color beige. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,77$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,31$ min, $m/z = 444,8$ $[M+H]^+$.

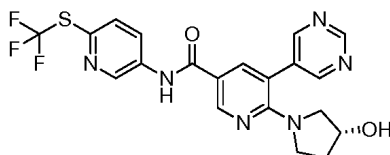
10 **Fase 278,3** 4-(2-cloro-1,1,2,2-tetrafluoro-etil)-anilina



Se añadió $Ni(PPh_3)_4$ (222 mg, 0,2 mmol) a una mezcla de anilina (745 mg, 8 mmol) y 1-cloro-1,1,2,2-tetrafluoro-2-yodo-etano (1049 mg, 4 mmol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (10 ml), en un frasco para microondas (MW) bajo una atmósfera de argón. El frasco se selló y la mezcla de reacción se agitó durante dos días a 80 °C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se disolvió en Et_2O , se lavó con $NaHCO_3$ al 10 % y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, n-heptano / $EtOAc$, del 0 al 25 % de $EtOAc$) y adicionalmente mediante cromatografía en fase inversa (columna de MPLC, Lichroprep®, de 15 a 25 μm , eluyentes: agua + ácido fórmico al 0,1 % / $MeCN$ + ácido fórmico al 0,1 %, gradiente del 10 al 50 % de $MeCN$ + ácido fórmico al 0,1 %). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron y el $MeCN$ se evaporó a presión reducida, para dar una fase acuosa, la cual se neutralizó con $NaHCO_3$ y se extrajo con Et_2O . Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se evaporó a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título como un aceite color rojo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,48$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,04$ min, $m/z = 269$ $[M+H]^+$.

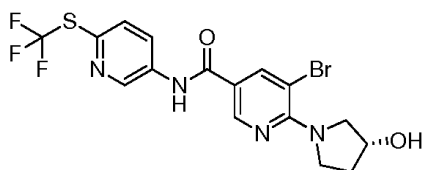
25 **Ejemplo 279**

(R)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(6-((trifluoro-metil)-tio)-piridin-3-il)-nicotinamida



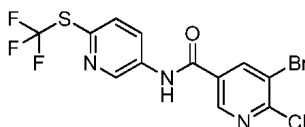
El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 169**, utilizando la (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(6-((trifluoro-metil)-tio)-piridin-3-il)-nicotinamida (**Fase 279,1**) y ácido pirimidin-5-il-borónico, para proporcionar un polvo resinoso blanco. HPLC (Condición 4) $t_R = 4,41$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,83$ min, $m/z = 463,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,68 -1,93 (m, 2 H) 2,91 (d, $J = 11,34$ Hz, 1 H) 3,20 - 3,44 (m, 3 H) 4,22 (s, a, 1 H) 4,90 (d, $J = 3,52$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J = 8,60$ Hz, 1 H) 8,07 - 8,16 (m, 1 H) 8,29 - 8,38 (m, 1 H) 8,80 - 8,85 (m, 1 H) 8,90 (s, 2 H) 8,95 -9,03 (m, 1 H) 9,17 -9,24 (m, 1 H) 10,44 (s, 1 H).

Fase 279,1 (R)-5-bromo-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(6-((trifluoro-metil)-tio)-piridin-3-il)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 171,1**, utilizando la 5-bromo-6-cloro-N-(6-((trifluoro-metil)-tio)-piridin-3-il)-nicotinamida (**Fase 279,2**) y (R)-pirrolidin-3-ol, para proporcionar un polvo grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,53$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,01$ min, $m/z = 463,1$ $[M+H]^+$.

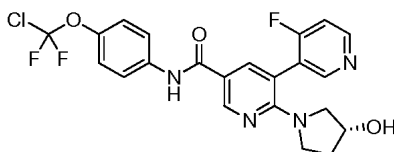
5 **Fase 279,2** 5-bromo-6-cloro-N-(6-((trifluoro-metil)-tio)-piridin-3-il)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 169,2** utilizando ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico y 6-(trifluoro-tiometil)-piridin-3-amina, para proporcionar un polvo grisáceo. HPLC (Condición 4) $t_R = 6,43$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,15$ min, $m/z = 411,9$ $[M-H]^-$.

10 **Ejemplo 280**

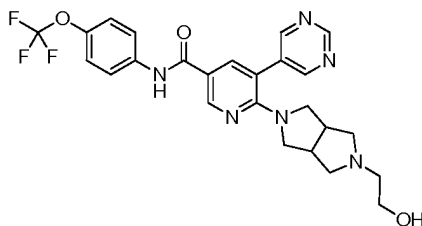
(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



La (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 171,1**, 116 mg, 0,25 mmol) y 4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (116 mg, 0,5 mmol) se disolvieron en DME (1 ml). Se añadió una solución de Na_2CO_3 2M (0,375 ml, 0,75 mmol), la mezcla se inundó con argón y se añadió $PdCl_2(dppf)$ (9 mg, 0,013 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 1 hora. Entonces se añadieron 4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (80 mg) y $PdCl_2(dppf)$ (9 mg, 0,013 mmol) adicionales y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 45 min adicionales. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 12 g, EtOAc / metanol (MeOH) al 2 % en EtOAc, gradiente del 50 al 100 % de B, EtOAc/MeOH al 10 %) y se trató con Si-Tirol (100 mg) en metanol (MeOH). El producto se purificó adicionalmente mediante SFC de preparación (columna de Diol, del 21 % al 26 % en 6 min), para proporcionar el producto del título como una espuma color beige. HPLC (Condición 4) $t_R = 5,14$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,98$ min, $m/z = 479,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,66 - 1,94 (m, 2 H) 2,89 - 3,00 (m, 1 H) 3,14 - 3,23 (m, 1 H) 3,23 - 3,42 (m, 3 H) 4,20 (s. a, 1 H) 4,88 (s. a, 1 H) 7,34 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,47 (dd, J = 9,78, 5,47 Hz, 1 H) 7,81 - 7,90 (m, 2 H) 8,05 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,62 - 8,79 (m, 2 H) 8,81 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ejemplo 281

6-(5-(2-hidroxi-etil)-hexahidropirrolo-[3,4-c]-pirrol-2(1H)-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida

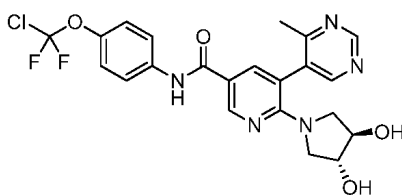


A una solución de la 6-cloro-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida (**Fase 223,1**, 100 mg, 0,253 mmol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 ml), se le agregaron K_2CO_3 (105 mg, 0,760 mmol) y hexahidropirrolo-[3,4-

5 c]-pirrol-2(1H)-carboxilato de tercbutilo (81 mg, 0,380 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4 horas y entonces a 130 °C durante 5 horas. Después de la remoción del disolvente, a presión reducida, el intermediario crudo se trató con una mezcla de ácido trifluoro-acético (TFA)/dicloro-metano (DCM) (1 ml / 2 ml), a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, para proporcionar la 6-
 10 (hexahidropirrol-3,4-c]-pirrol-2(1H)-il)-5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-nicotinamida, una porción de la cual (100 mg, 0,213 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) anhidro (2 ml) y se trató con KOtBu (71,6 mg, 0,638 mmol) y 2-bromo-etanol (0,1 ml, 1,435 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante la noche, el disolvente se evaporó a presión reducida y el material crudo se purificó mediante HPLC de preparación. El compuesto se liofilizó en agua/MeCN para proporcionar el producto del título. UPLC-EM (Condición 3), $t_R = 0,77$ min, $m/z = 515,2$ $[M+H]^+$.

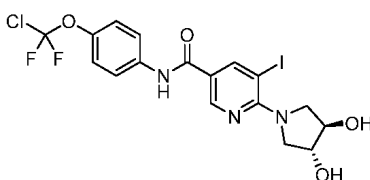
Ejemplo 282

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3R,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(4-metil-pirimidin-5-il)-nicotinamida



15 La N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3R,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-5-yodo-nicotinamida (**Fase 282,1**, 100 mg, 0,190 mmol) y la 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidina (**Fase 297,1**, 62,8 mg, 0,285 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (21,98 mg, 0,019 mmol) y K₂CO₃ (79 mg, 0,571 mmol), se añadieron a un frasco y éste se inundó con argón. Se añadió N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se disolvió en MeOH, se filtró a través de un cartucho de resina de PL Si-Tiol, el cartucho se lavó con metanol (MeOH) y el disolvente se evaporó a presión reducida, para
 20 dar un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 14 - del 25 % al 55 % de MeCN en 20 min), seguida por SFC de preparación (columna de Diol, del 20 % al 25 % en 6 min). El producto purificado se liofilizó en agua / volumen mínimo de MeCN, para proporcionar el producto del título como un polvo blanco. UPLC-EM (Condición 3), $t_R = 0,86$ min, $m/z = 492,2/494,2$ $[M+H]^+$.

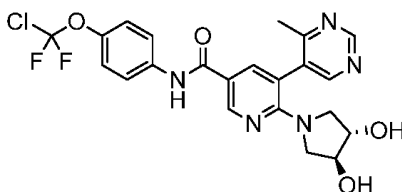
Fase 282,1 N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3R,4R)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-5-yodo-nicotinamida



25 A una solución de 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-yodo-nicotinamida (**Fase 247,2**, 300 mg, 0,654 mmol) y (3R,4R)-pirrolidin-3,4-diol (88 mg, 0,850 mmol) en iPrOH (5 ml), se le agregó di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,228 ml, 1,307 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 1 hora y luego durante 3 horas a 130 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se utilizó directamente sin mayor purificación. UPLC-EM (Condición 3), $t_R = 1,00$ min, $m/z = 525,9/528,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 283

N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(4-metil-pirimidin-5-il)-nicotinamida

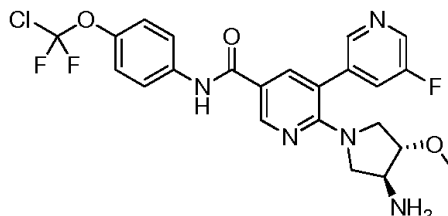


35 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 290** utilizando 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida y (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol, para proporcionar un sólido blanco. HPLC (Condición 10) $t_R = 5,517$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 0,88$ min, $m/z =$

492,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,96 (s. a, 2 H) 3,19 - 3,37 (m, 2 H) 3,86 (s. a, 2 H) 5,07 (s. a, 1 H) 5,75 (s. a, 1 H) 7,34 (d, J = 7,43 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 7,82 Hz, 2 H) 7,94 - 8,10 (m, 1 H) 8,29 - 9,13 (m, 3 H) 10,05 - 10,25 (m, 1 H).

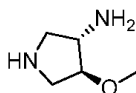
Ejemplo 284

5 2-(trans-3-amino-4-metoxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



La 2-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida (**Fase 266,1**, 70 mg, 0,160 mmol) y di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,196 ml, 1,121 mmol), se añadieron a un frasco que contenía iPrOH (1 ml) y se añadió diclorhidrato de trans-4-metoxi-pirrolidin-3-amina (**Fase 284,1**, 32,5 mg, 0,168 mmol), bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 40 horas. La mezcla de reacción se trató con Na₂CO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 14). Las fracciones que contenían el producto se trataron con Na₂CO₃ acuoso saturado y el MeCN se evaporó a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se suspendió en dicloro-metano (DCM)/n-hexano. El sólido obtenido se filtró, se lavó con n-hexano y se secó, para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 10) t_R = 6,11 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,86 min, m/z = 508,2/510,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,63 (s. a, 2 H) 2,83 - 2,90 (m, 1 H) 3,03 - 3,11 (m, 1 H) 3,20 - 3,22 (m, 3 H) 3,27 - 3,35 (m, 2 H) 3,48 - 3,56 (m, 2 H) 7,34 (d, J = 8,21 Hz, 2 H) 7,80 - 7,90 (m, 3 H) 8,08 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,60 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 8,75 - 8,80 (m, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

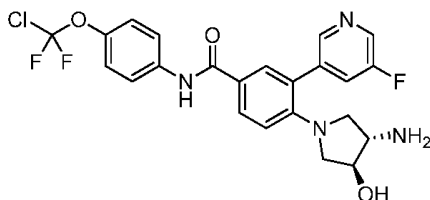
Fase 284,1 Diclorhidrato de trans-4-metoxi-pirrolidin-3-amina



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en la **Fase 245,2** utilizando clorhidrato de trans-3-amino-4-metoxi-1-pirrolidin-carboxilato de tercbutilo.

Ejemplo 285

4-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-3-(5-fluoro-piridin-3-il)-benzamida

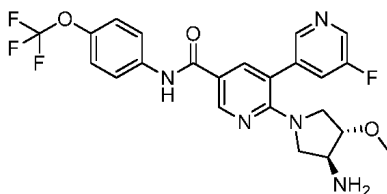


La 4-((3S,4S)-3-amino-4-hidroxi-pirrolidin-1-il)-3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-benzamida (**Fase 245,1**, 60 mg, 0,122 mmol), pinacol-éster del ácido 3-fluoro-piridin-5-borónico y Na₂CO₃ (0,183 ml, 0,366 mmol), se añadieron a un frasco que contenía DME (1 ml), bajo una atmósfera de argón. Se añadió PdCl₂(dppf)(CH₂Cl₂) (5,98 mg, 7,33 μmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo® y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice, dicloro-metano (DCM) / MeOH, de 98:2 a 8:2). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se suspendió en dicloro-metano (DCM)/n-hexano, se filtró, se lavó con n-hexano y se purificó mediante HPLC de preparación (Condición 14). Las fracciones que contenían el producto puro se combinaron, se trataron con Na₂CO₃ acuoso saturado y el MeCN se evaporó a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc. Los extractos

combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se suspendió en dicloro-metano (DCM)/n-hexano, 1:5 y se filtró para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 10) t_R = 6,01 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,84 min, m/z = 493,1/495,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,61 (s. a, 2 H) 2,63 -2,74 (m, 2 H) 3,12 (s. a, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 3,74 (s. a, 1 H) 4,98 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 8,60 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,78 (d, J = 9,77 Hz, 1 H) 7,86 (m, J = 9,00 Hz, 3 H) 7,92 (dd, J = 8,80, 2,15 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H).

