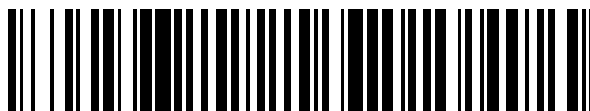


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 549**

51 Int. Cl.:

C07D 213/73 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)
C07D 309/22 (2006.01)
C07D 215/14 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07C 233/25 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2015 PCT/US2015/023805**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015 WO15153720**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2015 E 15717342 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 3126351**

54 Título: **Inhibidores de biaril quinasa**

30 Prioridad:

02.04.2014 US 201461973942 P
08.10.2014 US 201462061591 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2019

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

LUO, GUANGLIN;
CHEN, LING;
DZIERBA, CAROLYN DIANE;
DITTA, JONATHAN L.;
MACOR, JOHN E. y
BRONSON, JOANNE J.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 700 549 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

Inhibidores de biaryl quinasa

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente divulgación se dirige generalmente a compuestos que pueden inhibir la quinasa 1 asociada a adaptador (AAK1), composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos para inhibir AAK1.

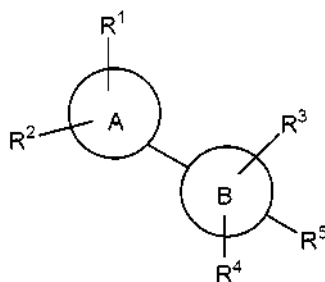
- 10 La quinasa 1 asociada a adaptador (AAK1) es un miembro de la familia Ark1/Prk1 de serina/treonina quinasa. El ARNm de AAK1 existe en dos formas de corte y empalme denominadas corta y larga. La forma predominante es la larga y se expresa abundantemente en el cerebro y el corazón (Henderson y Conner, *Mol. Biol. Cell.* 2007, 18, 2698-2706). AAK1 se enriquece en preparaciones sinaptosómicas y se localiza junto con estructuras endocíticas en células cultivadas. AAK1 modula la endocitosis recubierta de clatrina, un proceso que es importante en el reciclaje de vesículas sinápticas y en la endocitosis mediada por receptor. AAK1 se asocia con el complejo AP2, un heterotetrámero que une la carga del receptor al recubrimiento de clatrina. La unión de la clatrina a AAK1 estimula la actividad de quinasa AAK1 (Conner et al., *Traffic* 2003, 4, 885-890; Jackson et al., *J. Cell. Biol.* 2003, 163, 231-236). AAK1 fosforila la subunidad mu-2 de AP-2, que promueve la unión de mu-2 a los motivos de clasificación que contienen tirosina en los receptores de carga (Ricotta et al., *J. Cell Bio.* 2002, 156, 791-795; Conner y Schmid, *J. Cell Bio.* 2002, 156, 921-929). No es necesaria la fosforilación de Mu2 para la captación por el receptor, pero su fosforilación potencia la eficacia de la internalización (Motely et al., *Mol. Biol. Cell.* 2006, 17, 5298-5308).

- 25 Se ha identificado a AAK1 como un inhibidor de la señalización de neuregulina-1/ERbB4 en células PC 12. La pérdida de expresión de AAK1 mediante silenciamiento génico mediado por interferencia de ARN o tratamiento con el inhibidor de quinasa K252a (que inhibe la actividad quinasa de AAK1) da como resultado la potenciación del recrecimiento de neuritas inducido por neuregulina-1. Estos tratamientos dan como resultado una expresión aumentada de ErbB4 y una acumulación de ErbB4 en o próxima a la membrana plasmática (Kuai et al., *Chemistry and Biology* 2011, 18, 891-906). NRG1 y ErbB4 son supuestos genes de susceptibilidad a la esquizofrenia (Buonanno, *Brain Res. Bull.* 2010, 83, 122-131). Se han asociado SNP en ambos genes con múltiples endofenotipos de esquizofrenia (Greenwood et al., *Am. J. Psychiatry* 2011, 168, 930-946). Algunos modelos de ratón KO para neuregulina 1 y ErbB4 han demostrado cambios morfológicos para la esquizofrenia y fenotipos conductuales relevantes (Jaaro-Peled et al., *Schizophrenia Bulletin* 2010, 36, 301-313; Wen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 2010, 107, 1211-1216). Además, un polimorfismo de un solo nucleótido en un intrón del gen AAK1 se ha asociado con la edad de aparición de la enfermedad de Parkinson (Latourelle et al. *BMC Med. Genet.* 2009, 10, 98). Estos resultados sugieren que la inhibición de la actividad de AAK1 puede tener utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia, déficits cognitivos en la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, dolor neuropático, trastorno bipolar y enfermedad de Alzheimer.

- 40 Además, los estudios usando células Huh-7.5 indican una utilidad potencial para los inhibidores de la quinasa AAK1 en el tratamiento de la infección por hepatitis C (HCV). La reducción de la proteína AAK1 mediante el silenciamiento génico mediado por ARN de interferencia, el tratamiento con el inhibidor de la quinasa sunitinib (un potente inhibidor de AAK1) y la sobreexpresión del mutante en el sitio de fosforilación de Mu2 (sustrato de AAK1) dan como resultado una reducción del ensamblaje del virión HCV. Además, se demostró que los mismos tratamientos inhiben la entrada del HCV, lo que sugiere que los inhibidores de AAK1 pueden interrumpir dos etapas dependientes del hospedador del ciclo de vida del virus (Neveu et al., *PLoS Pathog.* 2012, 8, 1-16; Neveu et al., *J. Virol.* 2015, publicado en línea el 4 de febrero). Los inhibidores de AAK1 también pueden ser útiles contra el VIH y el HBV (véase, por ejemplo, Boge et al., *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 15773-15778).

En su primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)

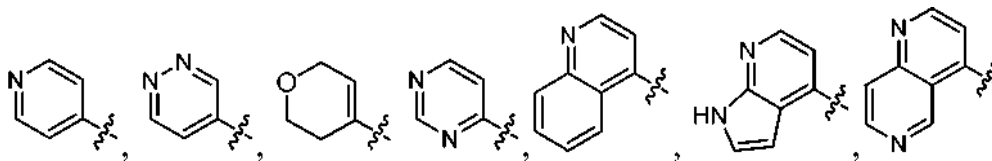
- 50 Un compuesto de fórmula (I)



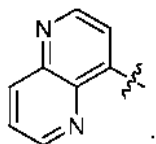
(I),


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

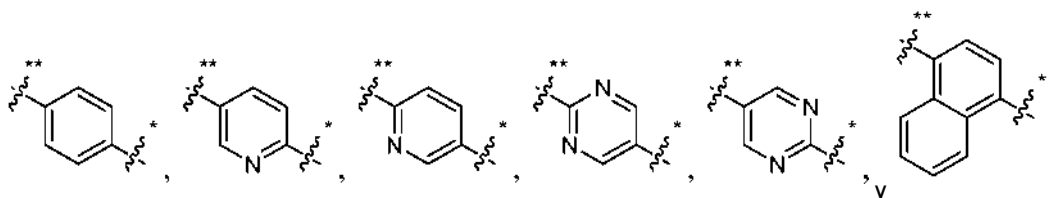
A se selecciona entre



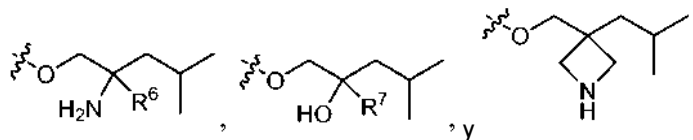
5 , y



10 ; en la que  representa el punto de unión a B; B se selecciona entre

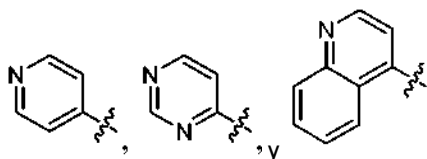


15 en la que "*" indica el punto de unión a R5 y "*" indica el punto de unión al anillo A;
 R¹ se selecciona entre hidrógeno, amino, -CO₂H, difluorometilo, etilo, halo, hidroximetilo, metoxi, metilo, -NHC(O)CH₃, -NHCO₂CH₃, trifluorometoxi y trifluorometilo;
 R² se selecciona entre hidrógeno, ciano, -CH₂OH, halo y metilo;
 R³ se selecciona entre hidrógeno, ciano, ciclopropilo, difluorometilo, halo, hidroximetilo, metoxi, metilo, metilsulfonilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, -CH₂N(CH₃)₂, y un anillo aromático de cinco miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
 20 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halo y metilo;
 R⁵ se selecciona entre

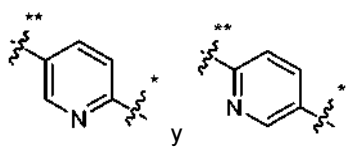


25 R⁶ se selecciona entre hidrógeno, etilo, fluorometilo, difluorometilo, metilo y trifluorometilo; y R⁷ es metilo.

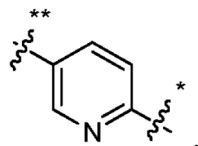
30 En una primera realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A se selecciona entre



35 En una segunda realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que B se selecciona entre

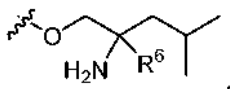


En una tercera realización, B es .



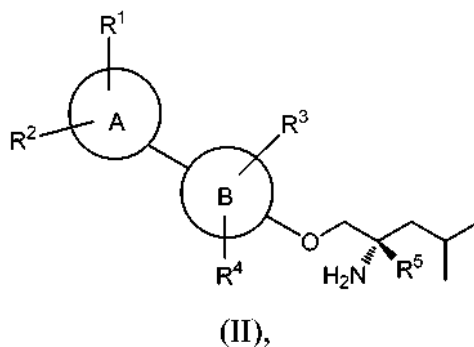
5

En una cuarta realización del primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es



10

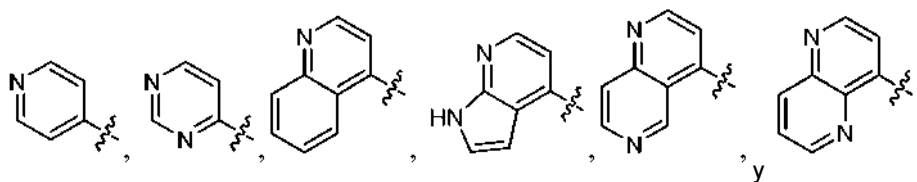
En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



15

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

A se selecciona entre



20

en la que “” representa el punto de unión a B;

B se selecciona entre fenilo y piridinilo;

25

R¹ se selecciona entre hidrógeno, difluorometilo, halo, metoxi, metilo, -NHC(O)CH₃, -NHCO₂CH₃, y trifluorometilo;

R² se selecciona entre hidrógeno, -CH₂OH y halo;

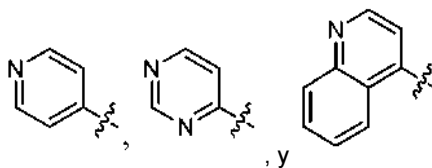
R³ se selecciona entre hidrógeno, ciano, ciclopropilo, difluorometilo, halo, hidroximetilo, metoxi, metilo, trifluorometoxi, trifluorometilo y un anillo aromático de cinco miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halo y metilo; y

30

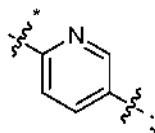
R⁵ se selecciona entre hidrógeno, etilo, fluorometilo, difluorometilo, metilo y trifluorometilo.



En una primera realización del segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), o una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A se selecciona entre



5

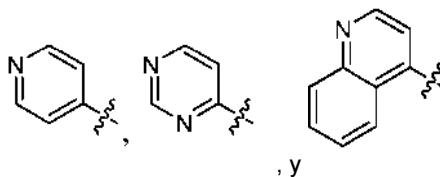
En una segunda realización del segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), o una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que B es piridinilo. En una tercera realización B es .



en la que  representa el punto de unión a A y  representa el punto de unión al átomo de oxígeno.

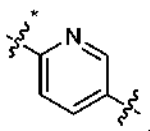
10 En una cuarta realización del segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), o una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

A se selecciona entre



15

y
B es



20

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un transportador farmacéuticamente aceptable.

25

En un cuarto aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o manejo de una enfermedad o un trastorno mediado por la actividad AAK1. En una primera realización del cuarto aspecto, la enfermedad o trastorno se selecciona entre la enfermedad de Alzheimer, el trastorno bipolar, el dolor, la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia. En una segunda realización, el dolor es dolor neuropático. En una tercera realización, el dolor neuropático es fibromialgia o neuropatía periférica.

30

Otros aspectos de la presente divulgación pueden incluir combinaciones adecuadas de realizaciones divulgadas en el presente documento.

35 Otros aspectos y realizaciones adicionales pueden encontrarse en la descripción proporcionada en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

40 Los aspectos de la divulgación se ilustran en la Figura 1, que muestra los resultados obtenidos a partir de un modelo de dolor con formalina usando ratones knockout AAK1 homocigotos (-/-) y sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+). Los ratones knockout AAK1 homocigotos (-/-) muestran una clara reducción tanto en la respuesta al dolor agudo como tónico en comparación con sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+).

Esta divulgación se basa, en parte, en el descubrimiento de que los ratones knockout para AAK1 muestran una alta resistencia al dolor. Ese descubrimiento provocó una investigación que finalmente condujo al descubrimiento de los inhibidores de AAK1, composiciones que los comprenden y métodos para usarlos.

5 La descripción de la presente divulgación del presente documento debe interpretarse de manera coherente con las leyes y principios de la unión química. En algunos casos, puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para dar cabida a un sustituyente en cualquier ubicación dada.

10 Debe entenderse que los compuestos abarcados por la presente divulgación son aquellos que son estables de forma adecuada para su uso como agente farmacéutico.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados: En el caso de inconsistencias, prevalecerá la presente divulgación, incluyendo las definiciones.

15 Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

20 En algunos casos, el número de átomos de carbono en cualquier grupo concreto se indica después de la cita del grupo. Por ejemplo, la expresión "alquilo C1-6" indica un grupo alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono. En caso de que existan estas denominaciones, sustituyen a todas las demás definiciones contenidas en el presente documento.

El término "halo", como se usa en el presente documento, se refiere a Br, Cl, F y/o I.

25 Pueden existir centros asimétricos en los compuestos de la presente divulgación. Debe entenderse que la divulgación abarca todas las formas estereoquímicas isoméricas o mezclas de las mismas, que poseen la capacidad de inhibir a AAK1. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos, seguido de separación, tal como conversión a una mezcla de diastereómeros, seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de enantiómeros en columnas de cromatografía quiral. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles o se pueden producir y separar por técnicas conocidas en la técnica.

30 Determinados compuestos de la presente divulgación pueden existir también en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría de torsión debida a una restricción en las rotaciones alrededor de un enlace simple asimétrico, por ejemplo las debidas al impedimento estérico o tensiones en el anillo, pueden permitir la separación de los diferentes conformeros. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y mezclas de los mismos.

40 La expresión "compuestos de la presente divulgación" y expresiones equivalentes, pretenden abarcar los compuestos de fórmula (I), y los enantiómeros, diastereómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. De manera similar, las referencias a intermedios pretenden abarcar sus sales donde el contexto así lo permita.