Ejemplo 286

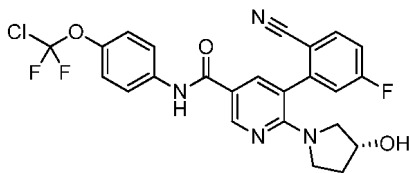
2-(trans-3-amino-4-metoxi-pirrolidin-1-il)-5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 284** utilizando la 2-cloro-5'-fluoro-N-(4-(trifluoro-metoxi)-fenil)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida (**Fase 236,1**) y diclorhidrato de trans-4-metoxi-pirrolidin-3-amina (**Fase 284,1**, 20 horas a 80 °C, entonces 24 horas a 100 °C). HPL C (Condición 10) t_R = 5,97 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,83 min, m/z = 492,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,62 (s. a, 2 H) 2,82 -2,90 (m, 1 H) 3,02 - 3,11 (m, 1 H) 3,21 (s, 3 H) 3,26 - 3,34 (m, 2 H) 3,47 - 3,57 (m, 2 H) 7,35 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,85 (m, J = 9,00 Hz, 3 H) 8,08 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,60 (d, J = 2,74 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ejemplo 287

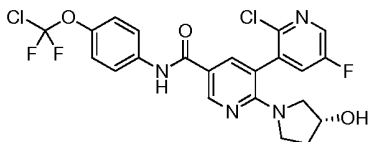
(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(2-ciano-5-fluoro-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



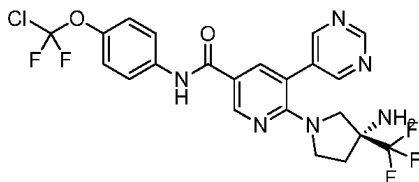
La (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 171,1**, 50 mg, 0,108 mmol), 4-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-benzonitrilo (32 mg, 0,130 mmol), PdCl₂(dppf) (7,91 mg, 10,81 μmol) y K₃PO₄ (68,8 mg, 0,324 mmol), se añadieron a un frasco y éste se inundó con argón. Se añadió dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante SFC de preparación (columna 2-EP, del 17 % al 22 % en 6 min). El producto purificado se liofilizó en agua/volumen mínimo de MeCN, para proporcionar el producto del título como un polvo ligeramente amarillo. UPLC-EM (Condición 3), t_R = 1,09 min, m/z = 503,1/505,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 288

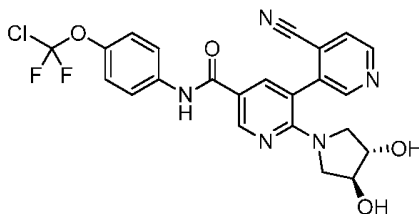
(R)-2'-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 287** utilizando la (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 171,1**) y 2-cloro-5-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina, para proporcionar un polvo ligeramente rosado. UPLC-EM (Condición 3), t_R = 1,09 min, m/z = 513,2/515,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,67 -1,96 (m, 2 H) 2,86 - 3,50 (m, 4 H) 4,14 - 4,29 (m, 1 H) 7,33 (d, J = 8,78 Hz, 2 H) 7,85 (d, J = 9,15 Hz, 2 H) 7,97 - 8,02 (m, 1 H) 8,02 - 8,21 (m, J = 8,42, 2,93 Hz, 1 H) 8,55 (t, J = 3,11 Hz, 1 H) 8,81 (dd, J = 7,68, 2,20 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

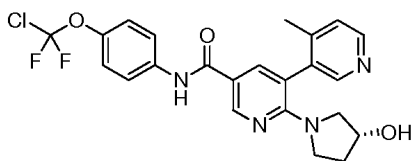
Ejemplo 289(R)-6-(3-amino-3-(trifluoro-metil)-pirrolidin-1-il)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida

Una mezcla agitada de 6-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(pirimidin-5-il)-nicotinamida (**Fase 247,1**, 150 mg, 0,365 mmol) en iPrOH (0,5 ml) se trató con el [3-(trifluoro-metil-pirrolidin-3-il)]-carbamato de tercbutilo (179 mg, 0,547 mmol) y se añadió di-isopropil-etilamina (DIPEA) (0,159 ml, 0,912 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 12 horas. La solución se diluyó en EtOAc (50 ml), se lavó con una solución de ácido cítrico saturada acuosa 2N (20 ml). La solución de NaHCO₃ (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (columna de gel de sílice RediSep®, 40 g, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), 95:5). El (R)-(1-(5-((4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-carbamoil)-3-(pirimidin-5-il)-piridin-2-il)-3-(trifluoro-metil)-pirrolidin-3-il)-carbamatato de tercbutilo obtenido (137 mg, 0,196 mmol) se suspendió en dicloro-metano (DCM) (1 ml) y se añadió ácido trifluoro-acético (TFA) (0,453 ml, 5,88 mmol) a temperatura ambiente. La solución amarilla clara resultante se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), luego se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y dos veces con agua (20 ml, 2 veces). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por evaporación instantánea (Gel de sílice RediSep®, 12 g, dicloro-metano (DCM) / metanol (MeOH), 95:5). El residuo obtenido se volvió a suspender en metanol (MeOH) (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Los cristales se filtraron y se lavaron con metanol (MeOH) (2 ml), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 10) t_R = 5,92 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 1,05 min, m/z = 529,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,76 -1,85 (m, 1 H) 2,02 (s, 1 H) 2,24 -2,35 (m, 2 H) 3,13 - 3,27 (m, 2 H) 3,37 - 3,52 (m, 2 H) 7,35 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,86 (m, J = 9,00 Hz, 2 H) 8,14 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,81 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 8,92 (s, 2 H) 9,22 (s, 1 H) 10,23 (s, 1 H).

Ejemplo 290N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4'-ciano-2-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

Se añadieron pinacol-éster del ácido 4-ciano-piridin-3-borónico (192 mg, 0,836 mmol), K₂CO₃ (0,418 ml, 0,836 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (24,14 mg, 0,021 mmol) a una solución de la 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 248,1**, 200 mg, 0,418 mmol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2,5 ml) a un frasco, a temperatura ambiente. El frasco se evacuó / purgó con argón, se selló y se calentó a 130 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) y salmuera (20 ml, 2 veces). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se suspendió en metanol (MeOH) (3 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se filtró y se lavó con metanol (MeOH) (2 ml). El filtrado se filtró a través de un cartucho de PL-Tirol SPE (StratoSpheres^{MR}, 500 mg, nominal:1,5 mmol) y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (columna 2-EP, del 21 % al 26 % en 6 min), para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo. HPLC (Condición 10) t_R = 5,90 min, UPLC-EM (Condición 3) t_R = 0,94 min, m/z = 502,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,95 (d, J = 11,34 Hz, 2 H) 3,14 - 3,39 (m, 2 H) 3,86 (s, a, 2 H) 5,02 - 5,07 (m, 1 H) 5,09 - 5,14 (m, 1 H) 7,34 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,96 - 8,06 (m, 1 H) 8,12 (d, J = 17,60 Hz, 1 H) 8,76 8,88 (m, 2H) 9,08 (s, a, 1 H) 10,21 (d, J = 4,69 Hz, 1 H).

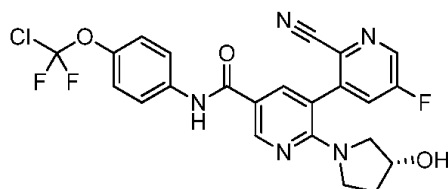
Ejemplo 291(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-4'-metil-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



Se añadieron (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 171,1**, 70 mg, 0,151 mmol), 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina (49,7 mg, 0,227 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (17,48 mg, 0,015 mmol) y K₃PO₄ (96 mg, 0,454 mmol) a un frasco, se inundó con argón, se trató con tolueno (1 ml) y se agitó a 110 °C durante 2 horas, seguido por 4 horas a 130 °C. Se añadió dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 días adicionales a 130 °C. La mezcla de reacción se diluyó con dioxano y se filtró sobre un cojín de Hyflo®, seguido por el tratamiento barrido de Si-Tirol. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante SFC de preparación (columna Diol, del 20 % al 25 % en 6 min). El producto purificado se liofilizó en agua/volumen mínimo de MeCN para proporcionar el producto del título como un polvo grisáceo. UPLC-EM (Condición 3), t_R = 0,97 min, m/z = 475,1/477,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,62 -1,89 (m, 2 H) 2,02/2,14 (s, 3 H) 2,70 - 3,35 (m, 4 H) 4,09 - 4,24 (m, 1 H) 4,79 - 4,96 (m, 1 H) 7,27 - 7,42 (m, J = 8,66 Hz, 3 H) 7,86 (d, J = 7,91 Hz, 2 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 8,41 - 8,61 (m, 2 H) 8,77 (s. a, 1 H) 10,11 -10,19 (m, 1 H).

Ejemplo 292

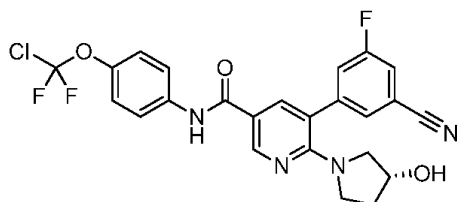
(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-2'-ciano-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida



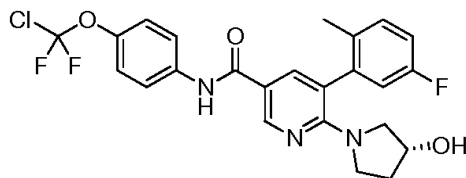
La (R)-2'-cloro-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-fluoro-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida (**Ejemplo 288**, 100 mg, 0,195 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (22,51 mg, 0,019 mmol), cianuro de zinc (114 mg, 0,974 mmol) se añadieron a un frasco, éste se inundó con argón, se trató con N,N-dimetil-formamida (DMF) (2 ml) y se agitó durante 18 horas a 130 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante SFC de preparación (columna NH₂, del 16 % al 21 % en 6 min). Las fracciones que contienen producto se combinaron y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo que se liofilizó en agua/volumen mínimo de MeCN para proporcionar el producto del título como un polvo grisáceo. UPLC-EM (Condición 3), t_R = 1,09 min, m/z = 504,1/506,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,70 -1,97 (m, 2 H) 2,80 -2,94 (m, 1 H) 3,09 - 3,23 (m, 1 H) 3,23 - 3,38 (m, 2 H) 4,16 - 4,29 (m, 1 H) 4,85 - 5,02 (m, 1 H) 7,35 (d, J = 8,47 Hz, 2 H) 7,86 (d, J = 8,28 Hz, 2 H) 8,08 - 8,37 (m, 2 H) 8,86 (d, J = 6,96 Hz, 2 H) 10,24 (s. a, 1 H).

Ejemplo 293

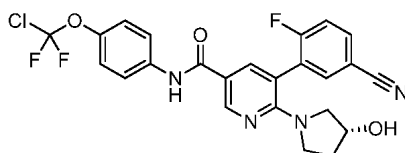
(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(3-ciano-5-fluoro-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 290** utilizando (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 171,1**) y ácido 3-ciano-5-fluoro-fenil-borónico para proporcionar un sólido blanco. HPLC (Condición 10) t_R = 6,383 min, UPLC-EM (Condición 11) m/z = 503,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,69 -1,80 (m, 1 H) 1,81 -1,93 (m, 1 H) 2,86 (d, J = 10,95 Hz, 1 H) 3,14 - 3,29 (m, 2 H) 3,35 - 3,49 (m, 1 H) 4,21 (s. a, 1 H) 4,87 (d, J = 3,52 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,67 (d, J = 9,38 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, J = 8,99 Hz, 3 H) 8,06 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H).

Ejemplo 294(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(5-fluoro-2-metil-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida

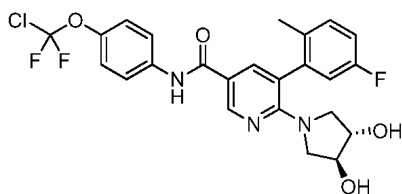
5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 290** utilizando (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 171,1**) y ácido 5-fluoro-2-metil-fenil-borónico para proporcionar un sólido blanco. HPLC (Condición 10) $t_R = 6,424$ min, UPLC-EM (Condición 11) $m/z = 492,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,60 -1,92 (m, 2 H) 1,94 -2,11 (m, 3 H) 2,78 - 3,03 (m, 1 H) 3,07 - 3,28 (m, 3 H) 4,11 - 4,23 (m, 1 H) 4,76 - 4,94 (m, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 7,33 (d, J = 8,99 Hz, 3 H) 7,86 (d, J = 8,99 Hz, 2 H) 7,91 (m, J = 2,30 Hz, 1 H) 8,73 - 8,79 (m, 1 H) 10,08 -10,17 (m, 1 H).

10 Ejemplo 295(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(5-ciano-2-fluoro-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida

15 El 5-ciano-2-fluoro-fenil-borónico ácido (53,5 mg, 0,324 mmol), K_3PO_4 (138 mg, 0,648 mmol) y $PdCl_2(dppf)(CH_2Cl_2)$ (17,65 mg, 0,022 mmol) se añadieron a la (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 171,1**) en dioxano (1,5 ml), en un frasco a temperatura ambiente. El frasco se evacuó / purgó con argón, se selló y se agitó a 130 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y salmuera (20 ml, 2 veces). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (MeOH) (3 ml), se filtró a través de un cartucho de PL-Tiol SPE (StratoSpheres^{MR}, 500 mg, nominal:1,5 mmol), el cartucho se lavó con metanol (MeOH) y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (columna 2-EP, del 18 % al 23 % en 6 min), para proporcionar el producto del título como un sólido blanco. HPLC (Condición 10) $t_R = 6,31$ min, UPLC-EM (Condición 3) $t_R = 1,12$ min, $m/z = 503,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,64 -2,01 (m, 2 H) 2,93 (s. a, 1 H) 3,19 (dd, J = 11,14, 4,11 Hz, 1 H) 3,23 - 3,43 (m, 2 H) 4,21 (s. a, 1 H) 4,84 (s. a, 1 H) 7,34 (d, J = 8,99 Hz, 3 H) 7,57 (s. a, 1 H) 7,80 - 7,91 (m, 3 H) 7,94 - 8,24 (m, 4 H) 8,79 (d, J = 1,96 Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H).

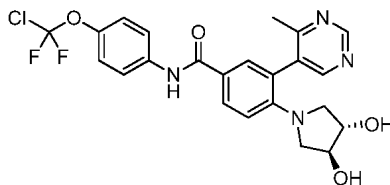
20

25

Ejemplo 296N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-5-(5-fluoro-2-metil-fenil)-nicotinamida

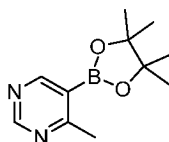
30 El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 290** utilizando 5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 248,1**) y ácido 5-fluoro-2-metil-fenil-borónico para proporcionar un sólido blanco. HPLC (Condición 10) $t_R = 6,25$ min, UPLC-EM (Condición 11) $t_R = 1,08$ min, $m/z = 508,1$ $[M+H]^+$; RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,59 - 1,90 (s, 2 H) 1,95/2,06 (s, 3 H) 2,76 - 3,00 (m, 1 H) 3,04 - 3,25 (m, 2 H) 4,09-4,21 (m, 1 H) 4,76 -4,90 (m, 2 H) 7,08 - 7,17 (m, 1H) 7,25 - 7,35 (m, 4H) 7,81 - 7,97 (m, 3 H) 8,74 (s, 1 H) 10,07 -10,17 (m, 1 H).

35

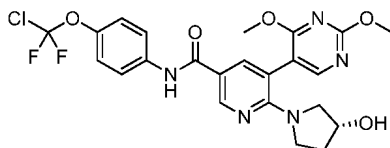
Ejemplo 297N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-3-(4-metil-pirimidin-5-il)-benzamida

La 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidina (**Fase 297,1**, 94 mg, 0,429 mmol), K₂CO₃ (118 mg, 0,857 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (33,0 mg, 0,029 mmol) se añadieron a una solución de 3-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-benzamida (**Fase 244,1**, 150 mg, 0,286 mmol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (2,5 ml). A temperatura ambiente en un frasco. El frasco se evacuó / purgó con argón, se selló y se agitó a 130 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (80 ml), se lavó con agua (30 ml, 3 veces), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (MeOH) (3 ml) y se filtró a través de un cartucho de PL-Tiol SPE (StratoSpheres^{MR}, 500 mg, nominal:1,5 mmol), el cartucho se lavó con metanol (MeOH) y el disolvente se evaporó a presión reducida, para dar un residuo, el cual se purificó mediante SFC de preparación (columna 2-EP, del 20 % al 25 % en 6 min) y mediante HPLC de preparación. El residuo obtenido se trató con una solución acuosa de Na₂CO₃ (3 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (15 ml, 2 veces), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida, para proporcionar el producto del título como un sólido color beige. HPLC (Condición 10) t_R = 6,091 min, UPLC-EM (Condición 11) t_R = 0,93 min, m/z = 491,1 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,19/2,40 (s, 3 H) 2,65 -2,78 (m, 2 H) 3,06 - 3,22 (m, 2 H) 3,80 - 3,90 (m, 2 H) 5,01 - 5,12 (m, 2 H) 6,93 (d, J = 8,99 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,70 - 7,80 (m, 1 H) 7,83 - 7,89 (d, J = 8,60 Hz, 2 H) 7,91 - 7,98 (m, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H) 10,01 -10,12 (m, 1 H).