45 La presente divulgación pretende incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos isotópicamente marcados de la divulgación pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Dichos compuestos pueden tener diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones sin reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

50 Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa sales o formas de iones híbridos de los compuestos de la presente divulgación que son solubles en agua o aceite o dispersables, que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso previsto. Pueden prepararse las sales durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o por separado haciendo reaccionar un átomo de nitrógeno adecuado con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato; digluconato, dibromhidrato, diclorhidrato, diyodhidrato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato,

paratoluensulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que se pueden formar para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, maleico, succínico y cítrico.

5 Pueden prepararse sales de adición básicas durante el aislamiento y purificación final de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amonio o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de aminas cuaternarias, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, 10 diciclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

15 Una realización de esta divulgación abarca métodos para inhibir la quinasa 1 asociada a adaptador (AAK1), tanto *in vitro* como *in vivo*, que comprenden poner en contacto AAK1 con un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Cuando es posible que, para su uso en tratamiento, se puedan administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, como la sustancia química pura, es posible presentar el principio activo como una composición farmacéutica. En consecuencia, la divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. A menos que se indique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un 25 compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o el manejo de una enfermedad o una afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de una enfermedad o afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

30 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad suficiente de un compuesto o compuestos para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o el manejo de una enfermedad o una afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o afección. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, en solitario o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o el manejo 35 de la enfermedad o la afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de una enfermedad o afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. Cuando se aplica a un principio activo individual, administrado en solitario, la expresión se refiere a un ingrediente en solitario. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea. Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, 40 son como se ha descrito anteriormente. El(Los) vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) han de ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación se proporciona también un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye premezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente 45 aceptables. La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso 50 previsto.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas farmacéuticas unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 y 55 aproximadamente 250 miligramos por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal por día, preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día de los compuestos de la presente divulgación son típicos en una monoterapia para la prevención y el tratamiento de la enfermedad. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de esta divulgación se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces por día o como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración puede utilizarse como tratamiento crónico o agudo. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales transportadores para 60 producir una formulación farmacéutica unitaria variarán dependiendo de la afección que se esté tratando, de la gravedad de la afección, del tiempo de administración, de la vía de administración, de la tasa de excreción del compuesto empleado, de la duración del tratamiento y de la edad, el género, el peso y el estado del paciente. Las formulaciones farmacéuticas unitarias preferidas son las que contienen una dosis o una subdosis diaria, como se ha citado anteriormente en el presente documento o una fracción adecuada de la misma, de un principio activo. El 65 tratamiento se puede iniciar con dosis pequeñas sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. Tras ello, se aumenta la dosis en incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas.

En general, el compuesto se administra de forma más deseable a un nivel de concentración que proporcionará generalmente resultados eficaces sin producir ningún efecto secundario perjudicial o dañino.

- 5 Cuando las composiciones de esta divulgación comprenden una combinación de un compuesto de la presente divulgación y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional se encuentran normalmente presentes a niveles de dosis de entre aproximadamente un 10 a un 150 % y más preferentemente entre aproximadamente un 10 y un 80 % de la dosis normalmente administrada en un régimen de monoterapia.
- 10 Los compuestos de la divulgación se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales. Por ejemplo, cuando se administran para el tratamiento del dolor, los posibles agentes adicionales incluyen agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y/u otros agentes utilizados en el tratamiento del dolor.
- 15 Los inmunosupresores adecuados para su uso en los métodos y composiciones de esta divulgación incluyen los conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen aminopterina, azatioprina, ciclosporina A, D-penicilamina, sales de oro, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, minociclina, rapamicina, sulfasalazina, tacrolimús (FK506) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un inmunosupresor particular es metotrexato.
- 20 Ejemplos adicionales de inmunosupresores incluyen anticuerpos anti-TNF, tal como adalimumab, certolizumab pegol, etanercept y infliximab. Otros incluyen bloqueadores de interleucina-1, tal como anakinra. Otros incluyen anticuerpos del antígeno de linfocitos B (CD20), tal como rituximab. Otros incluyen bloqueadores de la activación de linfocitos T, tal como abatacept.
- 25 Otros inmunosupresores incluyen los inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa, tal como el micofenolato mofetilo (CellCept®) y el ácido micofenólico (Myfortic®).

30 Los fármacos antiinflamatorios adecuados para su uso en los métodos y composiciones de esta divulgación incluyen los conocidos en la técnica. Los ejemplos incluyen glucocorticoides y AINE. Ejemplos de glucocorticoides incluyen aldosterona, beclometasona, betametasona, cortisona, desoxicorticosterona, dexametasona, fludrocortisonas, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos de AINE incluyen salicilatos (por ejemplo, aspirina, amoxiciprina, benorilato, salicilato de magnesio colina, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salicilato de salicilo y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilalcanoicos (por ejemplo, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, sulindaco, tolmetina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilpropiónicos (por ejemplo, ibuprofeno, carprofeno, fenbuprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, ácido tiaprofénico, suprofeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilantranílicos (por ejemplo, ácido meclofenámico, ácido mefenámico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), derivados de pirazolidina (por ejemplo, azapropazona, metamizola, oxifenbutazona, fenilbutazona, sulfiprazona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), oxicams (por ejemplo, lomoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), inhibidores de COX-2 (por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), y sulfonanilidas (por ejemplo, nimesulida y sales farmacéuticamente aceptables de las misma).

45 Otros agentes utilizados en el tratamiento del dolor (incluidos, pero sin limitación, el dolor neuropático e inflamatorio) incluyen, pero sin limitación, agentes tal como pregabalina, lidocaína, duloxetina, la gabapentina, carbamazepina, capsaicina y otros inhibidores de la recaptación de serotonina/ norepinefrina/dopamina y opiáceos (como oxicontina, morfina y codeína).

50 En el tratamiento del dolor causado por una enfermedad o afección conocida, como diabetes, infección (por ejemplo, infección por herpes zoster o por VIH) o cáncer, los compuestos de la divulgación se pueden administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales dirigidos a la enfermedad o afección subyacente.

55 Por ejemplo, cuando se usa para tratar la neuropatía diabética, los compuestos de la divulgación se pueden administrar en combinación con uno o más agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes hipolipidémicos/lípido reductores, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos y supresores del apetito. Los ejemplos de agentes antidiabéticos incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina, fenoformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), insulinas (incluyendo secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance), tiazolidinedionas (e.g., troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), agonistas PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR alfa/gamma duales, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2), péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) u otros agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4) e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina y LX-4211).

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, mediante la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual, o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intravenosa, o inyecciones o infusiones intradérmicas). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, asociando el principio activo con los vehículos o excipientes. Se prefieren la administración oral o la administración por inyección.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades individuales, tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un transportador inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar tal como un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Pueden estar también presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes, y colorantes.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente y rellenando vainas de gelatina formadas. Se pueden añadir agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvo antes de la operación de relleno. Se puede añadir también un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio, o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o aglomerando, añadiendo un lubricante y disgregante y prensando para formar comprimidos. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando el compuesto, triturado de forma adecuada, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como una carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinilpirrolidona, una solución retardante tal como parafina, un acelerador de la resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín, o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humectándola con un aglutinante, tal como un jarabe, pasta de almidón, mucilago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a pasar a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla pulverulenta se puede procesar a través de la empastilladora y el resultado son piezas brutas formadas imperfectamente rotas en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para impedir que se adhieran a los moldes para la formación de comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. A continuación, la mezcla lubricada se comprime formando comprimidos. Los compuestos de la presente divulgación también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre y se comprimen en forma de comprimidos directamente sin pasar por los pasos de granulación o aglomeración. Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco que consiste de un revestimiento sellador de shellac, un revestimiento de azúcar o material polimérico y un revestimiento de cera pulida. Se pueden añadir colorantes a estos revestimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.

Se pueden preparar fluidos orales tales como soluciones, jarabes, y elixires en formas farmacéuticas unitarias de tal manera que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa aromatizada adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo no tóxico.

Pueden añadirse también solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol polioxi-etilenado, conservantes, aditivos aromatizantes tales como aceite de menta piperita o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea adecuado, las formulaciones farmacéuticas unitarias para la administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, tal como, por ejemplo, recubriendo o incluyendo el material en partículas en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse en forma de sistemas de administración liposómicos, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse también mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto.

Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi propilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol o polietileno oxidopolilisina sustituidos con restos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches individuales previstos para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo prolongado de tiempo. Por ejemplo, el principio activo puede suministrarse a través del parche mediante iontoforesis, tal como se describe de manera general en *Pharmaceutical Research* 1986, 3(6), 318.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en donde el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros que se administran por aspiración por la nariz, *es decir*, mediante inhalación rápida a través de las fosas nasales a partir de un envase con el polvo sujetado cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en donde el vehículo es un líquido, para su administración como aerosol nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas o soluciones oleosas del principio activo.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración por inhalación incluyen partículas finas de polvo o nebulizaciones, que se pueden generar por medio de diversos tipos de medidores, dosis de aerosoles presurizados, nebulizadores, o insufidores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

El término "paciente" incluye tanto seres humanos como otros mamíferos.

A menos que se indique otra cosa, los términos "manejar", "que maneja" y "manejo" incluyen la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o trastorno, y/o la prolongación del tiempo que un paciente que ha padecido la enfermedad o trastorno permanece en remisión.

Los términos incluyen la modulación del umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar la forma en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

El término "tratar" se refiere a: (i) prevenir que una enfermedad, trastorno o afección se produzca en un paciente que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero al que aún no se le ha diagnosticado que la tenga; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

Se pretende que la divulgación abarque compuestos que tienen la fórmula (I) cuando se preparan mediante procesos sintéticos o mediante procesos metabólicos, incluyendo aquellos que suceden en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o en procesos que se producen *in vitro*.

Ejemplos

La presente divulgación se describirá ahora en conexión con ciertas realizaciones que no están destinadas a limitar su alcance. Por el contrario, la presente divulgación cubre todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen

realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente divulgación, entendiéndose que los ejemplos son con fines de ilustración de ciertas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

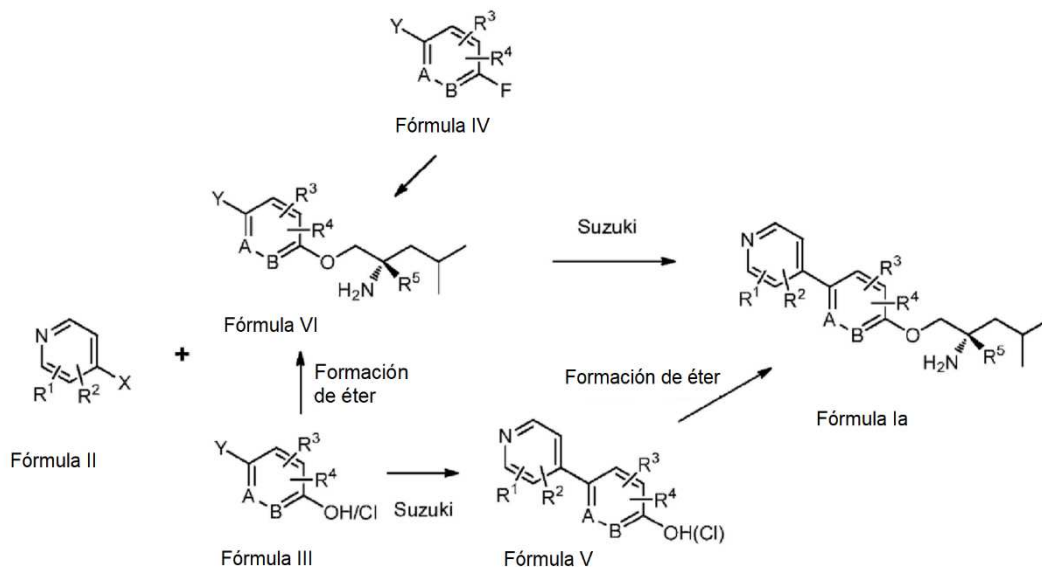
- 5 Las abreviaturas usadas en la presente solicitud, incluidas particularmente en los esquemas y ejemplos ilustrativos que siguen a continuación, son bien conocidas de los expertos en la materia. Algunas de las abreviaturas usadas son las siguientes: MeOH para metanol; min para minutos, EtOAc o ETOAC para acetato de etilo; h o hr o hrs para horas; Ph₃P para trifenilfosfina, DIAD para diisopropil azodicarboxilato; TA(TR) o ta(tr) o t.a.(t.r.) para temperatura ambiente o tiempo de retención (lo dictará el contexto); t_R para tiempo de retención; EtOH para etanol; DMSO para dimetilsulfóxido; THF para tetrahidrofurano; dppf para difenilfosfinoferroceno; TFA para ácido trifluoracético; NMP para N-metilpirrolidina; CBz o Cbz para benciloxycarbonilo; DCM para diclorometano; IPA para alcohol isopropílico; DMAP para N,N-dimetilaminopiridina; BOC o Boc para *tert*-butoxicarbonilo; (BOC)₂O para dicarbonato de di-*tert*-butilo/DMF para N,N-dimetilformamida; OAc para acetato; Cbz para carbobenciloxi; TMS para trimetilsilano; LDA para diisopropilamida de litio; MOM-Cl para clorometil metil éter; KHMDs para hexametildisilazida potásico; KOtBu para *tert*-butóxido potásico; DAST para trifluoruro de dietilaminoazufre; BuOH para n-butanol; n-BuLi para n-butilitio; y NBS para N-bromosuccinimida.

- 20 Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección, así como otros métodos sintéticos conocidos por los expertos en la materia. Las reacciones se realizan en disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para la transformación afectada. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se entenderá que todas condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección de disolventes, temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento, se seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la materia. Se entenderá por un experto en la materia de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y deben usarse entonces métodos alternativos.

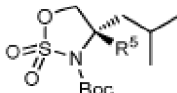
- 30 Los compuestos de Fórmula la pueden sintetizarse siguiendo el Esquema general I. Las dos reacciones clave, el acoplamiento de Suzuki y la formación de éter, podrían alternarse como se muestra, dependiendo de los materiales de partida disponibles comercialmente. Los sustratos de acoplamiento de Suzuki, ácidos borónicos/boronatos, estaban disponibles en el mercado o se prepararon a partir de intermediarios halógenos correspondientes (Cl/Br/I) con varias condiciones estándar de la bibliografía. La formación del éter se puede lograr mediante S_NAr cuando se dispone de un intermedio de flúor (Fórmula IV), por reacción de Mitsunobu o por alquilación con alcohol amino adecuado cuando está disponible un OH (Fórmula III/V), y por reacción de formación de éter catalizada por Pd de Buchwald cuando el intermedio de Cl (Fórmula III/V) está disponible. En los caso en los que R⁵ es más grande que H, se usó una forma activada del amino alcohol (Fórmula VII) como el reactivo alquilante de OH. Algunas veces, NH₂ y OH se protegieron y desprotegieron durante la secuencia de reacción.

40

Esquema general I:



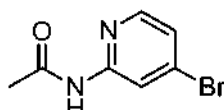
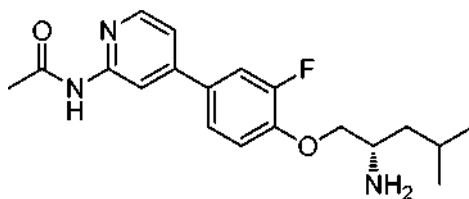
X/Y = Cl, Br, I o ácido borónico/boronato; A/B = C o N (fenilo o piridina).