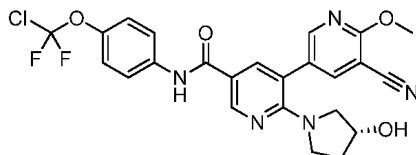
20 **Fase 297,1** 4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidina



Una mezcla de 5-bromo-4-metil-pirimidina (470 mg, 2,72 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (199 mg, 0,272 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano) (1035 mg, 4,07 mmol) y KOAc (800 mg, 8,15 mmol) en dioxano anhidro (15 ml) se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo® y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida, para proporcionar el producto del título crudo como un sólido oscuro. UPLC-EM (Condición 3), t_R = 0,30 min, m/z = 139,0 [M+H]⁺, 137,1 [M-H]⁻.

Ejemplo 298(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida

La (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 171,1**, 150 mg, 0,324 mmol), ácido 2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il-borónico (71,6 mg, 0,389 mmol), PdCl₂(dppf)(CH₂Cl₂) (39,7 mg, 0,049 mmol) y K₃PO₄ (206 mg, 0,973 mmol) se añadieron a un frasco y éste se inundó con argón. Se añadió dioxano (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se trató con Si-Tiol (Biotage, cargó: 1,3 mmol/g) en metanol (MeOH) y se purificó mediante SFC de preparación (columna DEAP, del 18 % al 23 % en 6 min), para proporcionar el compuesto del título como un polvo grisáceo después de la liofilización a partir de agua / MeCN. UPLC-EM (Condición 11), t_R = 1,05 min, m/z = 522,3/524,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 -1,92 (m, 2 H) 2,89 - 3,43 (m, 4 H) 3,91 (s, a, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,21 (s, a, 1 H) 4,74 - 5,00 (m, 1 H) 7,33 (d, J = 8,91 Hz, 2 H) 7,83 - 7,90 (m, 3 H) 8,32 (s, a, 1 H) 8,74 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 10,11 (s, 1 H).

Ejemplo 299(R)-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-5'-ciano-2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6'-metoxi-[3,3'-bipiridina]-5-carboxamida

El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 298**, utilizando (R)-5-bromo-N-(4-(cloro-difluoro-metoxi)-fenil)-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (**Fase 171,1**) y 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-nicotinonitrilo para proporcionar un polvo grisáceo. UPLC-EM (Condición 11), $t_R = 1,13$ min, $m/z = 516,2/518,2$ $[M+H]^+$; RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 -1,78 (m, 1 H) 1,79 1,93 (m, 1 H) 2,90 (d, $J = 11,29$ Hz, 1 H) 3,19 - 3,29 (m, 2 H) 3,35 - 3,43 (m, 1 H) 4,06 (s, 3 H) 4,21 (s. a, 1 H) 4,90 (s. a, 1 H) 7,33 (d, $J = 8,66$ Hz, 2 H) 7,85 (d, $J = 8,85$ Hz, 2 H) 8,02 (d, $J = 1,88$ Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,77 (d, $J = 1,88$ Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H).

Ensayos

La utilidad de los compuestos de la invención descrita en el presente documento puede evidenciarse mediante la prueba de los siguientes ensayos. Los compuestos de la invención se evaluaron con el fin de determinar su capacidad para inhibir la actividad de ABL1 en los ensayos bioquímicos y de BCR-ABL1 en los ensayos celulares descritos más adelante.

Ensayos Bioquímicos

Expresión y purificación de proteína quinasa - La expresión y la purificación de la ABL humana se llevó a cabo utilizando procedimientos de purificación de expresión convencionales. Se generó la proteína ABL64-515 y se utilizó para los ensayos de quinasa *in vitro*. La proteína se generó mediante un vector de co-expresión que lleva los fragmentos de ADN para ABL1 (isoforma 1a, con una marca-His6 N-terminal, seguida por un sitio de disociación de proteasa PreScission) y la fosfatasa de tirosina de las proteínas-1B humana (residuos 1-283, no marcada), utilizando el vector de expresión doble pCDF Duet-1 (Novagen). La His-ABL se expresó en *E. coli* BL21 (DE3) y las proteínas de ABL se aislaron por afinidad con Ni en una columna de Ni-NTA (Qiagen). La marca-His se removió mediante la proteasa PreScission (GE Healthcare) y la ABL no fosforilada se purificó adicionalmente en un Mono Q HR 10/10 (GE Healthcare, La ABL mono-fosforilada es de aproximadamente el 10 al 20 % de la proteína de ABL total) y en una columna de exclusión por tamaños HiLoad 16/60 Superdex 200 (GE Healthcare). Las proteínas ABL64-515 no fosforiladas se analizaron mediante análisis espectroscópico de masas y se congelaron instantáneamente en alícuotas y se almacenaron a -80 °C. La SRC (aminoácidos 83-535 o Src83-535) se expresó y se purificó como ya se ha descrito (S.W. Cowan-Jacob, G. Fendrich, P.W. Manley, W. Jahnke, D. Fabbro, J. Liebetanz, T. Meyer, c-Src crystal structure provides insights into c-Src activation. Structure 13 (2005) 861-871).

Radio-Ensayo de ABL1 (64-515)

Para la determinación de la actividad quinasa de ABL, se utilizó el ensayo radiométrico de enlace al filtro. El ensayo se llevó a cabo mediante la mezcla de 10 μ l del compuesto previamente diluido con 10 μ l de ATP (ATP 20 μ M con 0,1 μ Ci de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$) con el péptido fosfo-aceptor de poli-[Ala6Glu2LysHBr5Tyr1] = poli(AEKY) en Tris/HCl 20 mM, pH de 7,5, DTT 1 mM, MgCl_2 10 mM, Na_3VO_4 0,01 mM, NaCl 50 mM. Se añadieron 10 μ l de enzima (en el intervalo de entre 5 nM y 20 nM), para iniciar la reacción. La incubación previa de la enzima con los compuestos (cuando se menciona) se llevó a cabo exponiendo la enzima a los compuestos antes de la adición de la mezcla de sustrato (ATP y/o sustrato peptídico). Después de 15 min a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 μ l de EDTA 125 mM y el 33P enlazado al péptido se separó sobre placas de filtro (PVDF o MAIP; Millipore, Volketswil, Suiza) preparadas de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las placas de filtro se lavaron 3 veces con H_3PO_4 al 0,5 %, seguido por la adición de 30 μ l de cóctel de centelleo (Microscint, Perkin Elmer) por pocillo y entonces se analizaron en un contador de centelleos TopCount NXT (Perkin Elmer). Los resultados se expresaron como los valores IC_{50} . Los valores K_m para ATP se determinaron mediante el ensayo de la quinasa ABL con concentraciones crecientes de ATP y manteniendo el sustrato de proteína aceptor exógeno (poli-AEKY) en una concentración constante (a aproximadamente 2 veces su K_m) y viceversa. Las K_m y V_{max} se calcularon de acuerdo con Eadie-Hofstee, como se describe (D. Fabbro, G. Fendrich, V. Guez, T. Meyer, P. Furet, J. Mestan, J.D. Griffin, P.W. Manley, S.W. Cowan-Jacob, Targeted therapy with imatinib: An exception or a rule? Handbook of Experimental Pharmacology 167, Inhibitors of Protein Kinases and Protein Phosphates (2005) 361-389). Los datos se graficaron como V contra V/S , en donde V es la velocidad de la reacción en una concentración dada del sustrato (S) y se ajustó a una línea recta utilizando el análisis de regresión lineal, en donde la pendiente de la línea corresponde a la $-K_m$ y la intercepción Y representa la V_{max} .

Ensayo Caliper de ABL1 (64-515)

5 Todos los ensayos se llevaron a cabo en placas de microtitulación de 384 pocillos. Cada placa de ensayo contuvo diluciones en serie de 8 puntos para los 40 compuestos de prueba, así como cuatro diluciones en serie de 8 puntos de estaurosporina como un compuesto de referencia, más 16 controles altos y 16 controles bajos. El manejo de líquidos y los pasos de incubación se hicieron en una estación de trabajo Thermo CatX equipada con Innovadyne Nanodrop Express. Entre los pasos de pipeteo, las puntas se limpiaron en ciclos de lavado utilizando un regulador de lavado.

10 Las placas de ensayo se prepararon mediante la adición de 50 nanolitros por pocillo de la solución del compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO) al 90 %. Las reacciones de quinasa se iniciaron mediante la adición por pasos de 4,5 µl por pocillo de la solución de péptido/ATP (HEPES 50 mM, pH de 7,5, DTT 1 mM, albúmina de suero bovino (BSA) al 0,02 %, dimetilsulfóxido (DMSO) al 0,6 %, beta-glicerofosfato 10 mM y orto-vanadato de sodio 10 µM, MgCl₂ 20 mM, MnCl₂ 2 mM, ATP 4 µM, péptido 4 µM (FITC-Ahx-EAIYAAPFAKKK-NH₂)) y 4,5 µl por pocillo de la solución enzimática (HEPES 50 mM, pH de 7,5, DTT 1 mM, albúmina de suero bovino (BSA) al 0,02 %, dimetilsulfóxido (DMSO) al 0,6 %, beta-glicerofosfato 10 mM y orto-vanadato de sodio 10 µM, MgCl₂ 20 mM, MnCl₂ 2 mM, ABL 3,5 nM (ABL(64-515), producida en la empresa a partir de *E. coli*)). Las reacciones de quinasa se incubaron a 30 °C durante 60 min y posteriormente se terminaron mediante la adición de 16 micro-litros por pocillo de la solución de paro (Hepes 100 mM, pH de 7,5, dimetilsulfóxido (DMSO) al 5 %, reactivo de recubrimiento Caliper al 0,1 %, EDTA 10 mM y Brij35 al 0,015 %). Las placas con las reacciones de quinasa terminadas se transfirieron a las estaciones de trabajo Caliper LC3000 para su lectura. Los péptidos fosforilados y no fosforilados se separaron utilizando la tecnología de cambio de movilidad microfluida Caliper. Dicho de una manera breve, las muestras a partir de las reacciones de quinasa terminadas se aplicaron al chip. Los analitos se transportaron a través del chip mediante un flujo constante del regulador y se monitoreó la migración del sustrato peptídico mediante la señal de fluorescencia de su marca. El péptido fosforilado (producto) y el péptido no fosforilado (sustrato) se separaron en un campo eléctrico mediante su proporción de carga/masa. Las actividades de quinasa se calcularon a partir de las cantidades del fosfo-péptido formado. Los valores IC₅₀ se determinaron a partir de los valores del porcentaje de inhibición en diferentes concentraciones de los compuestos mediante el análisis de regresión no lineal.

30 **Preparación de diluciones de los compuestos:** Los compuestos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) (10 mM) y se transfirieron a tubos de fondo plano de 1,4 ml o de matriz en forma de V que llevaban una matriz 2D única. Las soluciones de suministro se almacenaron a +2 °C si no se usaban inmediatamente. Para el procedimiento de prueba, los frascos se descongelaron y se identificaron mediante un explorador, en donde se generó una hoja de cálculo que guio los siguientes pasos de procesamiento.

35 Las diluciones de los compuestos se hicieron en placas de 96 pocillos. Este formato hizo posible el ensayo de máximo 40 compuestos de prueba individuales en 8 concentraciones (puntos individuales), incluyendo 4 compuestos de referencia. El protocolo de dilución incluyó la producción de "placas de pre-dilución", "placas maestras" y "placas de ensayo".

Placas de pre-dilución: Se utilizaron placas de polipropileno de 96 pocillos como las placas de pre-dilución. Se preparó un total de 4 placas de pre-dilución incluyendo 10 compuestos de prueba cada una en las posiciones de la placa A1-A10, un compuesto convencional en la posición A11 y un control de dimetilsulfóxido (DMSO) en la posición A12, Todos los pasos de dilución se hicieron en un robot HamiltonSTAR.

40 **Placas maestras:** 30 µl de las diluciones individuales de los compuestos, incluyendo el compuesto convencional y los controles de las 4 "placas de pre-dilución" se transfirieron a una "placa maestra" de 384 pocillos, incluyendo las siguientes concentraciones 1810, 362, 72,5, 54,6, 14,5, 2,9, 0,58 y 0,12 µM, respectivamente, en el 90 % de dimetilsulfóxido (DMSO).

45 **Placas de ensayo:** Entonces se prepararon "placas de ensayo" idénticas mediante el pipeteo de 50 nanolitros de cada una de las diluciones de los compuestos de las "placas maestras" en las "placas de ensayo" de 384 pocillos por medio de un dosificador de 384 canales HummingBird. Estas placas se utilizaron directamente para el ensayo que se llevó a cabo en un volumen total de 9,05 µl. Esto condujo a una concentración final de los compuestos de 10, 2,0, 0,4, 0,08, 0,016, 0,0032, 0,00064 y 0,000128 µM y en una concentración final de dimetilsulfóxido (DMSO) del 0,5 % en el ensayo.

50 Ensayos Celulares

Con el fin de evaluar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad de BCR-ABL1 en los ensayos celulares, los compuestos se evaluaron con el objeto de determinar su capacidad para inhibir selectivamente la proliferación de las células dependiente de la expresión de BCR-ABL1 en relación con las células que no dependen de la expresión de BCR-ABL1,

Se utilizó la línea celular derivada de médula ósea de murino Ba/F3 para generar los modelos de líneas celulares apropiados. Las células Ba/F3 se obtuvieron en la German Collection of Microorganisms and Cell Cultures (Colección Alemana de Microorganismos y Cultivos Celulares) (DSMZ, Braunschweig y DSMZ No. ACC 300). Las células Ba/F3 progenitoras dependen de IL3 para el crecimiento y la sobrevivencia y se utilizaron como la línea celular de referencia que no depende de la actividad de BCR-ABL1 para el crecimiento y la sobrevivencia. Estas células son referidas como Ba/F3-WT.

Con el fin de generar las células Ba/F3 que dependen de la expresión de BCR-ABL1 para el crecimiento y la sobrevivencia, se diseñaron las células Ba/F3 para expresar BCR-ABL1, utilizando una transducción retroviral con un vector retroviral basado en MSCV que contenía un casete de expresión de BCR-ABL1 p210. Cuando se cultivaron en ausencia de IL-3, la proliferación de las células dependió de la expresión de BCR-ABL1, (Daley, G.Q. y Baltimore, D. Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the chronic myeloid leukemia-specific p210 BCR-ABL1 protein. PNAS 1988; 85: 9312-9316). Estas células son referidas como Ba/F3-BCR-ABL-WT. Se empleó un planteamiento similar para generar las células Ba/F3 que dependen de una variante de BCR-ABL1, en donde la treonina 315 es reemplazada con isoleucina. Estas células son referidas como Ba/F3-BCR-ABL-T315I.

Las células Ba/F3-WT se mantuvieron en un medio RPMI1640 con L-glutamina, HEPES (Lonza), suero bovino fetal (FBS) al 10 % (Gibco) y 5 nanog/ml de IL-3 (Calbiochem). Las células Ba/F3-BCR-ABL1-WT y las células Ba/F3-BCR-ABL1-T315I se mantuvieron en el medio RPMI1640 con L-glutamina, HEPES (Lonza) y suero bovino fetal (FBS) al 10 % (Gibco).

Ensayo de Proliferación

Para cada línea celular, se ajustó la densidad celular a 50.000 células/ml y se añadieron 50 μ l (2.500 células) por pocillo de una placa de ensayo de 384 pocillos.