Un reactivo de amino alcohol activado común para la formación de éter cuando R⁵ no es H.

- 5 En los siguientes ejemplos, los espectros de RMN de protones se registraron en un espectrómetro de RMN de 400 o 500 MHz de Bruker. Los desplazamientos químicos se indican en valores δ relativos al tetrametilsilano. La cromatografía de líquidos (CL)/espectros de masas se realizó en un Shimadzu LC acoplado a un Waters Micromass ZQ usando al menos uno de los siguientes métodos.
- 10 Método A de CL/EM:
 Columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 μ m; Disolvente A = MeOH al 5 %: agua al 95 %: Acetato de amonio 10mM; Disolvente B = MeOH al 95 %:agua al 5 %: Acetato de amonio 10mM; Caudal: 1 ml/min; Comienzo de B = 0 %; Final de B = 100 %; Tiempo de gradiente = 2 min; Tiempo de ejecución: 3 min.
- 15 CL/EM Método B:
 Columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 μ m; Disolvente A = MeOH al 10 %: agua al 90 %:TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %:agua al 10 %:TFA al 0,1 %; Caudal: 1 ml/min; Comienzo de B = 0 %; Final de B = 100 %; Tiempo de gradiente = 2 min; Tiempo de ejecución: 3 min.
- 20 CL/EM Método C:
 Columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 μ m; Disolvente A = MeOH al 5 %: agua al 95 %: Acetato de amonio 10mM; Disolvente B = MeOH al 95 %:agua al 5 %: Acetato de amonio 10mM; Caudal: 0,8 ml/min; Comienzo de B = 0 %; Final de B = 100 %; Tiempo de gradiente = 4 min; Tiempo de ejecución: 5 min.

25

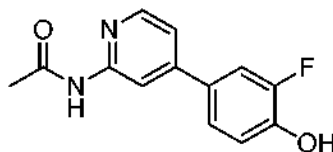
Ejemplo 1**(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida**

5

Parte A: N-(4-bromopiridin-2-il)acetamida

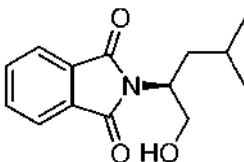
A una mezcla de 4-bromopiridin-2-amina (3,11 g, 17,98 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) a 0 °C se le añadieron cloruro de acetilo (1,406 ml, 19,77 mmol) y piridina (1,745 ml, 21,57 mmol). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La reacción se detuvo con agua y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener N-(4-bromopiridin-2-il)acetamida (3,82 g, 17,05 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. El material se llevó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 215,0 [(M+H)⁺, calc. C₇H₈BrN₂O₁, 215,0]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,61 min.

15

**Parte B: N-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piridin-2-il)acetamida**

A un vial de 15 ml se le añadieron N-(4-bromopiridin-2-il)acetamida (205,8 mg, 0,957 mmol), ácido (3-fluoro-4-hidroxifenil)borónico (239 mg, 1,531 mmol) y Na₂CO₃ (1,435 ml, 2,87 mmol) en dioxano (3 ml) en nitrógeno para dar una solución incolora. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), tolueno (39,4 mg, 0,048 mmol) en nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C (microondas) durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener N-(4-(3-fluoro-4-hidroxifenil)piridin-2-il)acetamida (200 mg, 0,812 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color castaño. CLEM (IEN) *m/e* 247,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₁₂F₁N₂O₂, 247,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,51 min.

25

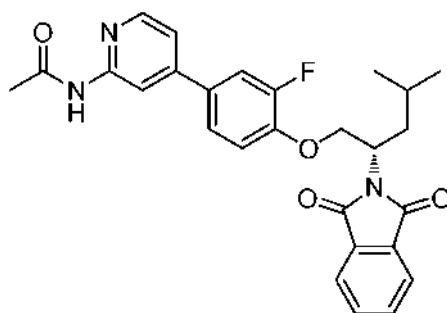


30

Parte C: (S)-2-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona

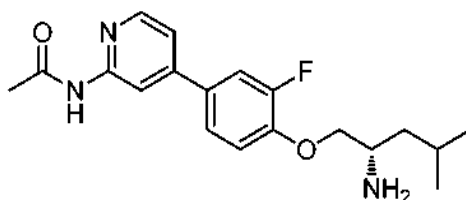
A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron (S)-3-amino-5-metilhexan-1-ol (2,166 g, 16,51 mmol) e isobenzofuran-1,3-diona (2,445 g, 16,51 mmol) en tolueno (60 ml) para dar una suspensión incolora. La mezcla se calentó a 110 °C durante 16 h. Los volátiles se retiraron a alto vacío para proporcionar (S)-2-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (4,08 g, 16,51 mmol, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite denso de color amarillo claro. CLEM (IEN) *m/e* 246,2 [(M-H)⁺, calc. C₁₄H₁₆N₁O₃, 246,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,88 min.

35



Parte D: (S)-N-(4-(4-((2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida

- 5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron (S)-2-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (93 mg, 0,375 mmol), Ph_3P (123 mg, 0,468 mmol) y (S)-2-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)isoindolin-1,3-diona (93 mg, 0,375 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) para dar una suspensión de color castaño. Se añadió gota a gota DIAD (0,091 ml, 0,468 mmol) a ta. La solución resultante de color castaño transparente se agitó a ta durante 19 h. La solución se concentró a presión reducida para dar un aceite de color castaño que se llevó directamente a la siguiente reacción.
- 10 CLEM (IEN) m/e 476,3 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, calc. $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_1\text{N}_3\text{O}_4$, 476,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 2,21$ min.



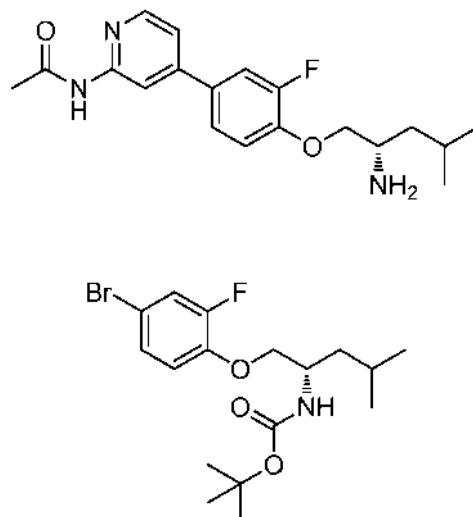
Parte E: (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida

- 15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió (S)-N-(4-(4-((2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida (148 mg, 0,312 mmol) en EtOH (2 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadió hidrazina (0,049 ml, 1,560 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. La solución se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC prep (24 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 22 % en 3 etapas): RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,61 (dd, $J = 12,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,32 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J = 9,5, 4,9$ Hz, 1H), 3,90 (dd, $J = 9,5, 6,5$ Hz, 1H), 3,12 (dt, $J = 11,9, 5,4$ Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,81 (dc, $J = 13,0, 6,5$ Hz, 1H), 1,33 (ddd, $J = 13,5, 8,5, 5,0$ Hz, 1H), 1,26 (ddd, $J = 13,5, 8,5, 5,5$ Hz, 1H), 0,92 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 346,2 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_1\text{N}_3\text{O}_2$, 346,2]; CL/EM tiempo de retención (método A):
- 20
- 25 $t_R = 1,89$ min.

Síntesis alternativa del Ejemplo 1

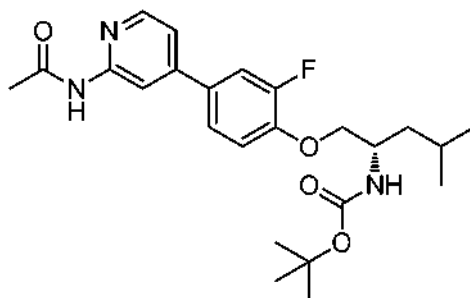
(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida

30



Parte 2A: (1-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

A un vial de 15 ml se le añadieron (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (172 mg, 0,792 mmol), Ph₃P (260 mg, 0,990 mmol) y 4-bromo-2-fluorofenol (126 mg, 0,660 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadió DIAD (0,180 ml, 0,924 mmol) a ta. La solución resultante de color castaño transparente se agitó a ta durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color castaño que se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hasta EtOAc al 60 %/hexano para proporcionar (1-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (249 mg, 0,638 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,24 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,90-6,81 (m, 1H), 4,83 - 4,69 (m, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 3H), 1,71 (dp, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,47 (d, J = 3,8 Hz, 9H), 0,96 (dd, J = 6,6, 4,4 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 412,1 [(M+Na)⁺, calc. C₁₇H₂₅BrFNNaO₃, 412,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,41 min.

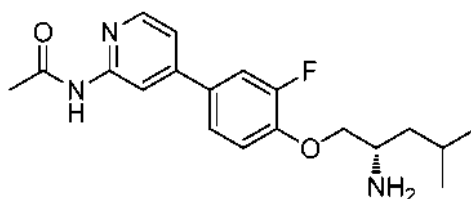


15

Parte 2B: (1-(4-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-fluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

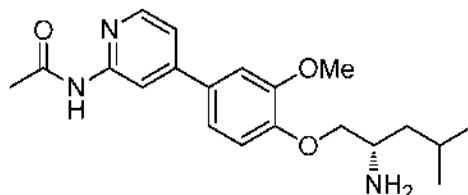
A un vial de 15 ml se le añadieron N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (208 mg, 0,792 mmol), (1-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (258 mg, 0,66 mmol) y Na₂CO₃ (0,990 ml, 1,980 mmol) en dioxano (2 ml) en nitrógeno para dar una suspensión incolora. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), tolueno (27,1 mg, 0,033 mmol) en nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C (microondas) durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hasta EtOAc al 70 %/hexano) para proporcionar el producto deseado (200 mg, 0,449 mmol, rendimiento del 68 % durante dos etapas) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,79 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,74 (dc, J = 13,5, 6,5, 6,1 Hz, 1H), 1,63 - 1,52 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,98 (dd, J = 6,6, 3,3 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 446,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₃F₁N₃O₄, 446,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,11 min.

30

*Parte 2C: (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida*

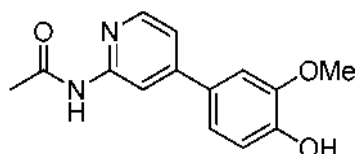
A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió (1-(4-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-fluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (202 mg, 0,453 mmol) en diclorometano (2 ml) para dar una solución incolora. Se añadió TFA (0,5 ml) y la solución resultante de color castaño se agitó a ta durante 1 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y se basificó con NaOH 1 N. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida (155 mg, 0,449 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color ligeramente castaño: La RMN ¹H y la CLEM coincidieron con las preparadas previamente; RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -133,47.

40

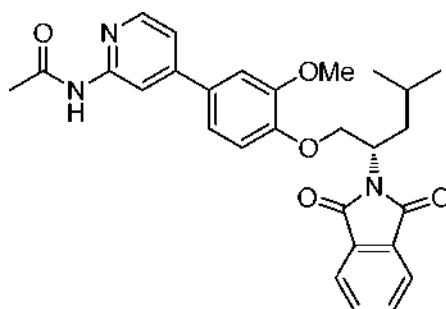
Ejemplo 2**(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-metoxifenil)piridin-2-il)acetamida**

5

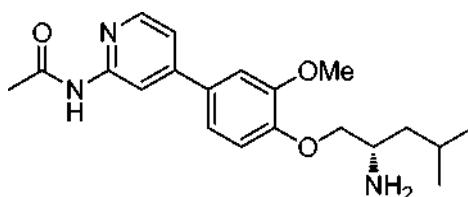
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1.



10

Parte A: N-(4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)piridin-2-il)acetamidaCLEM (IEN) *m/e* 259,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₄H₁₅N₂O₃, 259,3]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,51 min.

15

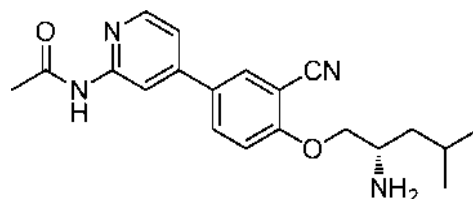
Parte B: (S)-N-(4-(4-((2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-metilpentil)oxi)-3-metoxifenil)piridin-2-il)acetamida20 CLEM (IEN) *m/e* 488,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₈H₃₀N₃O₅, 488,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,17 min.

25

Parte C: (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-metoxifenil)piridin-2-il)acetamida.

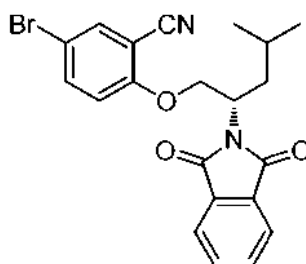
Se obtuvo (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-metoxifenil)piridin-2-il)acetamida (14,9 mg, 0,042 mmol, rendimiento del 80 % durante la etapa final) en forma de una espuma de color ligeramente castaño: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 9,3, 4,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (dd, *J* = 9,4, 6,9 Hz, 1H), 3,09 (p, *J* = 5,5, 5,1 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,82 (dt, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,32 (ddd, *J* = 13,5, 8,6, 5,0 Hz, 1H), 1,24 (ddd, *J* = 13,6, 8,7, 5,5 Hz, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 358,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₈N₃O₃, 358,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,70 min.

30

Ejemplo 3**(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)acetamida**

5

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1.

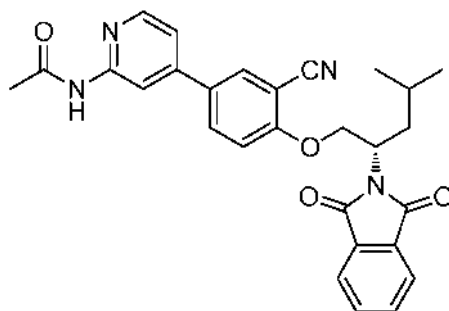


10

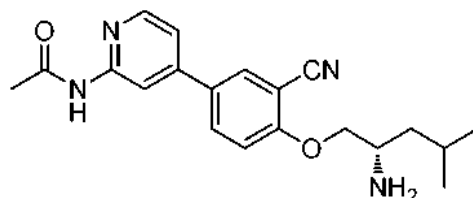
Parte A: (S)-5-bromo-2-((2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-metilpentil)oxi)benzonitrilo.

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,86 (dd, J = 5,4, 3,0 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,85 (tdd, J = 9,8, i 5,6, 3,9 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 9,3, 5,7 Hz, 1H), 2,28 - 2,14 (m, 1H), 1,66 - 1,53 (m, 2H), 1,00 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 427,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₀BrN₂O₃, 427,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,29 min.

15

**Parte B: (S)-N-(4-(3-ciano-4-((2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4-metilpentil)oxi)fenil)piridin-2-il)acetamida.**

CLEM (IEN) m/e 483,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₈H₂₇N₄O₄, 483,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,06 min.



25

Parte C: (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)acetamida

La acetamida se hidrolizó parcialmente (véase el Ejemplo 4) y los dos productos se separaron y se identificaron. Se obtuvo (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)acetamida (10,1 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 23 %) en forma de una espuma incolora. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,39 - 8,32 (m, 2H), 8,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 9,3, 5,0 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,12 (s, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,84 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 1,42-1,31 (m, 1H), 1,27 (dc, J

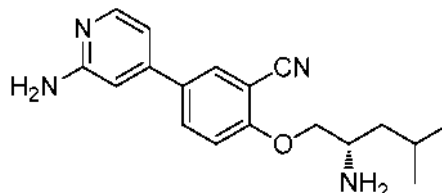
30

= 14,0, 7,0, 6,2 Hz, 1H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 353,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₅N₄O₂, 353,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,44$ min.

Ejemplo 4

5

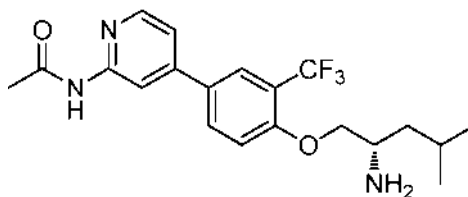
(S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(2-aminopiridin-4-il)benzotrilo



- 10 El material hidrolizado del Ejemplo 3 se identificó como (S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(2-aminopiridin-4-il)benzotrilo (10,1 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 26 %) en forma de una espuma incolora. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 5,3, 1,6$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,03 (dd, $J = 9,3, 5,1$ Hz, 1H), 3,96 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,10 (s, 1H), 1,84 (p, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,35 (c, $J = 9,3, 6,6$ Hz, 1H), 1,26 (dc, $J = 13,7, 6,8, 6,1$ Hz, 1H), 0,92 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 311,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₂₃N₄O₁, 311,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,35$ min.

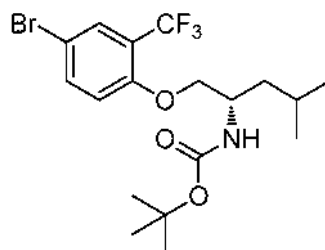
Ejemplo 5

- 20 (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida



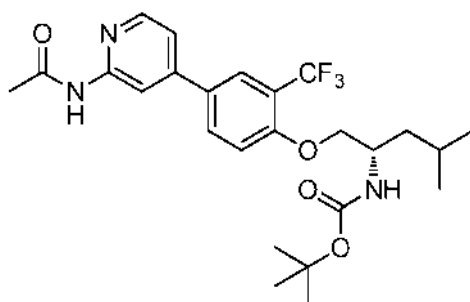
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1.

25



Parte A: (1-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

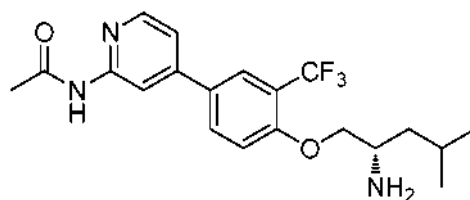
- 30 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,03 (p, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,68 (sept., $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,55 - 1,48 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,95 (dd, $J = 6,6, 4,2$ Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 462,1 [(M+Na)⁺, calc. C₁₈H₂₅BrF₃N₁Na₁O₃, 462,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 2,45$ min.



Parte B: (1-(4-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,50 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,70 (dt, *J* = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 1,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,96 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 496,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₅H₃₃F₃N₃O₄, 446,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,28 min.

10



Parte C: (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il) acetamida

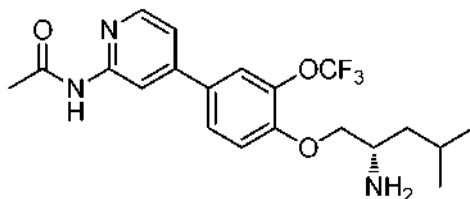
- 15 (221 mg, 0,531 mmol, rendimiento cuantitativo para la etapa final) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,15 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 8,7, 3,6 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 8,7, 7,1 Hz, 1H), 3,32 (cd, *J* = 7,0, 3,6 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,80 (dp, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,57 (s, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -62,40; CLEM (IEN) *m/e* 394,2 [(M-H)⁻, calc. C₂₀H₂₃F₃N₃O₂, 394,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,97 min.

20

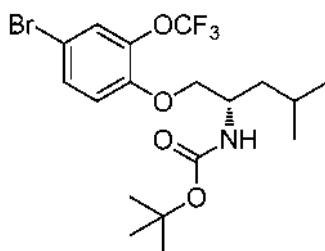
Ejemplo 6

(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamida

25



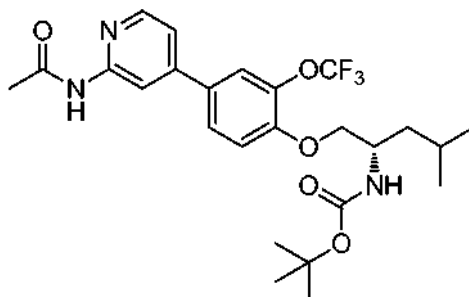
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1.



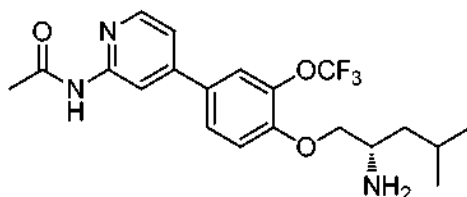
30

Parte A: (1-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

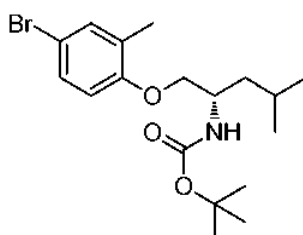
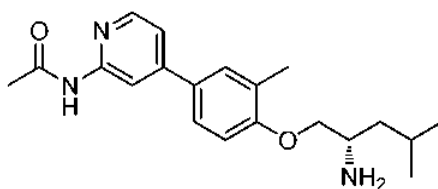
RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,42 - 7,33 (m, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,78-4,61 (m, 1H), 4,09 - 3,90 (m, 3H), 1,68 (dc, *J* = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,51 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,95 (dd, *J* = 6,6, 5,4 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 478,1 [(M+Na)⁺, calc. C₁₈H₂₅BrF₃N₁Na₁O₄, 478,0]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,45 min.

**Parte B: (1-(4-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.**

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,13 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,56 (c, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,73 (dc, *J* = 13,7, 7,1, 6,4 Hz, 1H), 1,55 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,97 (dd, *J* = 6,6, 4,1 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 512,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₅H₃₃F₃N₃O₅, 512,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,29 min.

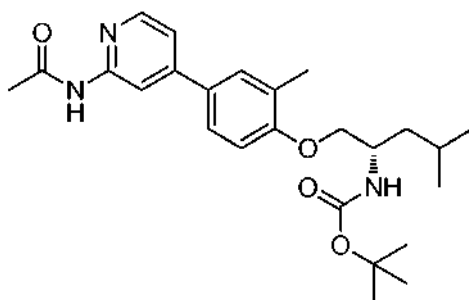
**Parte C: (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamida**

(225 mg, 0,520 mmol, rendimiento del 95 % durante la etapa final) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 8,8, 3,7 Hz, 1H), 3,80 (dd, *J* = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 3,31 (cd, *J* = 7,1, 3,7 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,86 - 1,72 (m, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,95 (dd, *J* = 9,1, 6,6 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -58,10; CLEM (IEN) *m/e* 412,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₅F₃N₃O₃, 412,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,99 min.

Ejemplo 7**(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-metilfenil)piridin-2-il)acetamida**

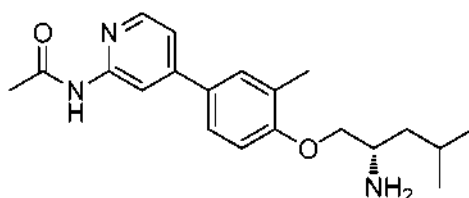
Parte A: (1-(4-bromo-2-metilfenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Se añadieron DIAD (0,090 ml, 0,464 mmol) a una solución de trifetilfosfina (0,097 g, 0,371 mmol), 4-bromo-2-metilfenol (0,069 g, 0,371 mmol) y (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,0672 g, 0,309 mmol) en THF (1,5 ml) a ta en N₂. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 25 % en hexanos). La RMN ¹H y la CLEM mostraron que el producto contenía el material de partida (4-bromo-2-metoxifenol). Esta mezcla se recogió en acetato de etilo y se lavó con NaOH 1 N (2X) y agua (1X). La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar (1-(4-bromo-2-metilfenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (31,2 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 26 %) en forma de una cera incolora. CLEM (IEN) *m/e* 408,1 [(M+Na)⁺, calc. C₁₈H₂₈BrNO₃Na, 408,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,44 min.



15 Parte B: (1-(4-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

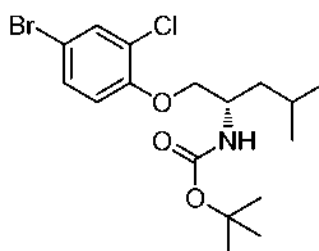
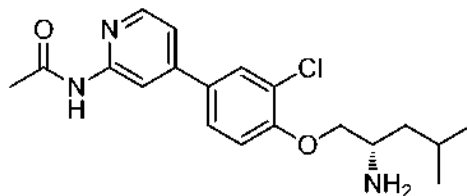
Una mezcla de carbonato sódico (0,061 ml, 0,121 mmol), *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (0,028 g, 0,105 mmol), (1-(4-bromo-2-metilfenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,0312 g, 0,081 mmol) en dioxano (1 ml) se purgó con nitrógeno 5 veces. Se añadió PdCl₂(dppf) (5,91 mg, 8,08 μmol) a la mezcla de reacción y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (1X). La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó tal cual en la siguiente reacción. CLEM (IEN) *m/e* 442,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₅H₃₆N₃O₄, 442,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,13 min.



Parte C: (S)-*N*-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-metilfenil)piridin-2-il)acetamida

Una mezcla de TFA (1 ml, 12,98 mmol) y (1-(4-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (35,8 mg, 0,081 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/acetato de amonio 10 mM). Para proporcionar (S)-*N*-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-metilfenil)piridin-2-il)acetamida (9,7 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 35 % durante dos etapas). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,53 (s a, 2H), 7,35 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,08 - 7,03 (m, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,84 - 3,78 (m, 1H), 3,10 (s a, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 342,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₈N₃O₂, 342,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,73 min.

40

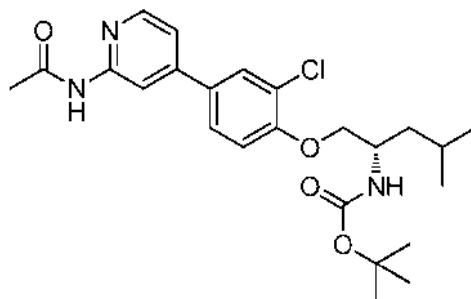
Ejemplo 8**(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)acetamida**

5

Parte A: (1-(4-bromo-2-clorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1, Parte 2A. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,52 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 3H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,57 (m a, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,98 (dd, J = 6,5, 3,8 Hz, 6H). CLEM (IEN) m/e 428,0 [(M+Na)⁺, calc. C₁₇H₂₅BrClNO₃Na, 428,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,47 min.

10

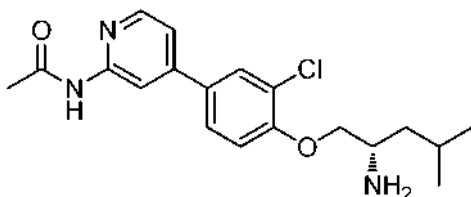


15

Parte B: (1-(4-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-clorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

La mezcla de carbonato sódico (0,113 ml, 0,226 mmol), N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (0,051 g, 0,196 mmol), Se evacuó (1-(4-bromo-2-clorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,0612 g, 0,150 mmol) en dioxano (1 ml) y se llenó de nuevo con N₂ (5X). Se añadió PdCl₂(dppf) (0,011 g, 0,015 mmol) a la mezcla de reacción y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera (1X). La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50 % en hexanos) para proporcionar, (1-(4-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-clorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (51,7 mg, 0,112 mmol, rendimiento del 74 %). CLEM (IEN) m/e 462,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₃ClN₃O₄, 462,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,21 min.

25

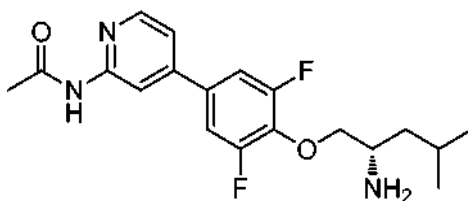


Parte C: (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)acetamida

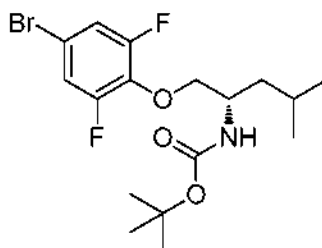
Una mezcla de (1-(4-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-clorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (51,7 mg, 0,112 mmol) y TFA (1 ml, 12,98 mmol) se agitó en CH₂Cl₂ (3 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/acetato de amonio 10 mM). (42,7 mg, 0,111 mmol, rendimiento del 99 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,35 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 1H), 3,39 - 3,35 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 1H), 0,92 (dd, J = 10,2, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 362,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₅ClN₃O₃, 362,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,69 min.

Ejemplo 9

(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3,5-difluorofenil)piridin-2-il)acetamida

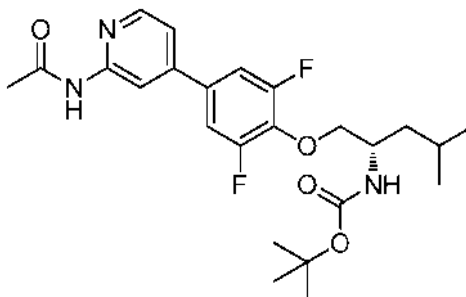


Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1.



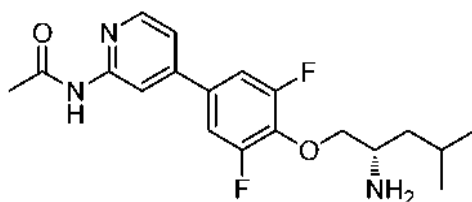
Parte A: (1-(4-bromo-2,6-difluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo.

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,42 - 7,33 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,78-4,61 (m, 1H), 4,09 - 3,90 (m, 3H), 1,68 (dc, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,51 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,95 (dd, J = 6,6, 5,4 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 478,1 [(M+Na)⁺, calc. C₁₈H₂₅BrF₃N₁Na₁O₄, 478,0]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,45 min.



Parte B: (1-(4-(2-acetamidopiridin-4-il)-2,6-difluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo.

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,01 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,15 (dd, J = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,94 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,74 (dt, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,55 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -126,89; CLEM (IEN) m/e 464,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₂F₂N₃O₄, 464,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,24 min.



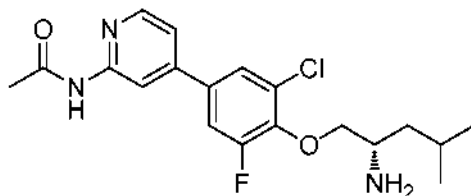
Parte C: (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3,5-difluorofenil)piridin-2-il)acetamida.

- 5 Se obtuvo (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3,5-difluorofenil)piridin-2-il)acetamida (48,4 mg, 0,152 mmol, rendimiento del 99 % durante la etapa final) en forma de una espuma de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,62 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 10,0, 4,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 9,9, 5,7 Hz, 1H), 3,24 (dc, J = 10,5, 5,8 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,46 (ddd, J = 13,7, 8,1, 5,8 Hz, 1H), 1,35 (ddd, J = 13,9, 8,1, 6,3 Hz, 1H), 0,90 (dd, J = 9,0, 6,5 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 364,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₄F₂N₃O₂, 364,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,81 min.