Los compuestos de prueba se volvieron a suspender en DMSO en una concentración de 10 mM. Se llevó a cabo una dilución triple en serie de cada compuesto con DMSO en placas de 384 pocillos utilizando el dosificador de líquidos Janus (PerkinElmer). El compuesto se suministró a las placas de ensayo que contenían 2.500 células en un volumen de 50 μ l por medio de un suministro Acoustic a partir de un ATS-100 (EDC). Para los ensayos de las células Ba/F3-BCR-ABL1-WT, se transfirieron 2 nanolitros de la dilución de cada compuesto a la placa de ensayo para obtener concentraciones finales del ensayo de 0,4 μ M, 0,13 μ M, 0,044 μ M, 0,015 μ M, 0,005 μ M, 0,001 μ M, 0,00033 μ M, 0,00011 μ M, 0,000037 μ M, 0,000012 μ M. Para los ensayos de las células Ba/F3-WT y Ba/F3-BCR-ABL1-T315I, se transfirieron 50 nanolitros de la dilución de cada compuesto a la placa de ensayo para obtener las concentraciones finales del ensayo de 10 μ M, 3,33 μ M, 1,11 μ M, 0,37 μ M, 0,12 μ M, 0,041 μ M, 0,014 μ M, 0,0046 μ M, 0,0015 μ M, 0,00051 μ M.

Las células se incubaron a 37 °C en un ambiente humidificado con dióxido de carbono al 5 % durante 48 horas. Se preparó la solución Britelite plus (Perkin Elmer) de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se añadieron 25 μ l a cada pocillo de la placa de ensayo. Las placas se incubaron durante 3 a 5 min y se detectó la luminiscencia en un lector de placas EnVision Multimode (Perkin Elmer). El grado de luminiscencia se correlacionó con el número de células en cada pocillo. Por lo tanto, se pudo calcular el efecto de la concentración de cada inhibidor y se generaron los valores IC₅₀.

Los compuestos de la invención muestran valores IC₅₀ en el intervalo de 0,1 nM a 20 nM para la inhibición de la actividad quinasa de Abl en un enlace de filtro radiométrico (Radio). Para el ensayo de cambio de movilidad microfluida (Caliper), los valores IC₅₀ se pudieron encontrar en el intervalo de 0,1 nM a 20 nM. Para el ensayo de proliferación celular de Ba/F3-BCR-ABL-WT y T315I, los valores GI₅₀ se pudieron encontrar en el intervalo de 0,5 nM a 50 nM y de 10 nM a 2.000 nM, respectivamente.

Tabla de datos bioquímicos - parte I

Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]
1	< 0,003		35	< 0,003	0,0012	69	< 0,003	0,0005
2	< 0,003		36	< 0,003		70	< 0,003	0,0004
3	< 0,003		37	0,003		71	0,002	0,0034
4	0,007		38	0,004	0,0014	72	< 0,003	0,0011
5	< 0,003	0,0027	39	< 0,003	0,0006	73	0,015	0,014
6	< 0,003		40	0,0002	0,0022	74	0,006	0,004
7	< 0,003	0,0012	41	< 0,003	0,0008	75	< 0,003	0,0006
8	0,013	0,0028	42	< 0,003	0,0008	76	< 0,003	
9	0,017	0,0018	43	0,005		77	0,003	0,0009
10	0,003	0,0022	44	< 0,003		78	< 0,003	0,0002
11	< 0,003		45	< 0,003	0,0011	79	0,004	0,001
12	0,01		46	0,003	0,004	80	0,005	
13	0,0033		47	0,003	0,0012	81	< 0,003	
14	< 0,003		48	0,0042	0,0008	82	< 0,003	0,0006
15	< 0,003		49	0,005	0,0035	83	0,011	
16	< 0,003		50	0,003	0,0011	84	0,003	0,0011
17	< 0,003		51	< 0,003	0,0029	85	0,026	
18	< 0,003		52	< 0,003	0,0006	86	0,0063	0,0006
19	< 0,003		53	< 0,003	0,0004	87	0,006	0,0007
20	< 0,003		54	0,005	0,0009	88	0,004	< 0,00013
21	0,013		55	0,003		89	< 0,003	0,0003
22	< 0,003		56	0,004		90	< 0,003	0,0007
23	< 0,003		57	0,007		91	0,005	
24	< 0,003		58	0,004	0,0006	92	0,006	0,0007
25	< 0,003	0,0019	59	0,006		93	0,006	0,0014
26	< 0,003		60	0,004	0,006	94	< 0,003	
27	< 0,003		61	0,004	0,0005	95	< 0,003	
28	< 0,003		62	0,004	0,0021	96	< 0,003	0,0028
29	< 0,003		63	0,004		97	< 0,003	
30	< 0,003		64	< 0,003		98	0,007	
31	0,007		65	< 0,003	0,0035	99	< 0,003	
32	< 0,003		66	< 0,003	0,0004	100	< 0,003	
33	0,009	0,0048	67	< 0,003		101	< 0,003	
34	< 0,003	0,0008	68	< 0,003	0,0009	102	< 0,003	0,0023

Tabla de datos bioquímicos - parte II

Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]
103	< 0,003		137	0,006	0,0006	171	0,004	< 0,00013
104	0,003		138	0,007	0,0008	172	< 0,003	0,0003
105	< 0,003	0,0006	139	0,005	0,0006	173	0,003	< 0,00013
106	< 0,003		140	0,004	0,0004	174	0,003	0,0009
107	< 0,003		141	0,006		175	0,0005	0,0002
108	< 0,003	0,0003	142	0,006		176	0,011	0,0006
109	< 0,003		143	0,004	0,0011	177	0,001	0,0003
110	0,005		144	0,005		178	0,013	0,0004
111	< 0,003		145	0,004		179	0,002	0,0008
112	< 0,003		146	< 0,003		180	0,001	0,0004
113	< 0,003	0,0015	147	< 0,003		181	0,004	0,0002
114	0,006		148	0,003	0,0025	182	0,004	0,0006
115	0,016		149	0,003	0,0026	183	0,002	0,0005
116	< 0,003	0,0035	150	0,004	0,0065	184	0,006	0,0008
117	0,0004	0,0055	151	< 0,003	< 0,00013	185	0,0024	0,0002
118	< 0,003		152	0,0054		186	0,005	0,0002
119	0,004		153	< 0,003		187	0,004	0,0002
120	< 0,003		154	< 0,003	0,001	188	0,004	0,0002
121	< 0,003	0,0011	155	0,011	0,005	189	0,003	0,001
122	0,005		156	0,005	0,0017	190	0,0059	0,0005
123	0,017		157	< 0,003	0,002	191	0,008	0,0009
124	< 0,003	0,0006	158	0,037	0,0028	192	0,002	0,0013
125	< 0,003	0,0012	159	< 0,003		193	0,0023	0,0004
126	0,003		160	< 0,003		194	0,005	0,0014
127	0,004	0,0011	161	0,012		195	0,003	< 0,00013
128	< 0,003	0,0023	162	0,012		196	0,0051	0,0007
129	0,008	0,0054	163	< 0,003		197	0,016	0,0018
130	0,003	0,0012	164	0,012		198	< 0,003	0,0004
131	0,0084	0,0013	165	< 0,003		199	0,003	0,0012
132	< 0,003	0,0015	166	0,042		200	0,004	0,0012
133	< 0,003	0,0014	167	0,03		201	0,004	0,0019
134	0,01		168	< 0,003		202	0,0034	0,0007
135	< 0,003	0,002	169	0,0011	0,0008	203	0,001	0,0009
136	< 0,003		170	< 0,003	< 0,00013	204	< 0,003	0,0043

Tabla de datos bioquímicos - parte III

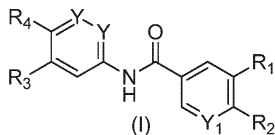
Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]	Caliper ABL1 (64-515) IC ₅₀ [µM]
205	< 0,003	< 0,00013	239	0,004	0,0026	273	0,002	0,0012
206	0,006	0,0005	240	0,002	0,0014	274	< 0,0001	0,0004
207	0,003	0,0011	241	0,0017	0,0013	275	0,005	0,0028
208	< 0,003	0,0006	242	0,006	0,0045	276	0,003	0,0068
209	< 0,003	0,0005	243	0,0013	0,0005	277	0,002	0,0017
210	0,004	0,0008	244	0,001	0,0006	278	0,001	0,0005
211	0,011	0,0033	245	0,005	0,001	279	0,003	0,008
212	0,007	0,011	246	0,001	0,0022	280	0,0020	0,0003
213	0,007	0,016	247	0,0019	< 0,00013	281		0,0110
214	0,008	0,0081	248	0,001	< 0,00013	282		0,0009
215	0,0012	0,0079	249	0,001	0,0007	284	0,0010	0,0008
216	0,003	0,0007	250	0,001	0,0013	285	0,0010	0,0006
217	0,002	0,0004	251	< 0,0001	0,0007	286	0,0020	0,0017
218	0,003	0,0006	252	0,0083	0,0005	287		0,0015
219	0,016	0,016	253	0,002	0,0005	288		0,0010
220	0,006	0,0023	254	< 0,0001	0,0006	289	0,0030	0,0007
221	0,01	0,0013	255	0,0021	0,0011	290	0,0020	0,0008
222	0,011	0,015	256	0,002	0,0004	291		0,0002
223	0,0002	0,01	257	0,003	0,0006	292		0,0005
224	0,0016	0,0047	258	0,0027	0,0011	293		0,0007
225	0,002	0,0085	259	0,0051	< 0,00013	294		0,0030
226		0,0019	260	0,0051	0,001	295		0,0007
227	0,0009	0,0016	261	0,0018	0,0039	296		0,0010
228	0,001	0,0011	262	0,002	0,0007	297		0,0014
229	0,001	0,0024	263	0,003	< 0,00013	298		0,002
230	0,0039	0,0061	264	0,001	0,0006	299		0,0003
231	0,001	0,0059	265	0,003	< 0,00013			
232	0,006	0,0053	266	0,007	0,0024			
233	0,0024	0,004	267	0,0013	0,0006			
234	0,019		268	0,0005	0,0004			
235	0,002	0,0018	269	< 0,0001	< 0,00013			
236	0,003	0,0014	270	0,002	0,0006			
237	0,0006	0,0012	271	0,0005	0,0007			
238	0,002	0,0026	272	0,004	0,0011			

Tabla de datos de proliferación celular Ba/F3-BCR-ABL1-WT y T3151

Ejemplo	Ba/F3-BCR-ABL1-WT IC ₅₀ [μM]	Ba/F3-BCR-ABL1-T3151 IC ₅₀ [μM]	Ejemplo	Radio ABL1 (64-515) IC ₅₀ [μM]	Caliper ABL1 (64-515) IC ₅₀ [μM]
205	< 0,003	< 0,00013	239	0,004	0,0026
2	0,0024	0,124	215	0,0246	0,554
4	0,0056	0,633	216	0,0074	0,169
35	0,0029	0,088	218	0,0009	0,010
57	0,0066	1,117	222	0,0435	0,580
105	0,0125	0,800	248	0,009	0,213
129	0,0102	0,513	249	0,0049	0,130
142	0,0089	0,855	257	0,0011	0,038
170	0,0005	0,013	268	0,0032	0,093
171	0,0005	0,012	278	0,0009	0,024
181	0,0014	0,038	283	0,0216	0,370
186	0,0007	0,019	285	0,0053	0,165
187	0,0008	0,024	297	0,0013	0,035
201	0,0129	0,273	298	0,0022	0,036
208	0,0039	0,130			
212	0,047	0,442			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

5 Y en cada aparición se selecciona independientemente de N y CH;

R₁ se selecciona de pirimidinilo, piridinilo, fenilo, quinoxalinilo e isoquinolinilo; en donde dicho pirimidinilo, piridinilo, fenilo, quinoxalinilo e isoquinolinilo de R₁ está no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R₆;

10 R₂ se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, morfolino, piperazinilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, hexahidropirrolo-[3,4-c]-pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro-[4.4]-nonanilo, 1H-2,3-dihidropirrolo-[3,4-c]-piridinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetrahidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, 3,7-dioxa-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonanilo y -NR_{5a}R_{5b}; en donde dichos pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, morfolino, piperazinilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3.4]-octanilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo, hexahidropirrolo-[3,4-c]-pirrolilo, 6-oxo-2,7-diazaespiro-[4.4]-nonanilo, 1H-2,3-dihidropirrolo-[3,4-c]-piridinilo, 2-oxo-oxazolidinilo, 1,4-diazepanilo, tetra-
15 hidro-2H-piranilo, 3,6-dihidro-2H-piranilo, o 3,7-dioxa-9-azabicyclo-[3.3.1]-nonanilo está no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos R₇;

R₃ se selecciona de hidrógeno y halo;

R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃;

R_{5a} se selecciona de hidrógeno y metilo;

20 R_{5b} se selecciona de alquilo C₁-C₄ y tetrahidro-2H-piran-4-ilo; en donde este alquilo de R_{5b} está no sustituido o sustituido con 1 a 3 grupos independientemente seleccionados de hidroxilo y dimetilamino;

R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, metoxi-carbonilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, hidroxilo-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo;

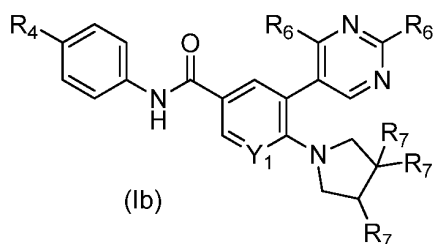
25 R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroxilo, metilo, metoxi, hidroxilo-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; en donde dicho 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo puede estar opcionalmente sustituido con amino;

30 Y₁ se selecciona de N y CR₅; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno, metoxi e imidazolilo; en donde dicho imidazolilo está no sustituido o sustituido con metilo;

Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂; e

Y₃ se selecciona de hidrógeno, halo, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (Ib):



en donde:

R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃;

R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, metoxi-carbonilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, hidroxi-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo;

5 R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroxi, metilo, metoxi, hidroxi-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo, pirrolo-[3,4-c]-pirazol-5(1H,4H,6H)-ilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo; en donde dicho 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo puede estar opcionalmente sustituido con amino;