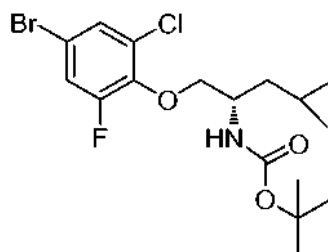
Ejemplo 10

(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida

15



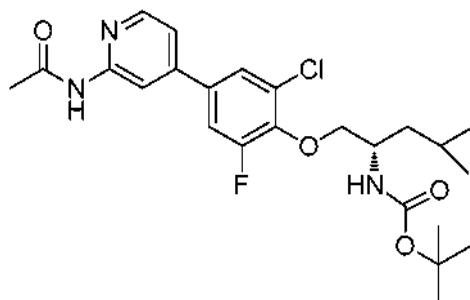
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1.



20

Parte A: (1-(4-bromo-2,6-difluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

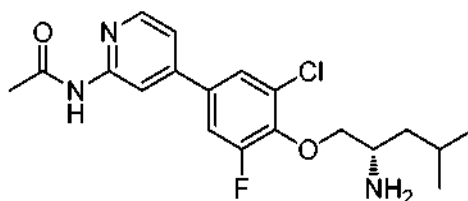
- 25 CLEM (IEN) m/e 424,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₇H₂₅BrClF₂N₁O₃, 424,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,37 min.



30

Parte B: (1-(4-(2-(acetamidopiridin-4-il)-2-cloro-6-fluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

- CLEM (IEN) m/e 480,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₂F₂N₃O₄, 480,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,28 min.



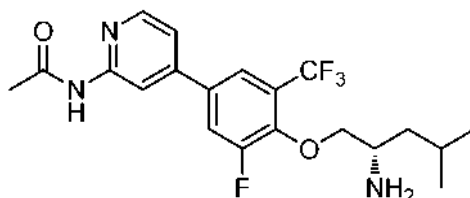
Parte C: (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida.

- 5 Se obtuvo (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida (26,5 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 56 % durante la etapa final) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,60 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 9,4, 4,7 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9,5, 6,2 Hz, 1H), 3,11 (dc, J = 10,7, 5,1 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,79 (dc, J = 13,6, 6,4 Hz, 1H), 1,41 (ddd, J = 13,6, 8,5, 5,2 Hz, 1H), 1,26 (ddd, J = 14,1, 8,6, 5,8 Hz, 1H), 0,91 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,5 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 380,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₄ClF₁N₃O₂, 380,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,82 min.

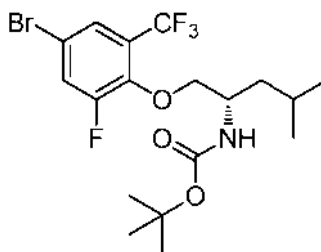
Ejemplo 11

(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida

15



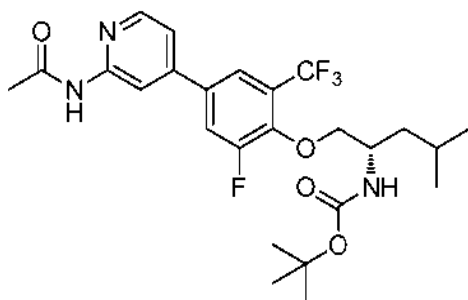
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1.



20

Parte A: (1-(4-bromo-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

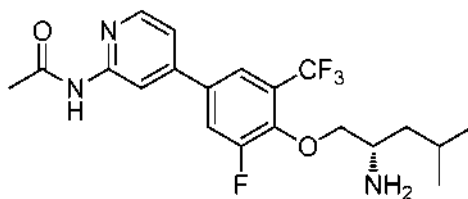
- 25 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,52 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 10,7, 2,4 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 1,74 (dc, J = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,54 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 480,0 [(M+Na)⁺, calc. C₁₈H₂₄BrF₁N₁Na₁O₃, 480,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,50 min.



30

Parte B: (1-(4-(2-acetamidopiridin-4-il)-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

CLEM (IEN) m/e 536,2 [(M+Na)⁺, calc. C₂₅H₃₁F₄N₁N₃O₄, 536,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,34 min.



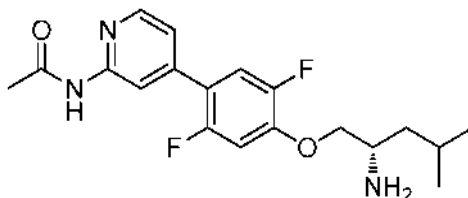
Parte C: (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida.

- 5 Se obtuvo (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida (49 mg, 0,116 mmol, rendimiento del 75 % durante la etapa final) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,63 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 12,9, 2,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,06 (p, J = 8,2 Hz, 2H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,82 (dt, J = 13,6, 7,2 Hz, 1H), 1,35 (ddd, J = 13,4, 8,9, 4,8 Hz, 1H), 1,22 (ddd, J = 13,8, 9,0, 5,5 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 414,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₄F₄N₃O₂, 414,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,01 min.

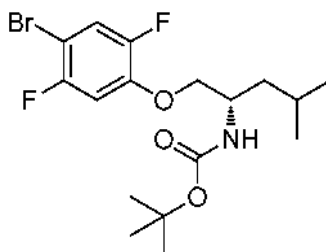
Ejemplo 12

(S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,5-difluorofenil)piridin-2-il)acetamida

15



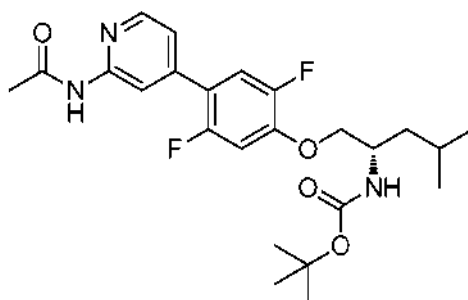
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1.



20

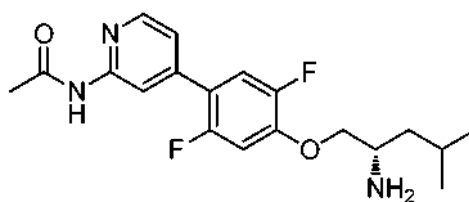
Parte A: (1-(4-bromo-2,5-difluorofenoxy)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,29 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 9,5, 7,3 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,09 - 3,91 (m, 3H), 1,71 (dt, J = 13,4, 7,0 Hz, 1H), 1,53 (dd, J = 15,3, 7,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,97 (dd, J = 6,6, 4,5 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 408,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₇H₂₅BrF₂N₁O₃, 408,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,40 min.



30 Parte B: (1-(4-(2-acetamidopiridin-4-il)-2,5-difluorofenoxy)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

CLEM (IEN) m/e 464,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₂F₂N₃O₄, 464,3]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,29 min.

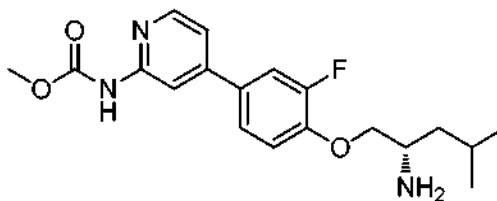


Parte C: (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,5-difluorofenil)piridin-2-il)acetamida.

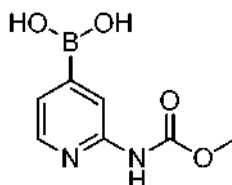
- 5 Se obtuvo (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,5-difluorofenil)piridin-2-il)acetamida (46,4 mg, 0,125 mmol, rendimiento del 77 % durante la etapa final) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 11,8, 7,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 12,3, 7,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 9,8, 4,5 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 10,0, 6,4 Hz, 1H), 3,24 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,80 (dc, J = 15,3,8,4,7,6 Hz, 1H), 1,35 (ct, J = 13,7, 6,8 Hz, 2H), 0,91 (dd, J = 14,1, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 364,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₄F₂N₃O₂, 364,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,82 min.

Ejemplo 13

- 15 (4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1.

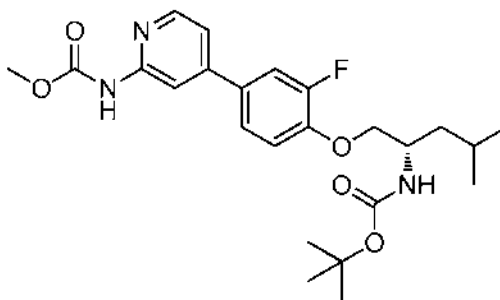


20

Parte A: ácido (2-((metoxicarbonil)amino)piridin-4-il)borónico

- 25 La mezcla de 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'- triisopropilbifenilo (0,079 g, 0,166 mmol), acetato potásico(2,446 g, 24,92 mmol), precatalizador Xphos de 2^a generación (0,065 g, 0,083 mmol), (4-cloropiridin-2-il)carbamato de metilo (1,55 g, 8,31 mmol) y ácido hipodibórico (1,117 g, 12,46 mmol) en etanol (80 ml) se desgasificó tres veces a través de un ciclo de vacío/llenado de N₂. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se retiró a presión reducida y el sólido se lavó con acetona. El sólido restante se suspendió con mezcla de metanol y CH₂Cl₂. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto en forma de un sólido. El sólido se suspendió en agua y se filtró. El sólido se lavó con acetona para dar ácido (2-((metoxicarbonil)amino)piridin-4-il)borónico (702 mg, 3,58 mmol, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CLEM (IEN) m/e 197,2 [(M+H)⁺, calc. C₇H₁₀BN₂O₄, 197,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 0,46 min.

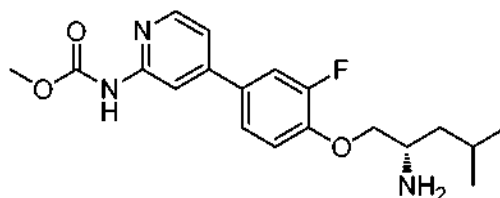
30



Parte B: (1-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-fluorofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,86 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,31 - 8,24 (m, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,17 (dd, *J* = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,15 - 3,99 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,80 - 1,67 (m, 1H), 1,56 (dt, *J* = 13,3, 7,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,99 (d, *J* = 3,7 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -133,39; CLEM (IEN) *m/e* 462,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₃F₁N₃O₅, 462,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,20 min.

10



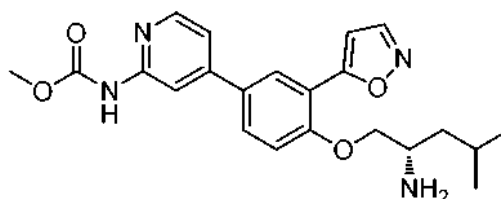
Parte C: (4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo.

- 15 Se obtuvo (4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (33,2 mg, 0,091 mmol, rendimiento del 93 % durante la etapa final) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 12,7, 2,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 5,3, 1,9 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 9,4, 6,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,12 (p, *J* = 5,6 Hz, 1H), 1,83 (dt, *J* = 14,1, 6,7 Hz, 1H), 1,33 (ddd, *J* = 13,4, 8,5, 4,9 Hz, 1H), 1,26 (ddd, *J* = 13,9, 8,7, 5,5 Hz, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 362,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₅F₁N₃O₃, 362,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,85 min.

20

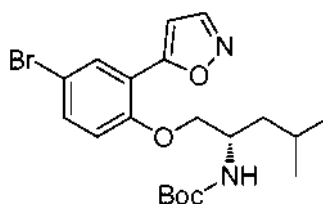
Ejemplo 14

- 25 (4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-(isoxazol-5-il)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1.

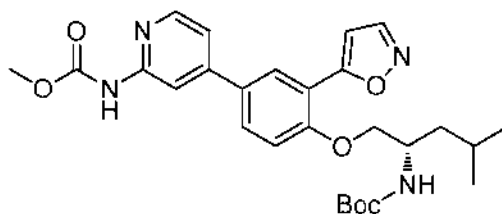
30



Parte A: (1-(4-bromo-2-(isoxazol-5-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

- 35 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* =

9,0 Hz, 2H), 4,60 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,02 (cd, $J = 9,2, 5,2$ Hz, 2H), 1,75 (dc, $J = 13,6, 6,7$ Hz, 1H), 1,46 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 461,0 [(M+Na)⁺, calc. C₂₀H₂₇Br₁N₂Na₁O₄, 461,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 2,41$ min.

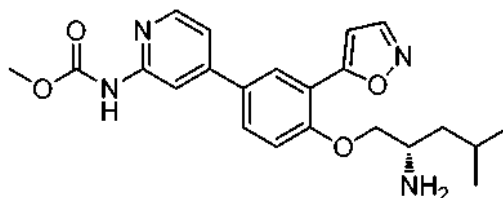


5

Parte B: (4-(4-((2-Boc-amino-4-metilpentil)oxi)-3-(isoxazol-5-il)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo.

CLEM (IEN) m/e 511,4 [(M+H)⁺, calc. C₂₇H₃₅N₄O₆, 511,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 2,27$ min.

10



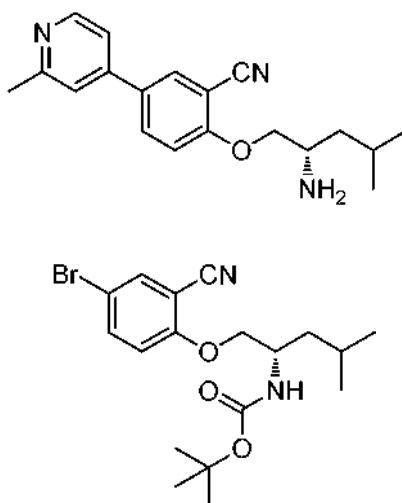
Parte C: (4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-(isoxazol-5-il)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo.

15 Se obtuvo (4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-(isoxazol-5-il)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (10,9 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 34 % para la etapa final) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,19 (t, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,89 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 9,7, 4,5$ Hz, 1H), 4,09 (dd, $J = 9,6, 6,3$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 1,83 (dt, $J = 13,7, 6,7$ Hz, 1H), 1,44 (dt, $J = 13,6, 7,0$ Hz, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 1H), 0,92 (dd, $J = 9,4, 6,6$ Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 411,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₇N₄O₄, 411,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,63$ min.

20

Ejemplo 15

25 (S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(2-metilpiridin-4-il)benzonitrilo Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1.

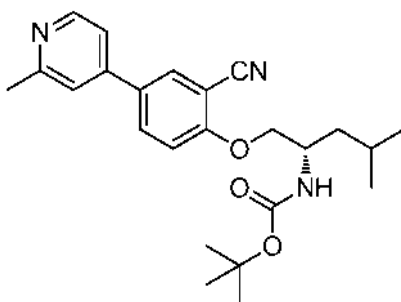


30

Parte A: (1-(4-bromo-2-cianofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,68 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,9, 2,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,12 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,59 (dd, $J = 13,8, 6,9$ Hz, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,98 (dd, $J = 6,5, 5,2$ Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 397,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₂₆Br₁N₂O₃, 397,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 2,22$ min.

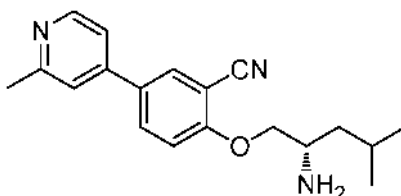
35



Parte B: (1-(2-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 2H), 4,10-4,03 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,60 (tt, *J* = 15,6,6,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,98 (dd, *J* = 6,5, 5,0 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 410,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₂N₃O₃, 410,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,18 min.

10



Parte C: (S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(2-metilpiridin-4-il)benzonitrilo.

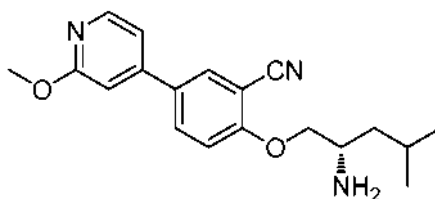
- 15 Se obtuvo (48,4 mg, 0,152 mmol, rendimiento del 99 % para la etapa final) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,5, 5,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 9,5, 6,2 Hz, 1H), 3,16 (dc, *J* = 10,8,5,4 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,51 (s, 2H), 1,83 (dc, *J* = 12,8,6,5 Hz, 1H), 1,39 (ddd, *J* = 13,5,8,4,5,1 Hz, 1H), 1,30 (ddd, *J* = 13,8, 8,6, 5,9 Hz, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 310,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₄N₃O₁, 310,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,82 min.

20

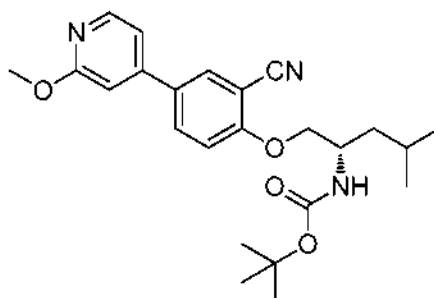
Ejemplo 16

(S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(2-metoxipiridin-4-il)benzonitrilo

25



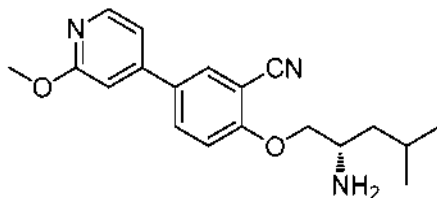
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1.



30

Parte A: (1-(2-ciano-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-4-metoxipentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

5 RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,20 (dd, J = 5,4, 0,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 4,11 (ddd, J = 8,7, 4,6, 2,5 Hz, 1H), 4,07 - 4,03 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,96 (dd, J = 6,6, 5,7 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 426,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₂N₃O₄, 426,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,27 min.



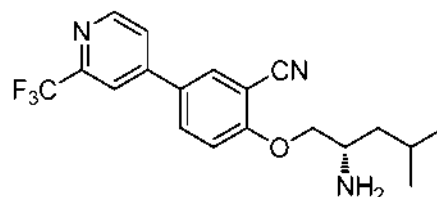
10

Parte B: (S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(2-metoxipiridin-4-il)benzonitrilo.

15 Se obtuvo (S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(2-metoxipiridin-4-il)benzonitrilo (28,6 mg, 0,088 mmol, rendimiento del 60 % para la etapa final) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23 (dd, J = 6,7, 3,9 Hz, 2H), 8,10 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,05 (dd, J = 9,3, 5,1 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 9,4, 6,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,12 (dc, J = 10,4, 5,4 Hz, 1H), 1,83 (tt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,36 (ddd, J = 13,4, 8,5, 4,9 Hz, 1H), 1,26 (ddd, J = 13,9, 8,8, 5,7 Hz, 1H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 326,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₄N₃O₂, 326,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,88 min.

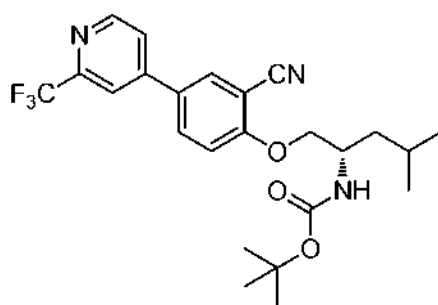
20 Ejemplo 17

(S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzonitrilo



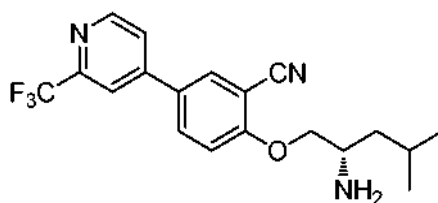
25

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1.



30 Parte A: (1-(2-ciano-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

35 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 5,1, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,26 - 4,14 (m, 2H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 1,73 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,98 (t, J = 6,3 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -68,06; CLEM (IEN) m/e 486,2 [(M+Na)⁺, calc. C₂₄H₂₈F₃Na₁N₃O₃, 486,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,35 min.



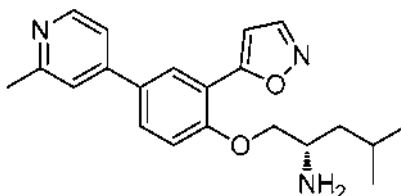
Parte B: (S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzonitrilo.

- 5 Se obtuvo (S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzonitrilo (34,3 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 93 % para la etapa final) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,34 - 8,21 (m, 2H), 8,11 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 9,9, 5,2 Hz, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 3,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 1,85 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,43 - 1,32 (m, 1H), 1,27 (c, J = 11,7, 9,8 Hz, 1H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 364,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₁F₃N₃O₁, 364,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,97 min.

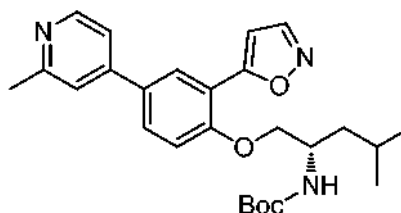
Ejemplo 18

(S)-1-(2-(isoxazol-5-il)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-amina

15



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 1.

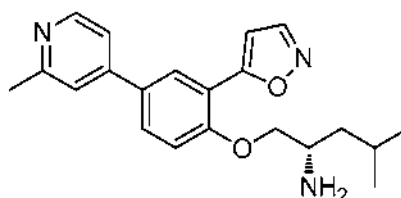


20

Parte A: (1-(2-(isoxazol-5-il)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

CLEM (IEN) m/e 452,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₆H₃₄N₃O₄, 452,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,03 min.

25



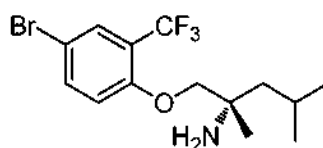
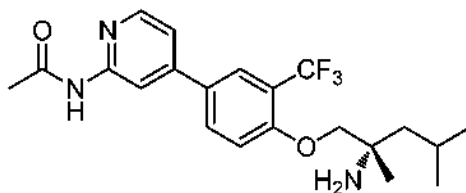
Parte B: (S)-1-(2-(isoxazol-5-il)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-amina.

- 30 Se obtuvo (S)-1-(2-(isoxazol-5-il)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-amina (14,6 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 49 % para la etapa final) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 9,6, 4,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 9,5, 6,3 Hz, 1H), 3,27 (dc, J = 10,3, 5,3 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,83 (dt, J = 14,0, 6,7 Hz, 1H), 1,40 (ddd, J = 13,4, 8,4, 5,2 Hz, 1H), 1,32 (ddd, J = 13,7, 8,5, 5,7 Hz, 1H), 0,91 (dd, J = 10,5, 6,5 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 352,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₆N₃O₂, 352,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,50 min.

35

Ejemplo 19

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida

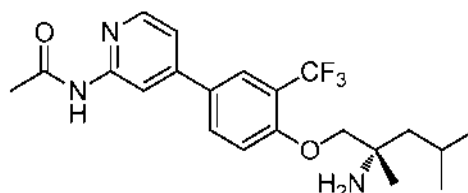


5

Parte A: (S)-1-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (66,1 mg, 0,504 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) para dar una solución incolora. Se añadió gota a gota *tert*-butóxido potásico (0,604 ml, 0,604 mmol) (1,0 M en THF) en nitrógeno. Después de 5 min, se añadió 4-bromo-1-fluoro-2-(trifluorometil)benceno (0,079 ml, 0,604 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La reacción se detuvo con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener (S)-1-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina en bruto (146 mg, 0,412 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite de color castaño que se usó tal cual. RMN ¹H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 0,98 (dd, J = 12,2, 6,7 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (470 MHz, Cloroformo-d) δ -62,61.; CLEM (IEN) *m/e* 354,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₄H₂₀BrF₃N₁O₁, 354,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,14 min.

10

15



20

Parte B: (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida

A un vial de 2 ml se le añadieron (S)-1-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (43,5 mg, 0,123 mmol), N-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)acetamida (26,5 mg, 0,147 mmol) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1, Parte A) y Na₂CO₃ (0,184 ml, 0,368 mmol) en dioxano (0,5 ml) en nitrógeno para dar una suspensión incolora. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), tolueno (5,05 mg, 6,14 μmol) en nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 130 °C (microondas) durante 2 h (calentamiento de aceite a 100 °C durante 2 h fue satisfactorio y se usó para todos los otros ejemplos). La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc, después se pasó a través de un lecho de Na₂SO₄. La solución orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo: agua con amonio 10 mM) para dar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida (24 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,97 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,44 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,86 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,79 (dc, J = 10,2, 5,2, 4,0 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 410,2 [(M-H)⁻, calc. C₂₀H₂₃F₃N₃O₂, 410,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,87 min.

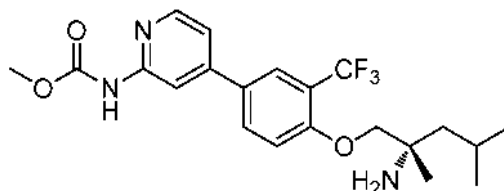
25

30

35

Ejemplo 20

(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



5

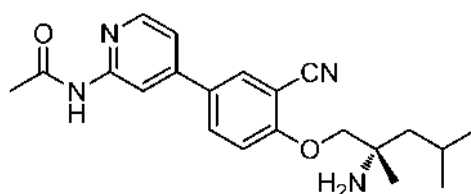
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19 para obtener (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (22,9 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 12,5, 7,0 Hz, 2H), 3,87 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,79 (dc, J = 10,8, 5,6, 4,8 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 426,3 [(M-H)⁺, calc. C₂₁H₂₇F₃N₃O₃, 426,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,23 min.

10

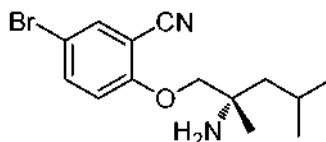
Ejemplo 21

15

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)acetamida

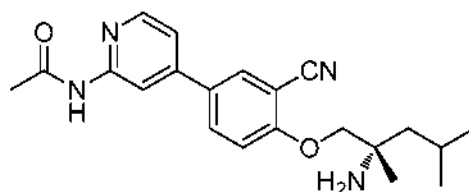


20 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19

25 *Parte A: (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-bromobenzonitrilo.*

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,68 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,59 - 1,53 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,00 (dd, J = 8,3, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 311,1, 313,1 patrón Br [(M+H)⁺, calc. C₁₄H₂₀BrN₂O, 311,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,01 min.

25



30

Parte B: (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)acetamida.

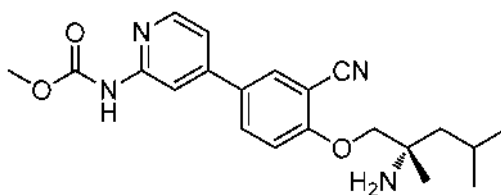
Se obtuvo (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)acetamida (28,9 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (s, 1H), 8,44 - 8,29 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,82 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 1,43 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,93 (dd, J = 6,7, 3,7 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 367,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₇N₄O₂, 367,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,82 min.

35

40

Ejemplo 22

(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



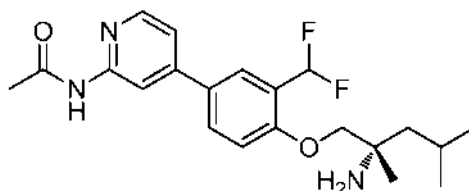
5

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19 para obtener (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (21,1 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,29 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 11,9, 7,1 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,81 (dc, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 1,42 (c, J = 8,2, 6,6 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,93 (dd, J = 6,8, 3,8 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 405,2 [(M+Na)⁺, calc. C₂₁H₂₆N₄Na₁O₃, 405,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,87 min.

10

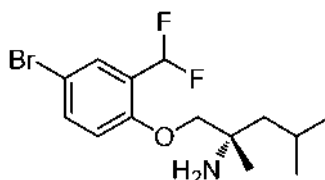
Ejemplo 23

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(difluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida



15

20 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19.

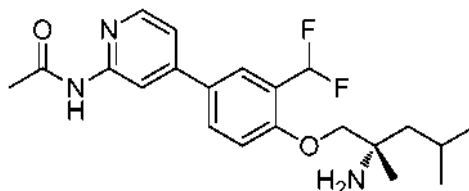


25

Parte A: (S)-1-(4-bromo-2-(difluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina.

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,67 (dd, J = 2,4, 1,1 Hz, 1H), 7,53 (ddt, J = 8,8, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 6,93 - 6,70 (m, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,52 - 1,47 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 0,99 (dd, J = 7,6, 6,6 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -116,21; CLEM (IEN) m/e 336,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₄H₂₁Br₁F₂N₁O₁, 336,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,18 min.

30



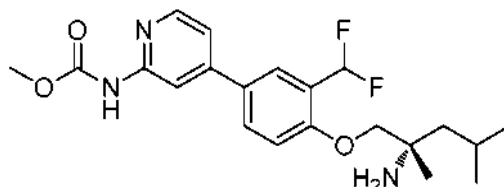
Parte B: (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(difluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida.

35 Se obtuvo (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(difluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida (13 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,56 (s, 1H), 8,45 - 8,29 (m, 2H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,49 - 7,12 (m, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,79 (dt, J = 14,1, 7,3 Hz, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 11,3, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 392,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₈F₂N₃O₂, 392,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,90 min.

40

Ejemplo 24

(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(difluorometil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



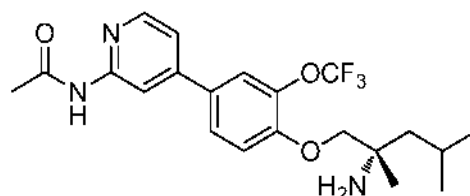
5

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19 para obtener (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(difluorometil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (15,4 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,42 - 7,13 (m, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,79 (dt, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,41 (cd, J = 14,0, 5,6 Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 11,4, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 408,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₈F₂N₃O₃, 408,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,00 min.

10

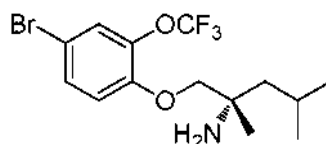
Ejemplo 25

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamida



15

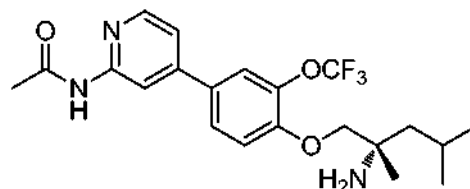
20 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19.



25

Parte A: (S)-1-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina.

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,41 - 7,34 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,76 - 3,72 (m, 2H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,49 - 1,47 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,01 - 0,98 (m, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -58,22; CLEM (IEN) m/e 370,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₄H₂₀BrF₃N₁O₂, 370,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,33 min.