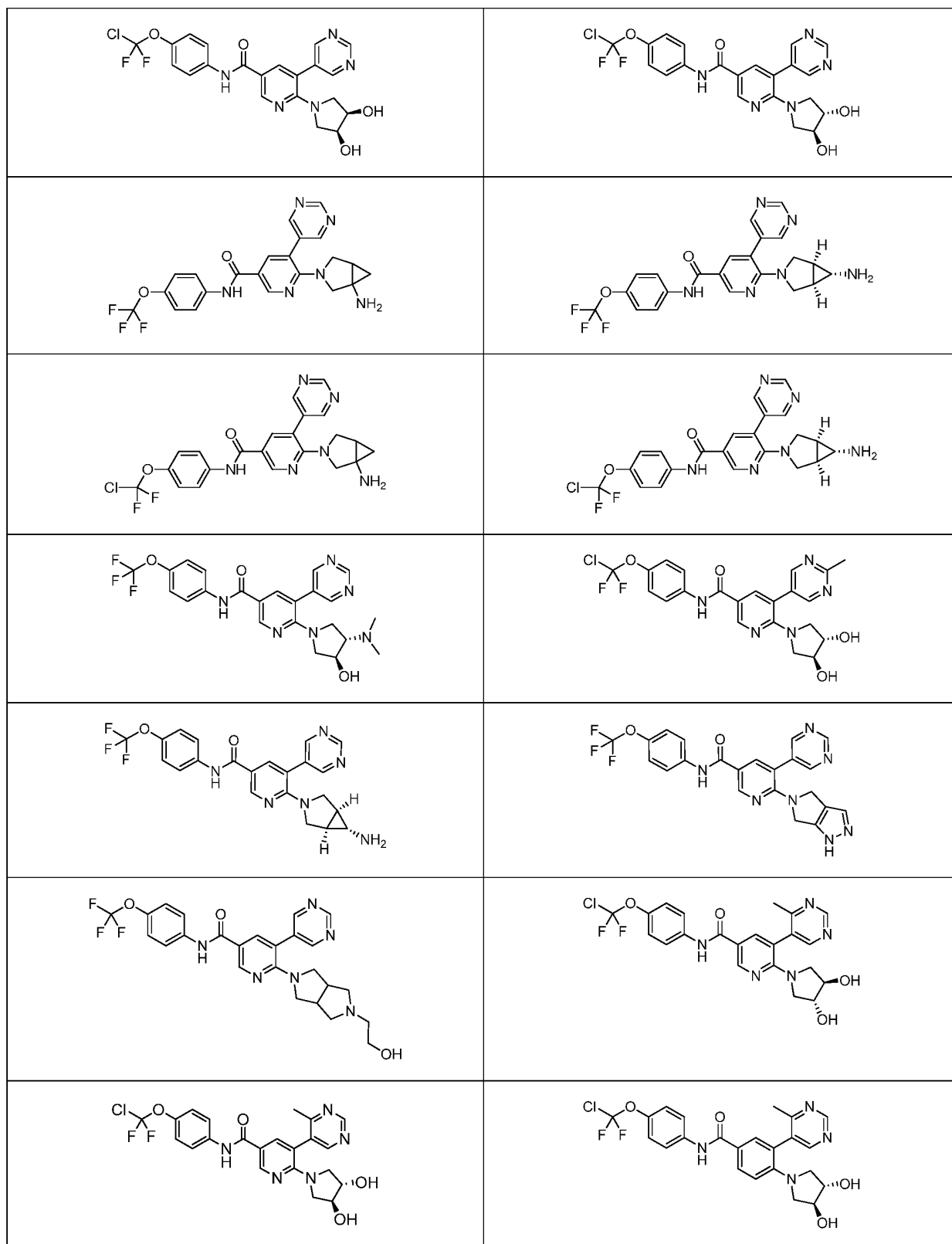
10 Y₁ se selecciona de CH y N;

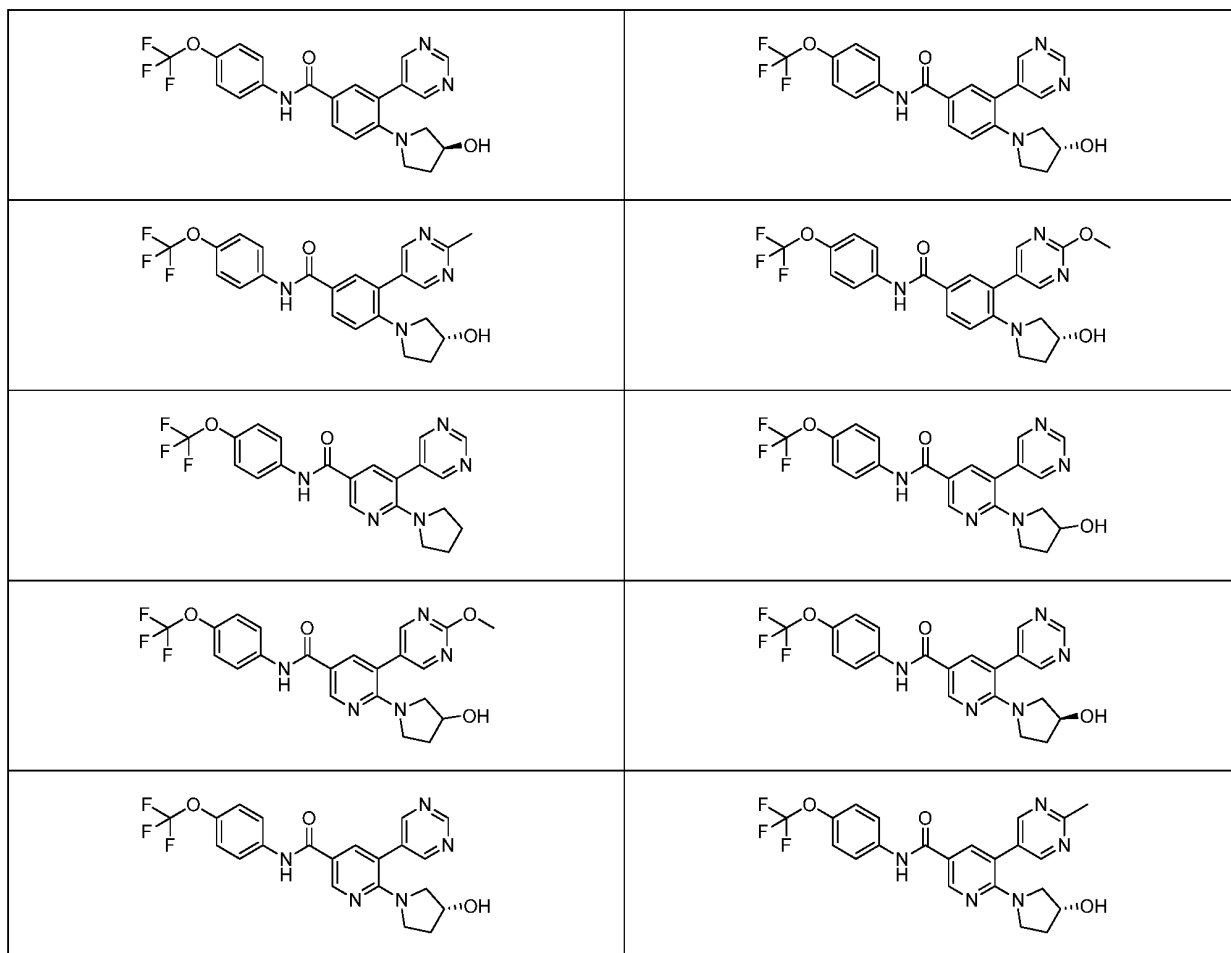
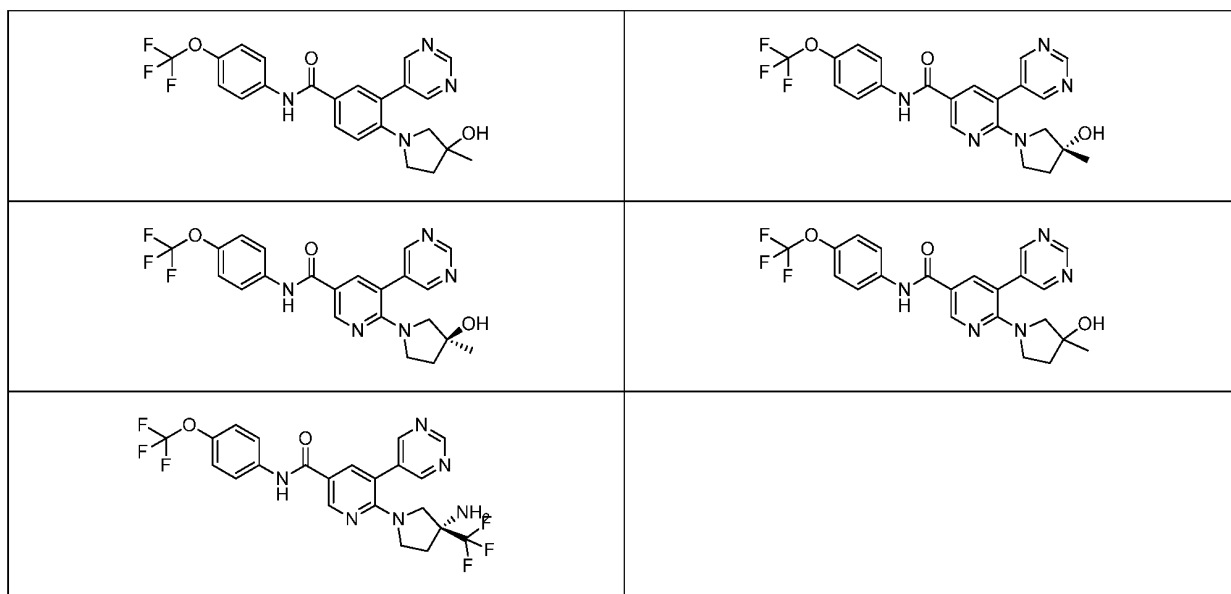
Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂;

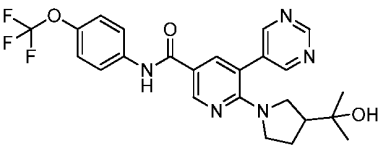
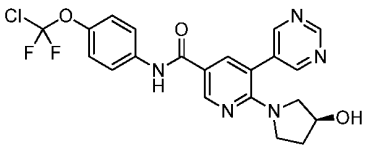
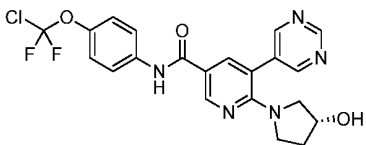
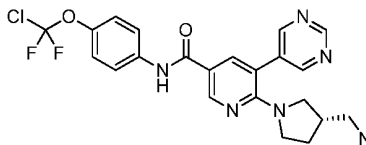
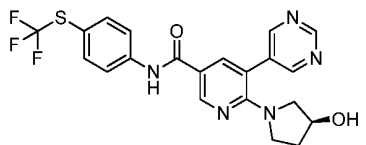
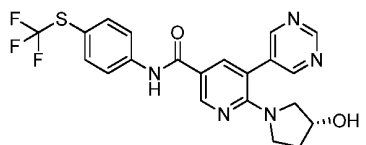
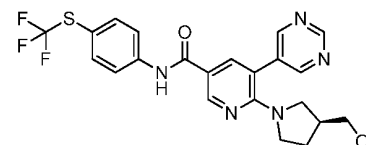
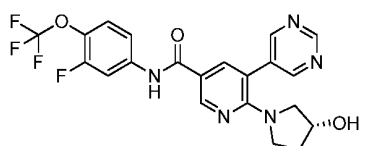
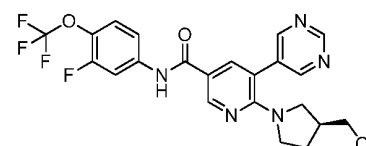
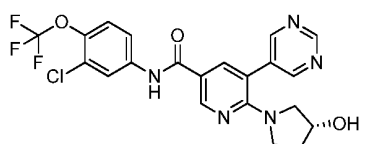
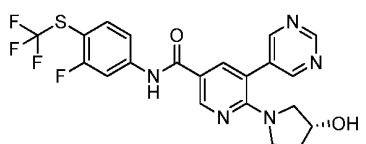
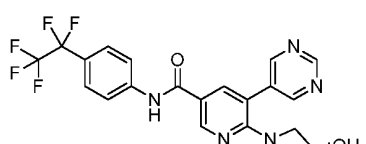
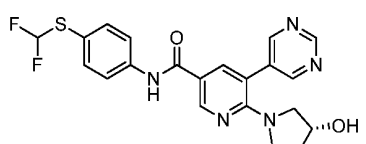
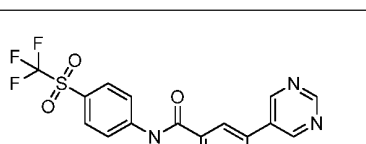
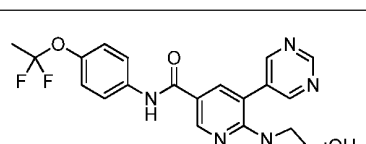
Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

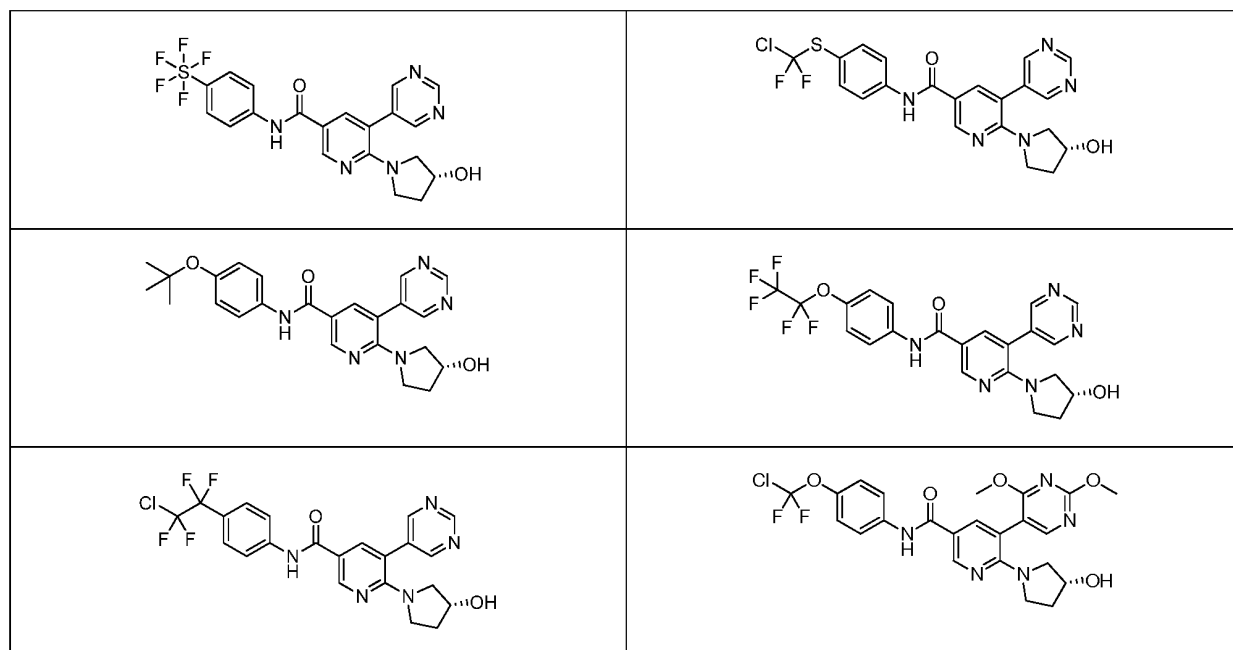
3. El compuesto de la reivindicación 2 de la fórmula seleccionado de:

15



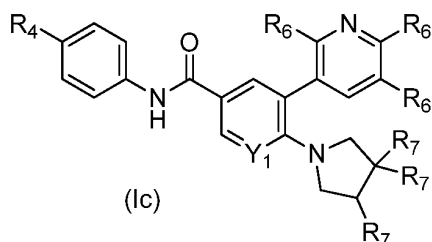




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula (Ic):



5 en donde:

R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃;

R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, metoxi-carbonilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, hidroxi-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo;

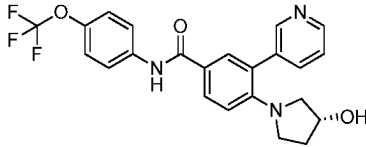
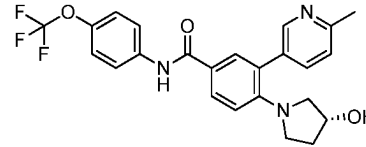
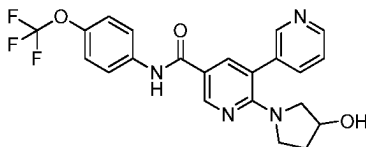
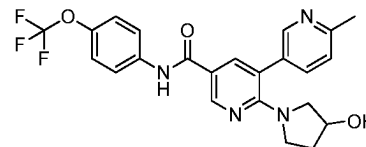
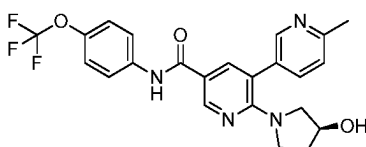
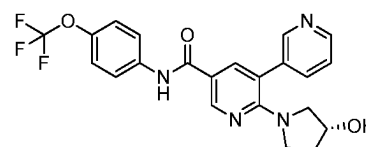
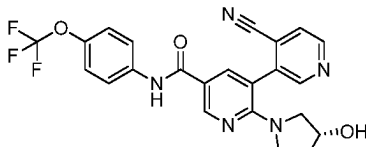
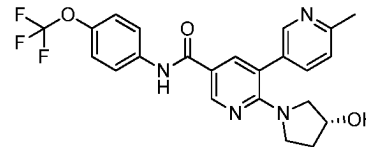
10 R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroxilo, metilo, metoxi, hidroxi-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo;