30

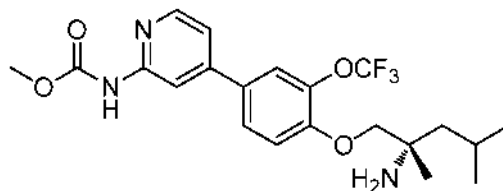
Parte B: (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamida.

Se obtuvo (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamida (14,1 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,35 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,81 (dt, J = 13,1, 6,7 Hz, 1H), 1,39 (c, J = 7,6, 6,3 Hz, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,92 (t, J = 5,1 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 426,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₇F₃N₃O₃, 426,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,08 min.

40

Ejemplo 26

(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



5

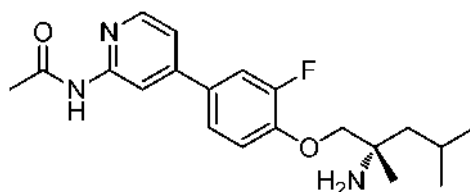
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19 para obtener (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (11,5 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 3,86 - 3,80 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,81 (dt, *J* = 12,7, 6,4 Hz, 1H), 1,39 (c, *J* = 8,2, 6,3 Hz, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,92 (dd, *J* = 6,7, 3,8 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 442,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₇F₃N₃O₄, 442,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,00 min.

10

Ejemplo 27

15

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida

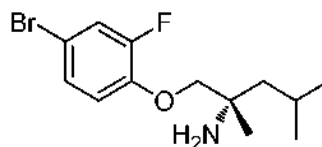
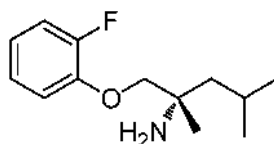


20 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19.

Parte A: (S)-1-(2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina.

CLEM (IEN) *m/e* 226,3 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₂₁F₁N₁O₁, 226,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,93 min.

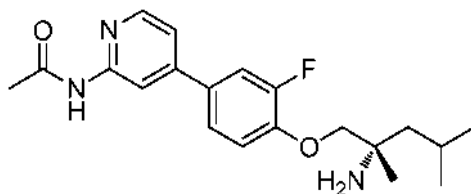
25



30 Parte B: (S)-1-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió (S)-1-(2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (83,4 mg, 0,370 mmol) en CHCl₃ (2 ml) para dar una solución incolora. Se añadió Br₂ (0,021 ml, 0,407 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc, después se trató con una solución acuosa de bisulfito sódico. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-1-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (84 mg, 0,276 mmol, rendimiento del 75 %). El material en bruto se llevó tal cual. CLEM (IEN) *m/e* 304,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₂₀Br₁F₁N₁O₁, 304,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,05 min.

35



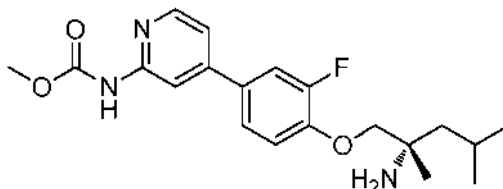
Parte C: (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida.

- 5 Se obtuvo (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida (14,5 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,81 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 1,38 (c, J = 7,9, 6,8 Hz, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,93 (t, J = 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 360,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₇F₁N₃O₂, 360,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,82 min.

10

Ejemplo 28

(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



15

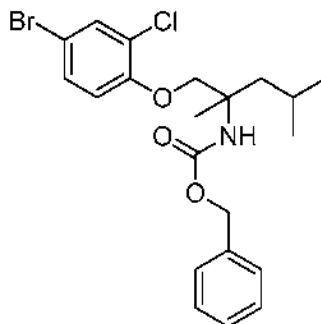
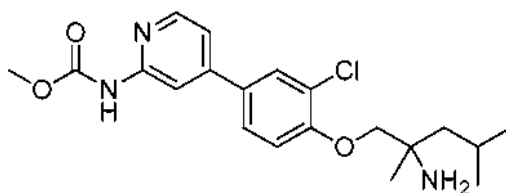
- Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19 para obtener (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (17,1 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,62 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,93 (t, J = 6,8 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 376,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₇F₁N₃O₃, 376,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,92 min.

20

Ejemplo 29

25

(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)carbamato de metilo



30

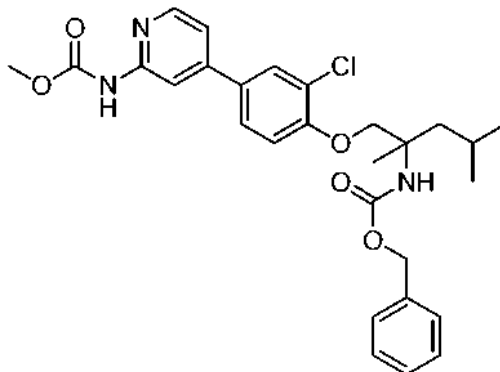
Parte A: (1-(4-bromo-2-clorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo

- Una suspensión de NMP (0,3 ml) de 4-bromo-2-clorofenol (0,074 g, 0,354 mmol), carbonato potásico (0,037 g, 0,266 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de bencilo (0,058 g, 0,177 mmol) se

35

calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH (1 N) (2X) y agua (1X). La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se llevó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 476,1 [(M+Na)⁺, calc. C₂₁H₂₅BrClNaNO₃, 476,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,56 min.

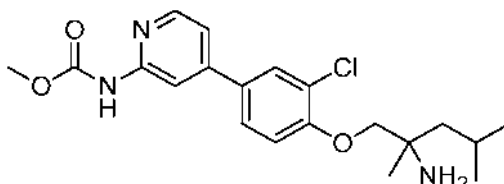
5



Parte B: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)carbamato de metilo Cbz

10 Una mezcla de carbonato sódico (0,177 ml, 0,354 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (10,12 mg, 0,012 mmol), ácido (2-((metoxicarbonil)amino)piridin-4-il)borónico (0,035 g, 0,177 mmol) y (1-(4-bromo-2-clorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo (0,080 g, 0,177 mmol) en dioxano (1 ml) (desgasificado) se calentó a 85 °C durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3X). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (a partir de acetato de etilo del 0 al 30 % en hexanos) para dar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)carbamato de metilo Cbz (56,5 mg, 0,107 mmol, rendimiento del 61 % durante dos etapas) en forma de una espuma de color castaño. (0,565 g, rendimiento del 61 %). CLEM (IEN) *m/e* 548,2 [(M+Na)⁺, calc. C₂₈H₃₂ClN₃O₅Na, 548,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,25 min.

20



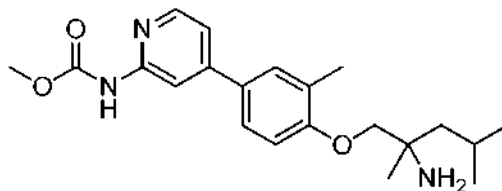
Parte C: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)carbamato de metilo

25 Se añadió trietilsilano (0,026 ml, 0,161 mmol) a una suspensión de CH₂Cl₂ (0,5 ml) de acetato de paladio (II) (2,2 mg, 9,80 μmol) y trietilamina (1 gota) a ta. Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de la adición de una solución de CH₂Cl₂ (0,5 ml) de (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)carbamato de metilo protegido con Cbz (0,0565 g, 0,107 mmol) (el matraz que contenía el (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)carbamato de metilo protegido con Cbz (0,0565 g, 0,107 mmol) se aclaró con CH₂Cl₂ (0,5 ml) y se añadió a la mezcla de reacción). La reacción anterior se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/acetato de amonio 10 nM) para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)carbamato de metilo (29,6 mg, 0,076 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,27 (s a, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,82 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,42 (s a, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,92 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 392,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₇ClN₃O₃, 392,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,75 min.

35

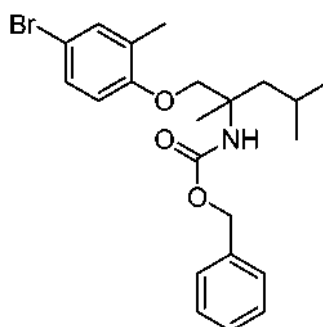
Ejemplo 30

(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)piridin-2-il)carbamato de metilo



5

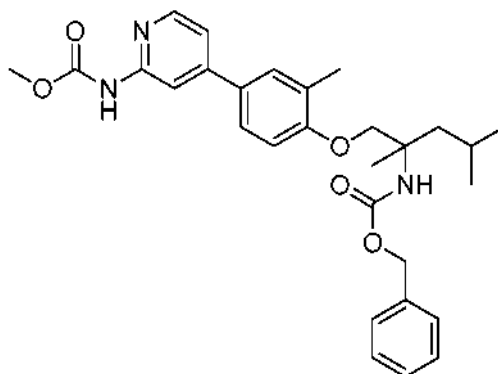
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 29.



10

Parte A: (1-(4-bromo-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo.

CLEM (IEN) m/e 456,1 [(M+Na)⁺, calc. C₂₂H₂₈BrNO₃Na, 456,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,56 min.

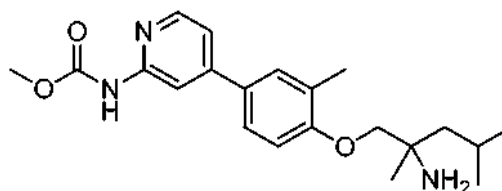


15

Parte B: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)piridin-2-il)carbamato de metilo Cbz.

CLEM (IEN) m/e 506,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₉H₃₆N₃O₅, 506,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,21 min.

20



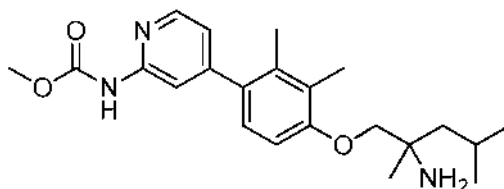
Parte C: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)piridin-2-il)carbamato de metilo.

25 Se obtuvo (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)piridin-2-il)carbamato de metilo (3,7 mg, 9,96 umol, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,11 (s a, 1H), 8,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53 (s a, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 7,03 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,77 - 3,68 (m, 5H), 2,28 (s, 3H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,42 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (m, 6H); CLEM (IEN) m/e 372,3 [(M+H)⁺,

calc. $C_{21}H_{30}N_3O_3$, 372,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,71$ min.

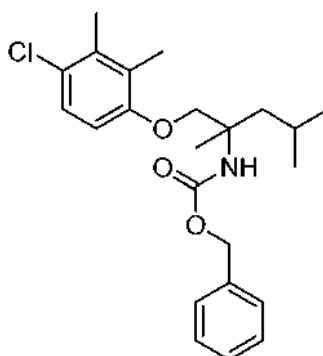
Ejemplo 31

5 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,3-dimetilfenil)piridin-2-il)carbamato de metilo



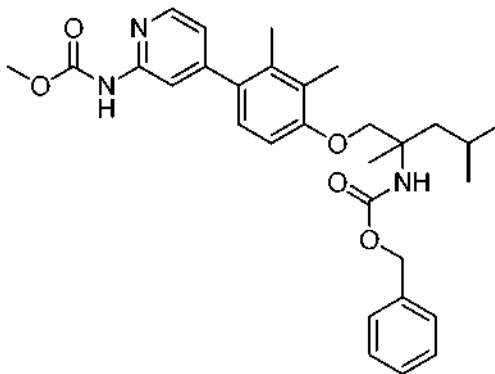
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 29.

10



Parte A: (1-((5-cloro-3,4-dimetilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo.

15 CLEM (IEN) m/e 426,3 [(M+Na)⁺, calc. $C_{22}H_{29}ClN_2O_3Na$, 427,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 2,57$ min.



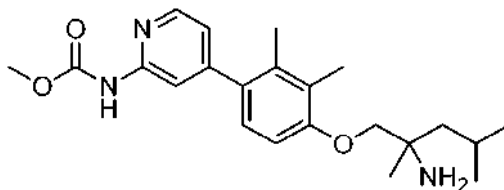
Parte B: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,3-dimetilfenil)piridin-2-il)carbamato de metilo Cbz.

20

Una mezcla de precatalizador Xphos de 2ª generación (4 mg, 5,08 μ mol), fosfato potásico tribásico (0,5 ml, 0,250 mmol), ácido (2-((metoxicarbonil)amino)piridin-4-il)borónico (0,044 g, 0,225 mmol) y (1-(4-cloro-2,3-dimetilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo (0,0385 g, 0,095 mmol) en THF (0,8 ml) se desgasificó a través de un ciclo de vacío/llenado de N_2 tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2X) seguido de salmuera. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 0-30 % en hexanos) para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,3-dimetilfenil)piridin-2-il)carbamato de metilo Cbz (25 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (IEN) m/e 520,5 [(M+H)⁺, calc. $C_{30}H_{37}N_3O_5$, 520,3]; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 2,38$ min.

25

30



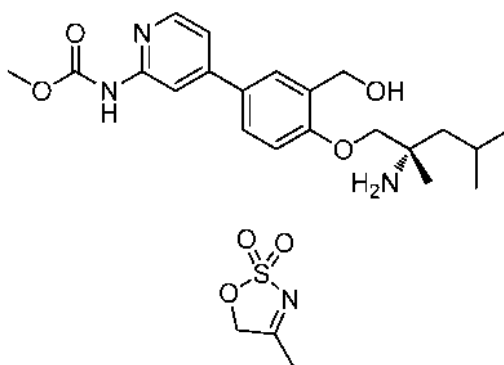
Parte C: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,3-dimetilfenil)piridin-2-il)carbamato de metilo

- 5 Una mezcla de Pd/C (6 mg, 5,64 μmol) y (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,3-dimetilfenil)piridin-2-il)carbamato de metilo protegido con Cbz (0,025 g, 0,048 mmol) en etanol (4 ml) se hidrogenó a través de un globo de H_2 a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/acetato de amonio 10 mM) para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,3-dimetilfenil)piridin-2-il)carbamato de metilo
- 10 (2,8 mg, 7,26 μmol , rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,67 (s, 4H), 3,48 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,42 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,92 (t, $J = 5,9$ Hz, 6H). CLEM (IEN) m/e 369,2 [(M-NH $_2$) $^-$], calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$, 369,2; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,68$ min.

15

Ejemplo 32

(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(hidroximetil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



20

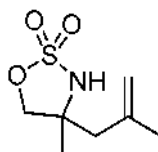
Parte A. 2,2-dióxido de 4-metil-5H-1,2,3-oxatiazol

- 25 Etapa 1: Formación de cloruro de sulfamoilo: En un matraz de fondo redondo de 4 cuellos de 1000 ml equipado con un mecanismo de agitación y un embudo de adición, se cargó DCM (400 ml) e isocianato de clorosulfonilo (124 ml, 1430 mmol). En N_2 , esta solución se enfrió a 0 $^\circ\text{C}$. Después, se añadió ácido fórmico (53,9 ml, 1430 mmol) a DCM (100 ml) y esta solución se transfirió al embudo de adición y la solución se añadió lentamente a la mezcla de reacción agitando vigorosamente. Gradualmente se formó una suspensión espesa. Se observó una exotermia lenta, por lo que se añadió hielo seco adicional al baño de acetona. Una vez que se estabilizó la temperatura, se continuó la adición del ácido fórmico. La adición se realizó en ~ 25 min. La mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche.