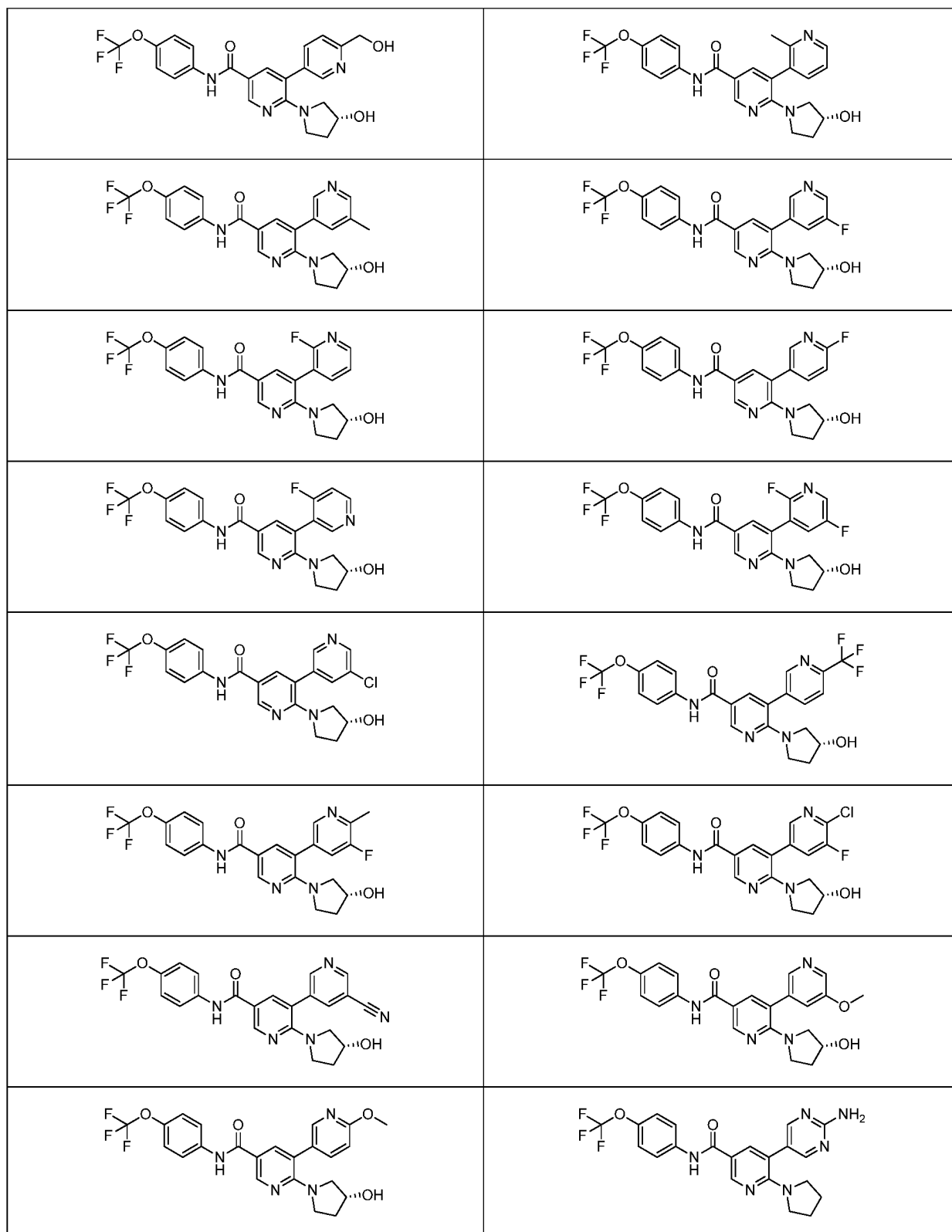
Y₁ se selecciona de CH y N;

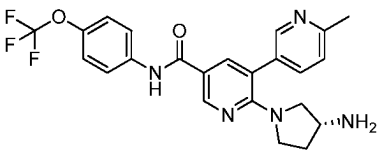
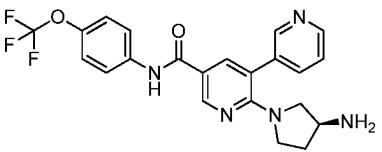
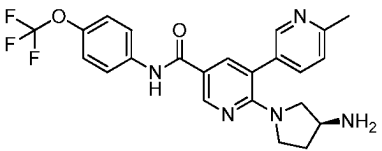
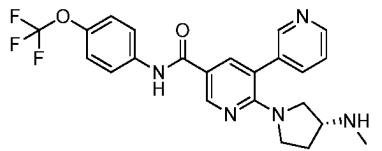
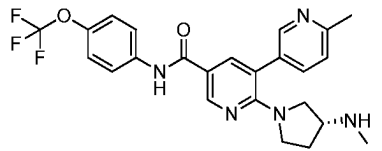
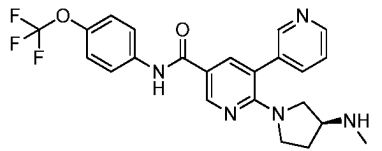
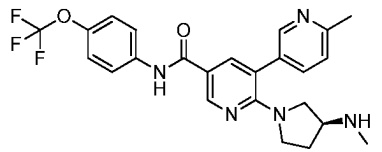
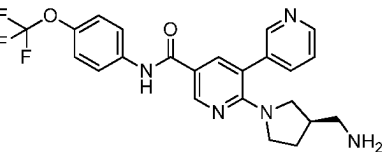
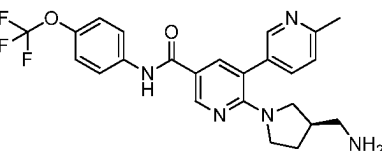
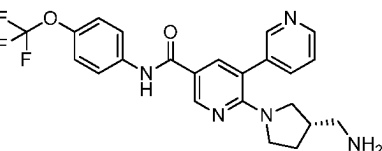
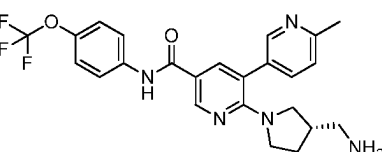
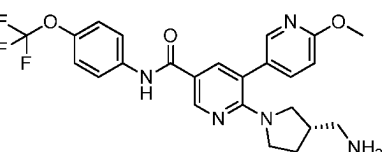
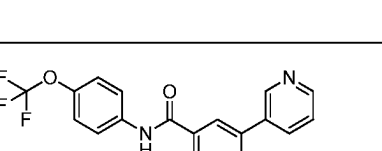
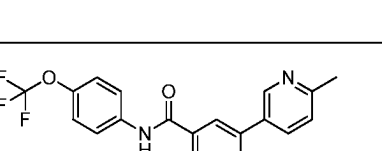
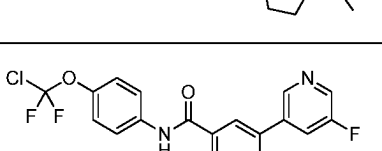
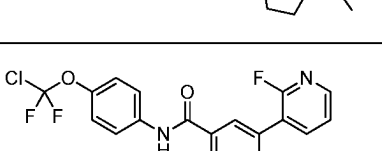
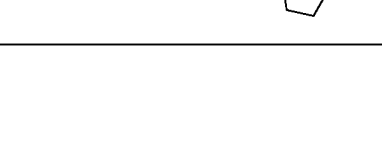
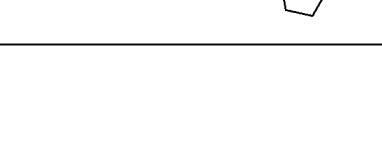
Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂;

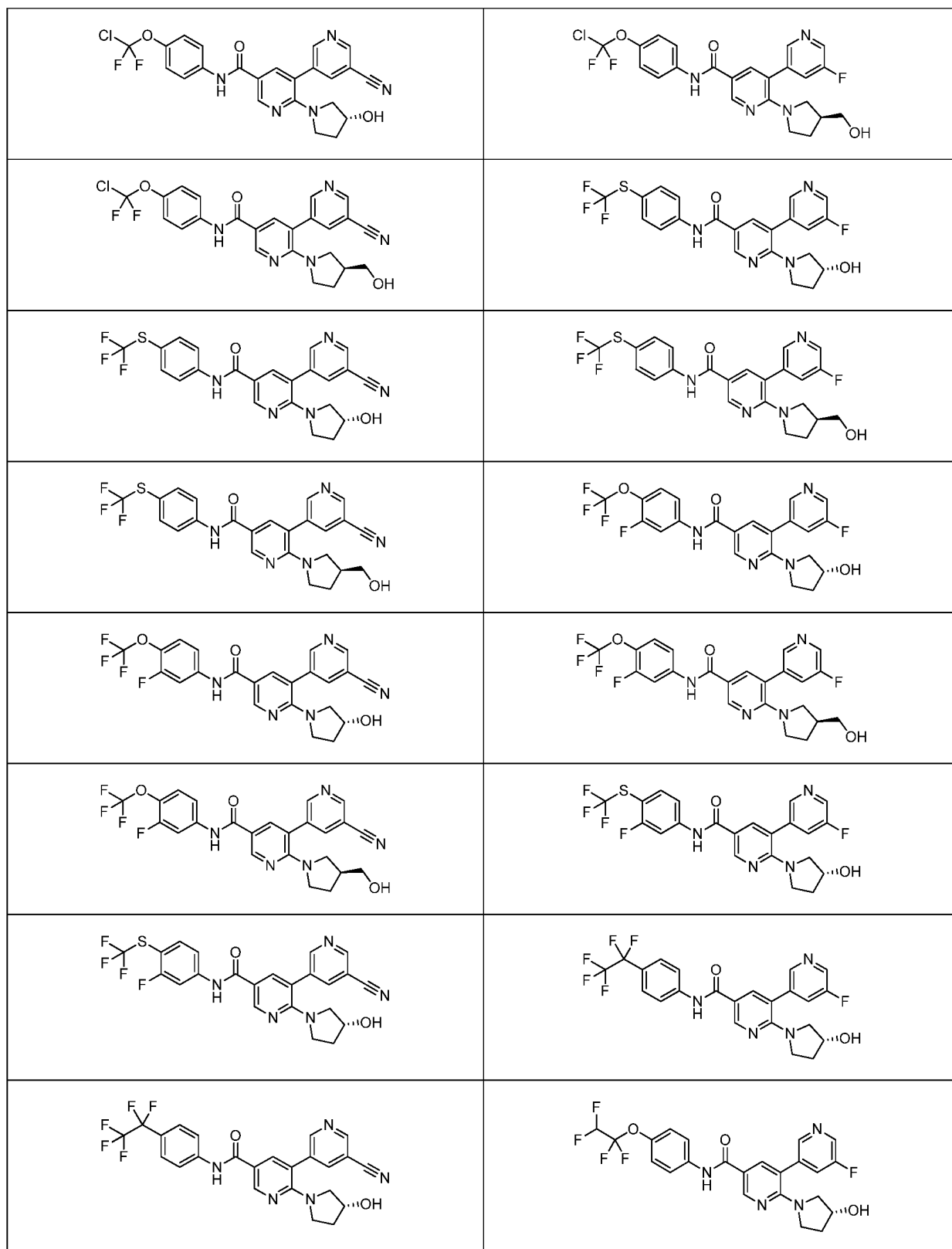
15 Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

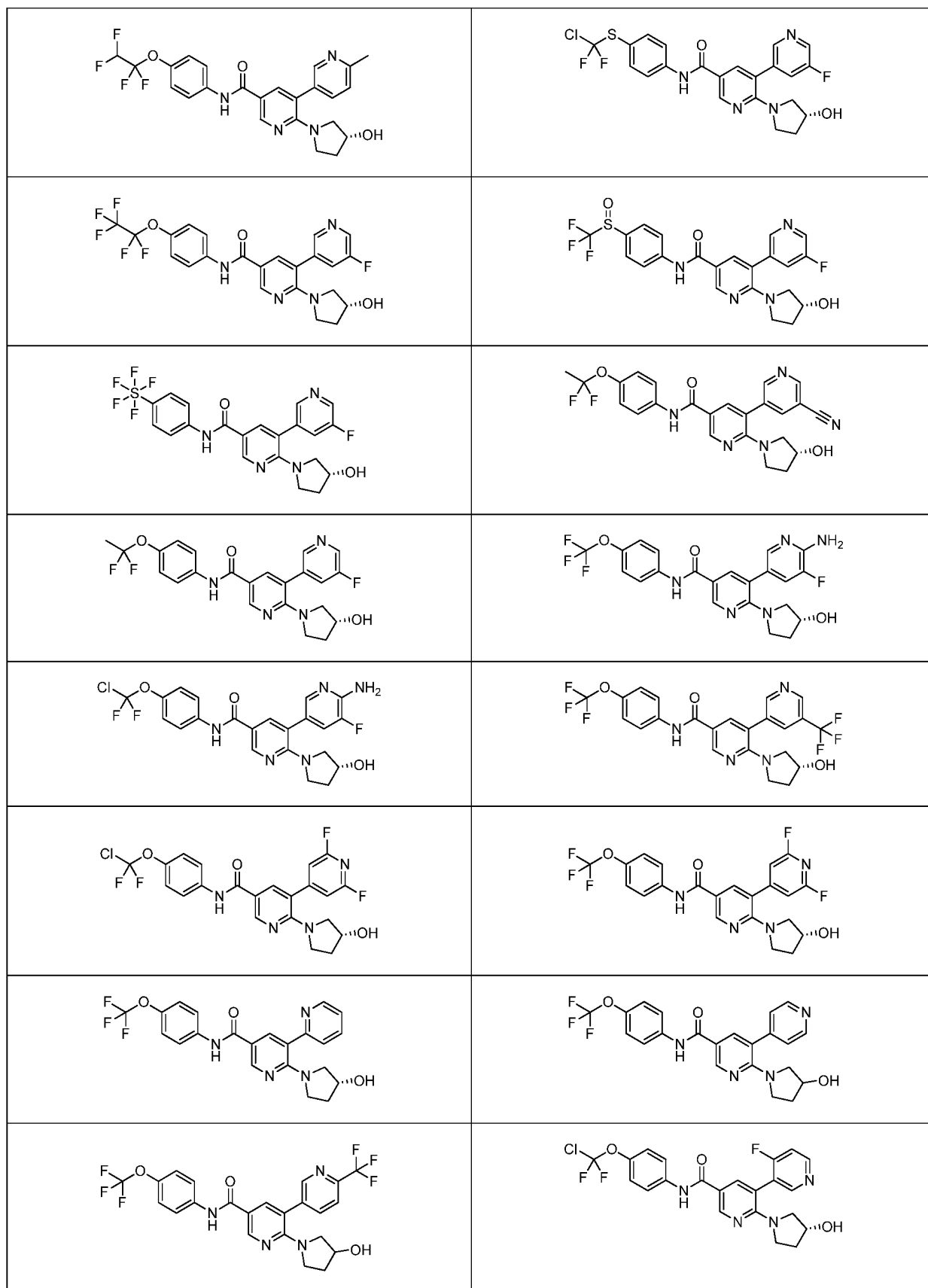
5. El compuesto de la reivindicación 4 seleccionado de:

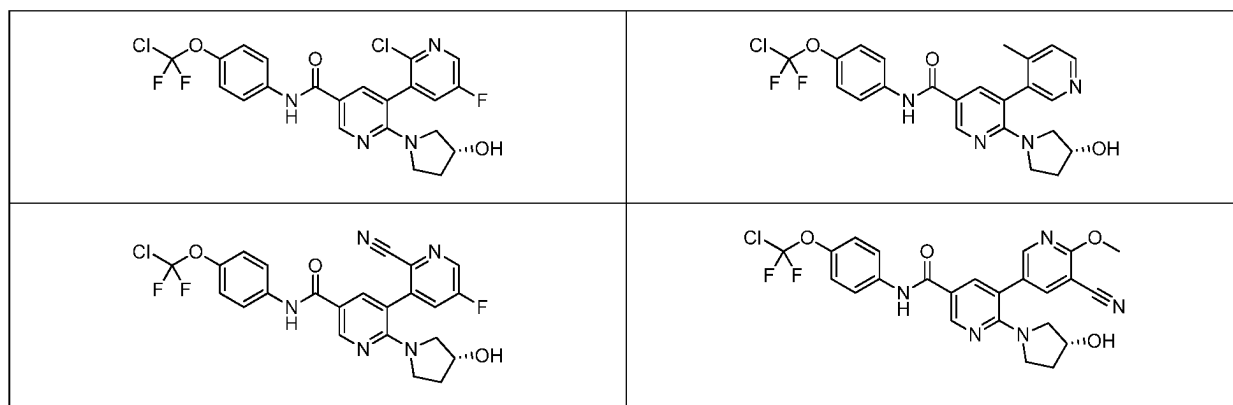
	
	
	
	



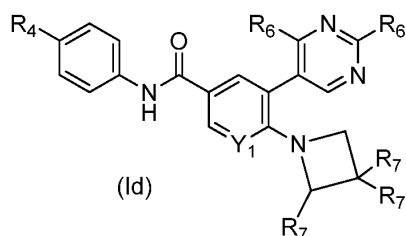






o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula (Id):



5 en donde:

R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃;

R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, metoxi-carbonilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, ciano, trifluorometilo, hidroxi-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo;

10 R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroxilo, metilo, metoxi, hidroxi-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo;

Y₁ se selecciona de CH y N;

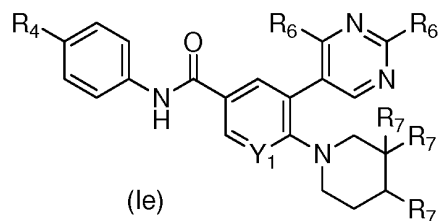
Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂;

15 Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 6 seleccionado de:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

8. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula (Ie):



5 en donde:

R₄ se selecciona de -SF₅ e -Y₂-CF₂-Y₃;

R₆ en cada aparición se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, ciano, trifluorometilo, metoxi-carbonilo, 2-hidroxiopropan-2-ilo, hidroxi-metilo, halo, amino, fluoro-etilo, etilo y ciclopropilo;

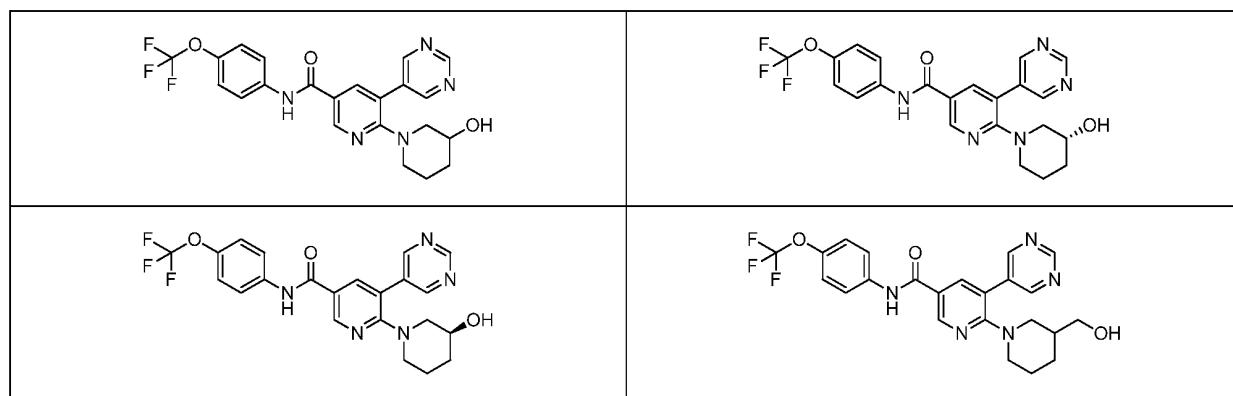
R₇ en cada aparición se selecciona independientemente de hidroxilo, metilo, metoxi, hidroxilo-metilo, amino, metil-amino, amino-metilo, trifluorometilo, 2-hidroxi-propan-2-ilo, metil-carbonil-amino, dimetil-amino, ciano y amino-carbonilo; o dos grupos R₇ se combinan con el átomo con el que están unidos, para formar un anillo seleccionado de ciclopropilo y 3-azabicyclo-[3.1.0]-hexan-3-ilo;

5 Y₁ se selecciona de CH y N;

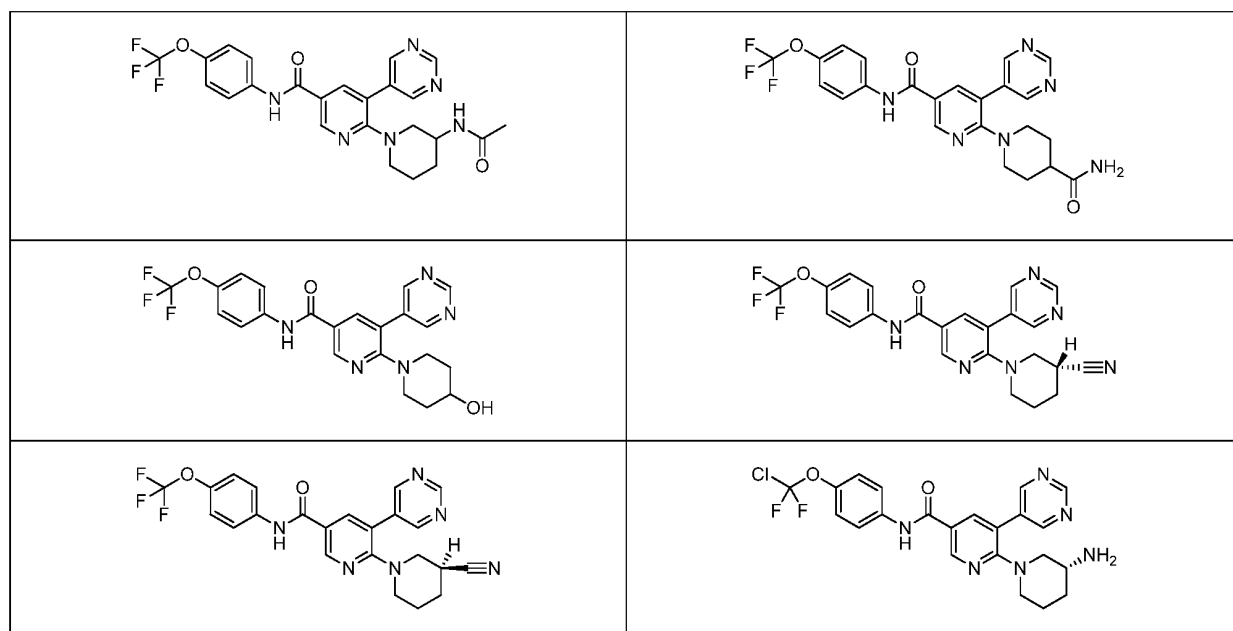
Y₂ se selecciona de CF₂, O y S(O)₀₋₂;

Y₃ se selecciona de hidrógeno, fluro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo; o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 8 seleccionado de:

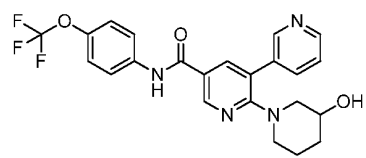
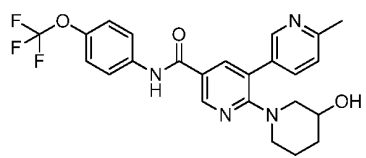
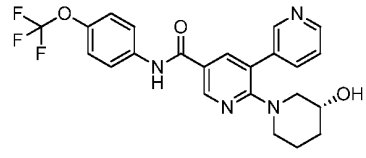
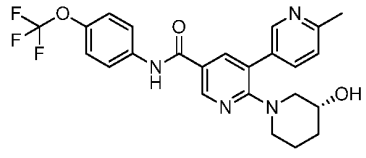
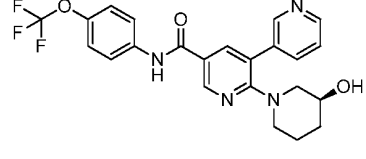
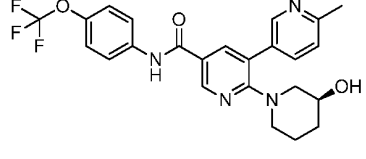
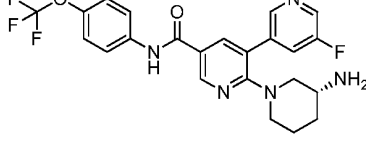



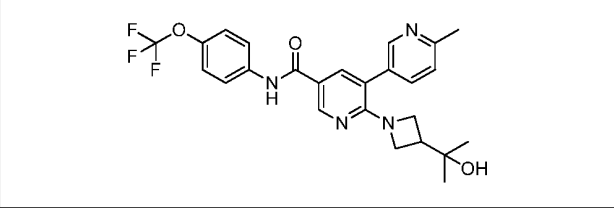
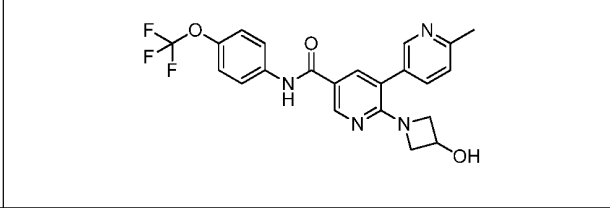
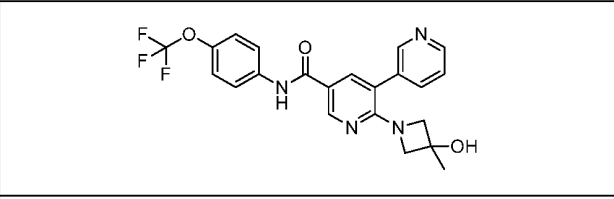
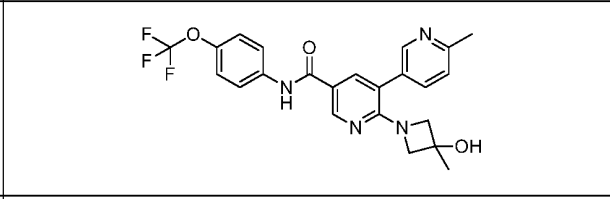
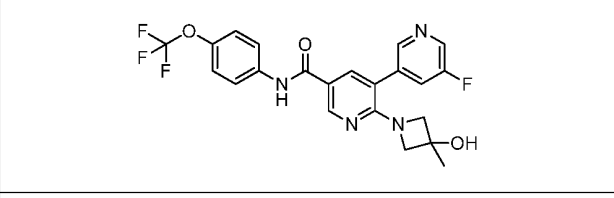
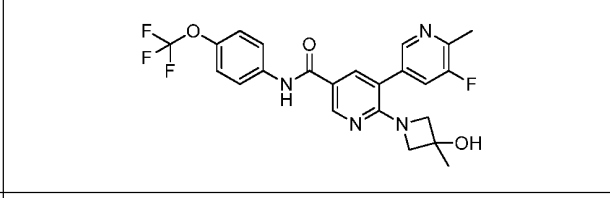
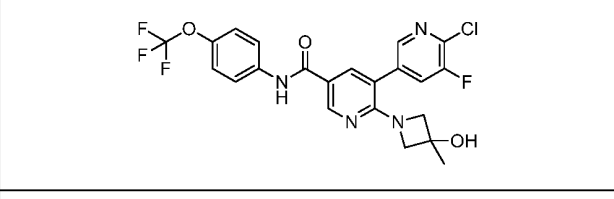
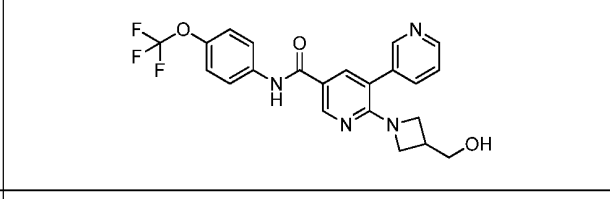
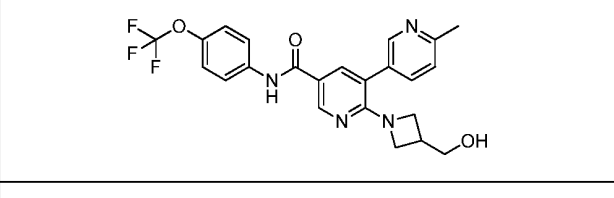
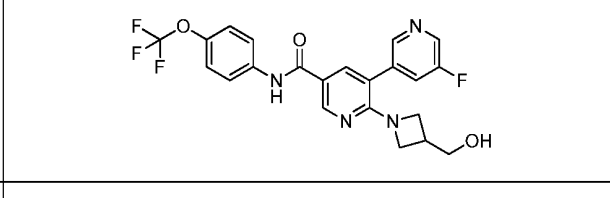
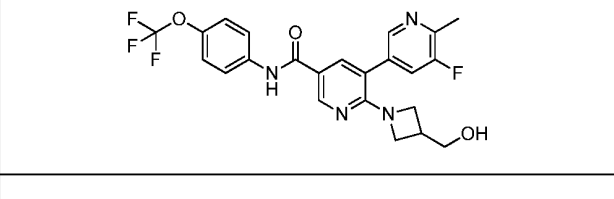
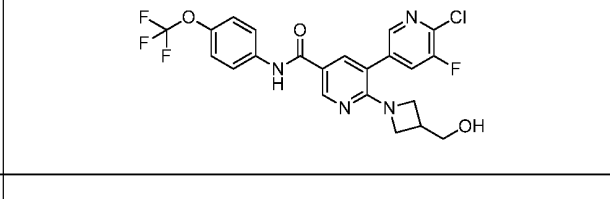
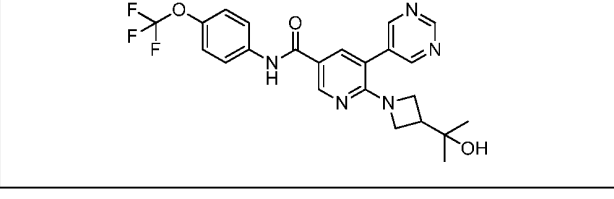
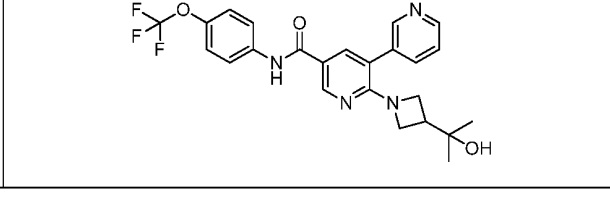
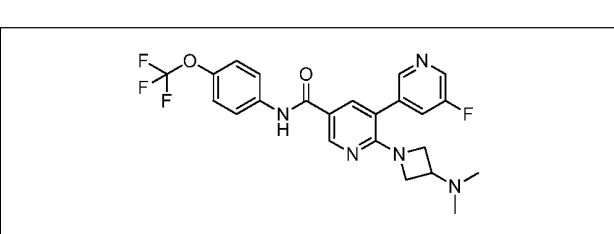
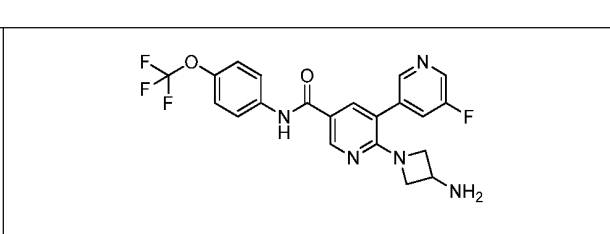
10

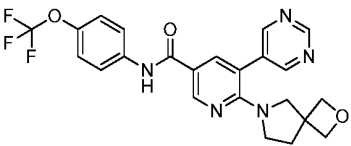
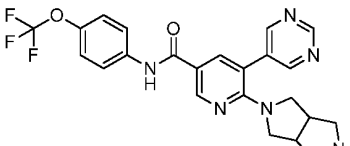
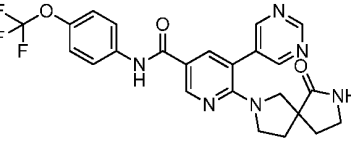
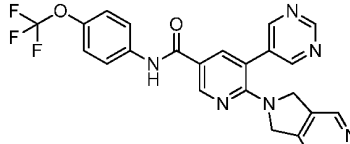
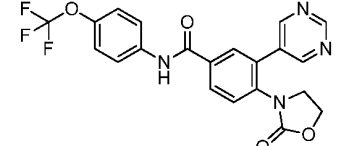
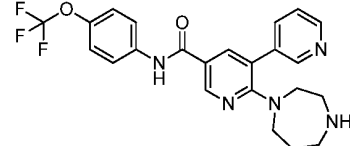
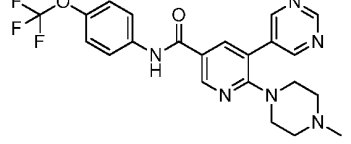
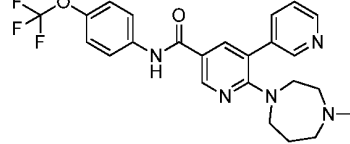
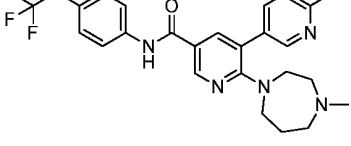
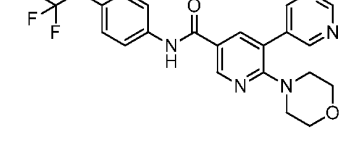
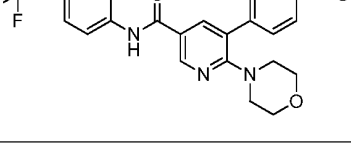
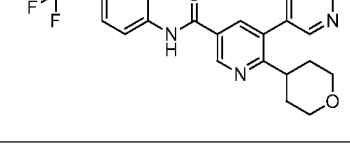


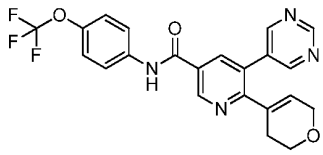
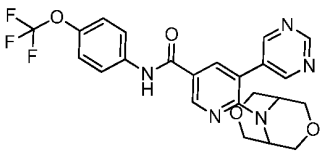
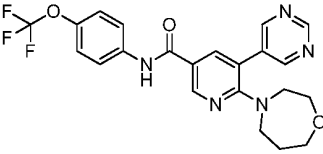
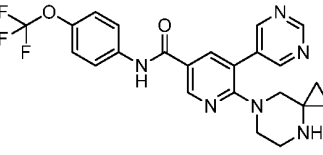
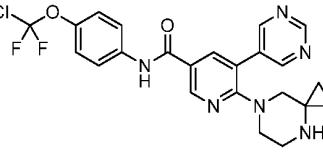
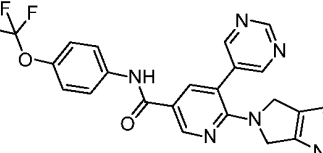
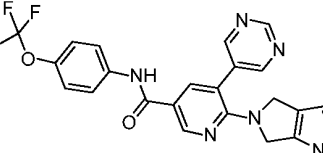
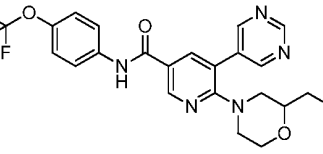
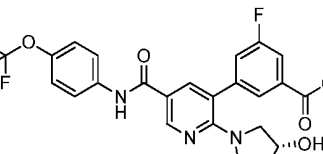
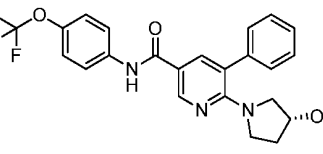
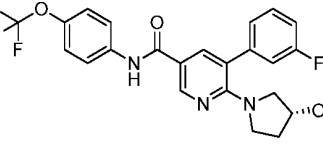
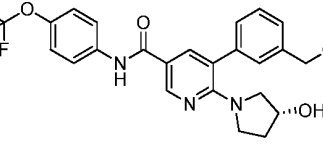
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

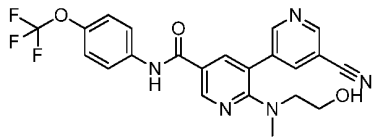
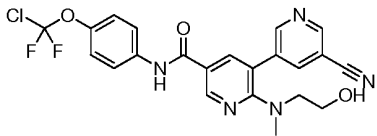
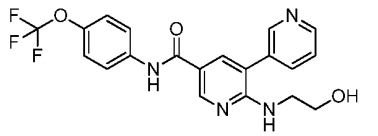
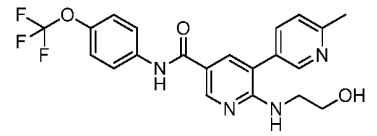
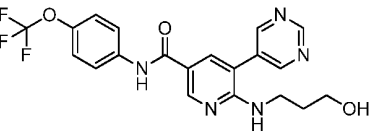
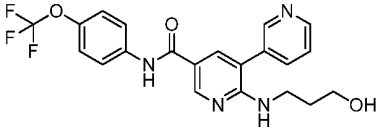
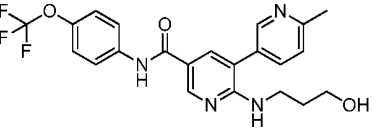
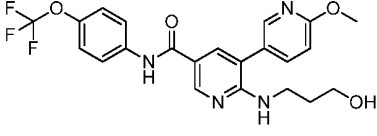
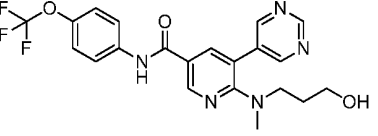
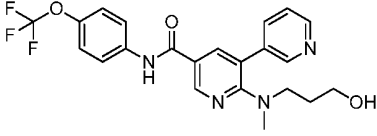
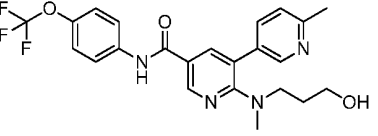
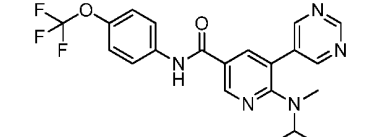
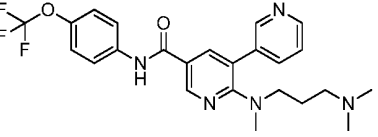
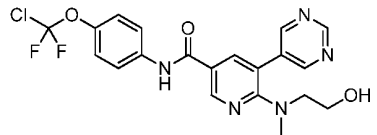
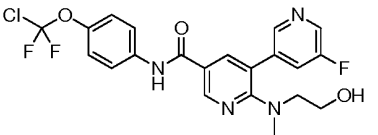
10. El compuesto de la reivindicación 2 seleccionado de:

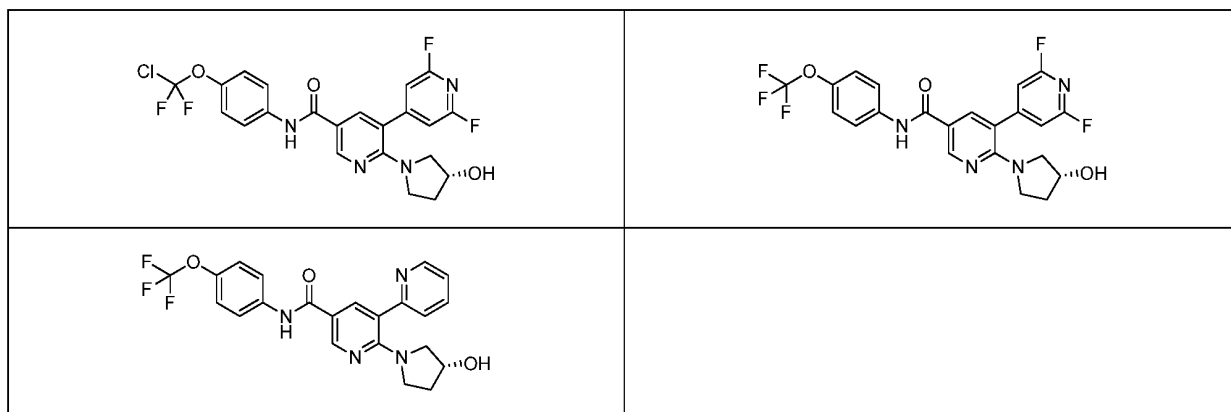
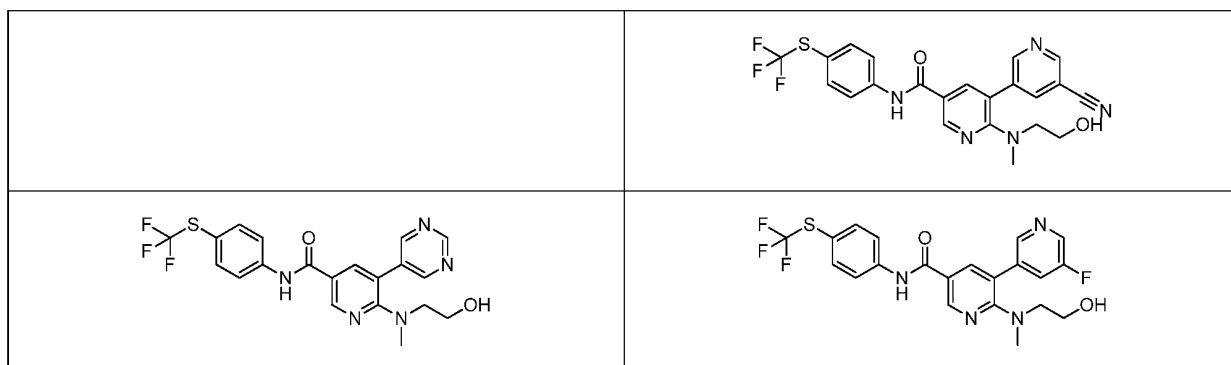
	
	
	
	

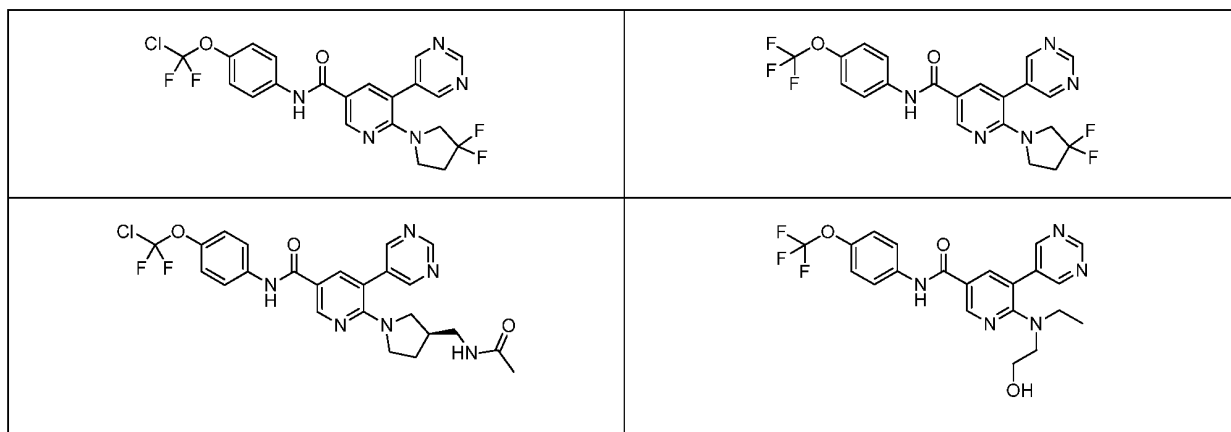
	
	
	
	
	
	
	

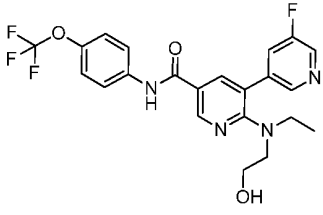
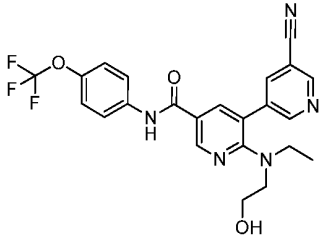
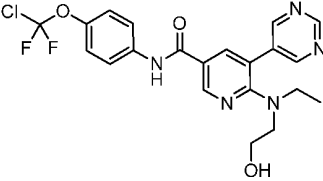
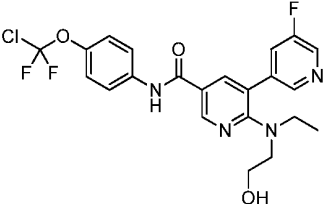
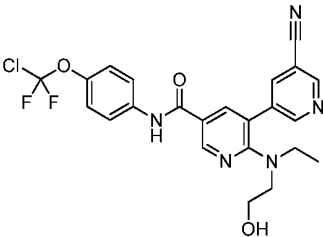
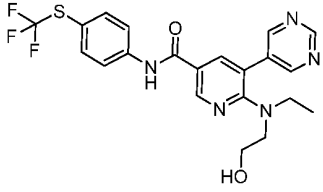
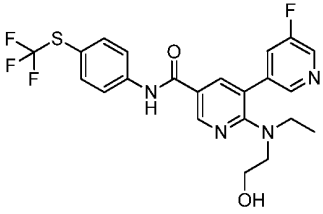
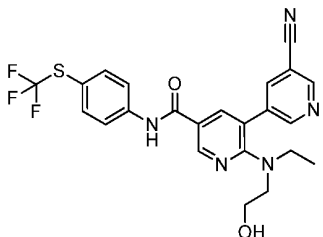
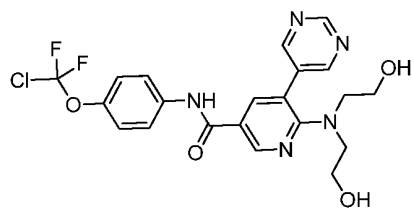
	
	
	
	
	
	
	
	



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto seleccionado de:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende además un agente terapéutico adicional.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en donde el agente terapéutico adicional se selecciona de un compuesto contra el cáncer, un analgésico, un antiemético, un antidepresivo y un agente anti-inflamatorio.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11 o una composición de una cualquiera de las

reivindicaciones 12 - 14, para su uso en el tratamiento de cáncer.

- 5 16. Un compuesto o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el cáncer se selecciona de carcinoma de pulmón, carcinoma pancreático, carcinoma de vejiga, carcinoma de colon, trastornos mieloides, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, melanoma, adenomas y carcinomas del ovario, ojo, hígado, conducto biliar y sistema nervioso.