30

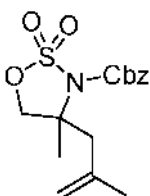
- 35 Etapa 2: En un matraz de reacción de 4 cuello de 5 l separado, se cargaron hidroxiacetona (72,5 ml, 953 mmol), piridina (116 ml, 1430 mmol) y DCM (2000 ml). Esta solución se enfrió a -5 $^\circ\text{C}$ en N_2 . La solución de cloruro de sulfamoilo se añadió lentamente a través de un tubo de Teflon durante 10 min. Después de la adición, la reacción se agitó durante 15 min, después se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. A medida que avanzaba la reacción, se formó un material gomoso. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (300 g gel de sílice eluyendo con DCM). Se obtuvo 2,2-dióxido de 4-metil-5H-1,2,3-oxatiazol (72,4 g, 536 mmol, rendimiento del 56 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,09 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); CLEM (IEN) m/e 136,0 [(M+H) $^+$], calc. para $\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}_3\text{S}$ 136,0.

40



Parte B. 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidinadel ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2,4-dimetilpentanoico

5 Una suspensión de 2,2-dióxido de 4-metil-5H-1,2,3-oxatiazol (0,541 g, 4 mmol) en metil *terc*-butil éter (30 ml) se enfrió por debajo de 0 °C con un baño de hielo/IPA. A la solución enfriada se le añadió una solución de cloruro de (2-metilalil)magnesio, 0,5 M en THF (9,60 ml, 4,80 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta durante una noche. Después, se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y se añadió EtOAc (20 ml). La fase orgánica se
10 separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)- 1,2,3-oxatiazolidina del ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2,4-dimetilpentanoico (0,567 g, 2,96 mmol, rendimiento del 74 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,06 (quin, *J*=1,5 Hz, 1H), 4,87 (dd, *J* = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 1H), 1,86 (s a, 3H), 1,49 (s, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 192,1 [(M+H)⁺, calc. para C₇H₁₄NO₃S 192,1].



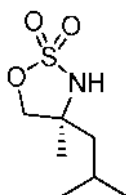
Parte C. 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de bencilo

20 A un matraz de fondo redondo de 100 ml, lavado abundantemente con N₂ se le añadió una solución de 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidina (0,55 g, 2,88 mmol) en THF (10 ml). Se añadió una solución de *terc*-butóxido potásico (4,31 ml, 4,31 mmol) en THF. La temperatura subió a 27 °C y la solución se convirtió a una suspensión. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió lentamente carbonocloridrato de bencilo (1,026 ml, 7,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se
25 inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x70 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para dar 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de bencilo (0,66 g, 2,028 mmol, rendimiento del 71 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,58 - 7,32 (m, 5H), 5,43 - 5,25 (m, 2H), 5,01 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,81 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,87 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 2,56 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,78 (s a, 3H), 1,64 (s, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 326,1 [(M+H)⁺, calc. para C₁₅H₂₀NO₅S 326,1].

Los compuestos racémicos se separaron por cromatografía de fluidos supercríticos quiral (Columna: OJ-H (3x25 cm, 5 μm); Fase móvil: CO₂/ MeOH (90/10)) para dar los dos enantiómeros.

35 Condiciones analíticas de cromatografía de fluidos supercríticos: Columna: OJ-H (0,46x25 cm, 5 μm); presión BPR: 10 MPa (100 bar); Temperatura: 35 °C; Caudal: 3,0 ml/min; Fase móvil: CO₂/MeOH (90/10); Longitud de onda del detector: UV 200-400 nm

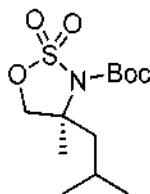
40 Enantiómero 1: 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (*S*)-bencilo HPLC tiempo de retención = 2,53 min.
Enantiómero 2: 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (*R*)-bencilo HPLC tiempo de retención = 2,97 min.



45

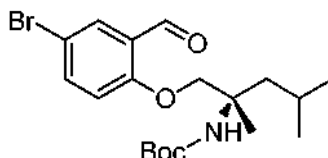
Parte D. 2,2-dióxido de (S)-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina

A una solución en agitación de 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-bencilo (800 mg, 2,459 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C (262 mg, 0,246 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó en una presión de 1 atm de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con EtOAc (15 ml). La capa orgánica se evaporó a presión reducida para proporcionar 2,2-dióxido de (S)-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina (462 mg, 2,39 mmol, rendimiento del 97 %, pureza del 95 %) en forma de un aceite incoloro. El material se llevó adelante sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,69 (a, 1H) 4,33 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 4,17 - 4,26 (m, 1 H) 1,68 - 1,81 (m, 1 H) 1,53 - 1,63 (m, 1 H) 1,43 - 1,51 (m, 1 H) 1,34 (s, 3 H) 0,81 - 1,00 (m, 6 H).



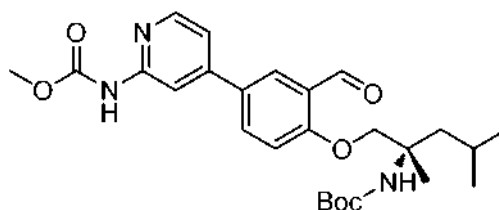
Parte E. 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo

A una solución en agitación de 2,2-dióxido de (S)-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina (7 g, 15,21 mmol) en DCM (70 ml) enfriada a 0 °C, se le añadieron DMAP (1,858 g, 15,21 mmol) y (BOC)₂O (5,30 ml, 22,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contenía agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2X 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (4,4 g, 14,70 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,45 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, J=8,0 Hz, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 0,99 (dd, J = 8,0, 6,5 Hz, 6H).



Parte F: (1-(4-bromo-2-formilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

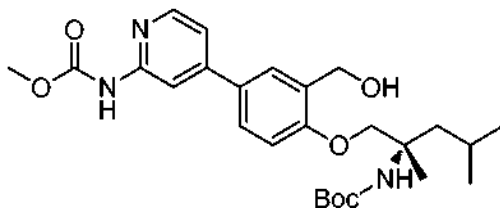
A un vial de 20 ml se le añadieron 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (81 mg, 0,403 mmol), 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (107,4 mg, 0,366 mmol) y K₂CO₃ (152 mg, 1,098 mmol) en DMF (1,2 ml) para dar una suspensión de color blanco. El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hasta EtOAc al 40 %/hexanos) para proporcionar (1-(4-bromo-2-formilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (115 mg, 0,278 mmol, 76 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,43 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,94 - 1,74 (m, 2H), 1,48 (dd, J = 13,9, 4,8 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,98 (dd, J = 6,6, 4,8 Hz, 6H); (IEN) m/e 314,0, 316,0 patrón Br [(M-Boc+H)⁺, calc. C₁₄H₂₁BrNO₂, 414,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,39 min.



Parte G: (4-(4-((2-Boc-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-carbonilfenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo.

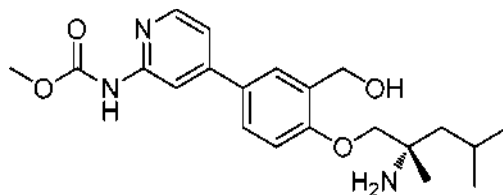
A un vial de 2 ml se le añadieron (1-(4-bromo-2-formilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

(27,9 mg, 0,067 mmol), ácido (2-((metoxicarbonil)amino)piridin-4-il)borónico (19,79 mg, 0,101 mmol) y Na₂CO₃ (0,101 ml, 0,202 mmol) en dioxano (0,5 ml) en nitrógeno para dar una suspensión incolora. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), tolueno (2,77 mg, 3,37 μmol) en nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C (temp. del baño: 105 °C) durante 3 h. La CLEM mostró conversión al producto deseado (M + H = 486), pero quedó algo de material de partida. Se añadió un poco más de reactivos y se continuó calentando durante otras 3 h. La CLEM no mostró más material de partida. La mezcla se diluyó con EtOAc y se pasó a través de un lecho de Na₂SO₄. La solución orgánica se concentró. Se obtuvo (4-(4-((2-Boc-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-carbonilfenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo en forma de un residuo de color castaño que se llevó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 486,4 [(M+H)⁺, calc. C₂₆H₃₆N₃O₆, 486,3]; CL/EM tiempo de retención (método C): *t_R* = 4,23 min.



Parte H: (4-(4-((2-Boc-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(hidroximetil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

A un vial de 2 ml, se le añadió aldehído en bruto (10,68 mg, 0,022 mmol) en MeOH (0,5 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadió NaBH₄ (5 mg, 0,132 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo de color castaño se llevó directamente a la siguiente reacción. CLEM (IEN) *m/e* 488,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₆H₃₈N₃O₆, 488,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,00 min.

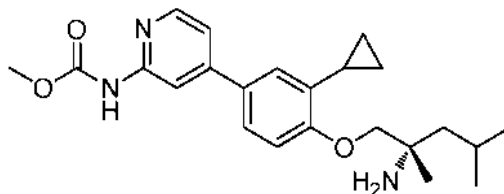


Parte I: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(hidroximetil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

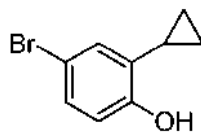
A un matraz de 25 ml se le añadió (4-(4-((2-Boc-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(hidroximetil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (10,73 mg, 0,022 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/acetato de amonio 10 mM) para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(hidroximetil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (7,6 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 86 % durante tres etapas) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,79 (td, *J* = 11,7, 10,6, 5,5 Hz, 1H), 1,42 (cd, *J* = 14,0, 5,6 Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 388,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₃₀N₃O₄, 388,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,55 min.

Ejemplo 33

(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-ciclopropilfenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

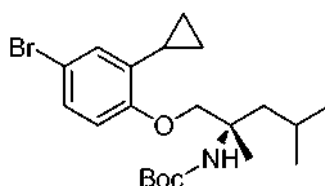


Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32.



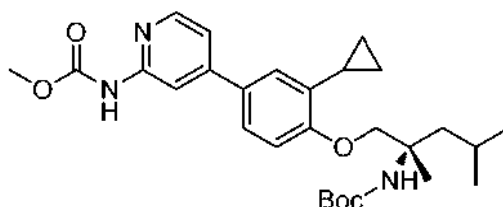
Parte A: (1-(4-bromo-2-ciclopropilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 5 A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 2-ciclopropilfenol (584 mg, 4,35 mmol) en CH₂Cl₂ (22 ml) para dar una solución incolora. Se añadió gota a gota Br₂ (0,224 ml, 4,35 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-bromo-2-ciclopropilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (992 mg, 4,35 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,24 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 1,82 (tt, *J* = 8,3, 5,3 Hz, 1H), 1,04 - 0,97 (m, 2H), 0,70 - 0,64 (m, 2H); CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,09 min.



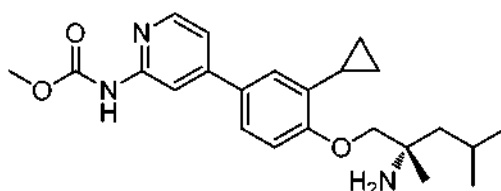
15 Parte B: (1-(4-bromo-2-ciclopropilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

- RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,21 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,84 (ddt, *J* = 13,0, 10,9,6,5 Hz, 2H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 0,99 (dd, *J* = 6,5, 3,1 Hz, 6H), 0,97 - 0,92 (m, 2H), 0,68 - 0,61 (m, 2H); CLEM (IEN) *m/e* 447,9 [(M+Na)⁺, calc. C₂₁H₃₂BrN₁Na₁O₃, 448,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,59 min.



25 Parte C: (4-(4-((2-Boc-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-ciclopropilfenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo.

CLEM (IEN) *m/e* 498,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₈H₄₀N₃O₅, 498,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,24 min.

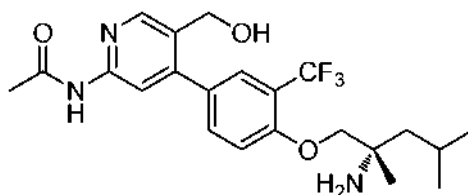


30

Parte D: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-ciclopropilfenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo.

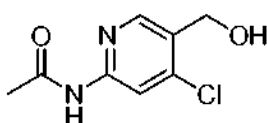
- RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,20 (ddd, *J* = 13,9, 8,8, 5,4 Hz, 1H), 1,82 (dt, *J* = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 1,49-1,38 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (c, *J* = 6,2 Hz, 8H), 0,72 (c, *J* = 5,1 Hz, 2H); CLEM (IEN) *m/e* 398,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₃H₃₂N₃O₃, 398,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,73 min.

35

Ejemplo 34**(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-5-(hidroximetil)piridin-2-il)acetamida**

5

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19.



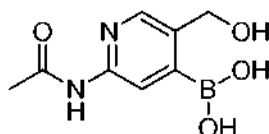
10

Parte A: *N*-(4-cloro-5-(hidroximetil)piridin-2-il)acetamida

A un vial de 25 ml se le añadieron (4,6-dicloropiridin-3-il)metanol (125,8 mg, 0,707 mmol) y acetamida (62,6 mg, 1,060 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) para dar una solución incolora. Mientras que se desgasificaba con N₂, se añadieron PdOAc₂ (7,93 mg, 0,035 mmol), XANTPHOS (30,7 mg, 0,053 mmol), CS₂CO₃ (368 mg, 1,131 mmol). El vial se cerró herméticamente en nitrógeno y se calentó a 110 °C (baño: 112 °C) durante 22 h (1:30 pm). La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre agua y EtOAc. Hubo algunos sólidos insolubles que se retiraron por filtración. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo 4 veces con EtOAc (todavía quedaba producto en ac.). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hasta MeOH al 10 %/CH₂Cl₂) para proporcionar *N*-(4-cloro-5-(hidroximetil)piridin-2-il)acetamida (90 mg, 0,449 mmol, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,34 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,19 (s, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 201,1 [(M+H)⁺, calc. C₈H₁₀ClN₂O₂, 201,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,73 min.

15

20

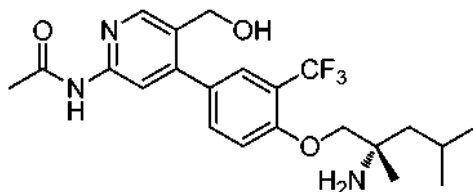


25

Parte B: ácido (2-acetamido-5-(hidroximetil)piridin-4-il)borónico

A un vial de 20 ml se le añadieron *N*-(4-cloro-5-(hidroximetil)piridin-2-il)acetamida (48 mg, 0,239 mmol), ácido hipodibórico (32,2 mg, 0,359 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (2,281 mg, 4,79 μmol), precatalizador Xphos (1,882 mg, 2,393 μmol) y acetato potásico (70,4 mg, 0,718 mmol) en etanol (2,2 ml) para dar una suspensión de color castaño (desgasificada con N₂ antes de añadir los reactivos). La botella se tapó y se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El material en bruto se llevó sin purificación.

35

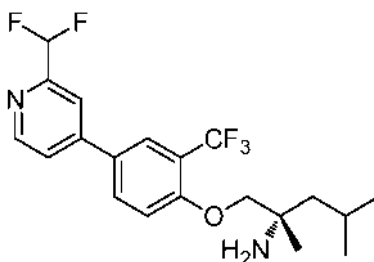
Parte C: **(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-5-(hidroximetil)piridin-2-il)acetamida**

40 A un vial de 20 ml se le añadieron ácido (2-acetamido-5-(hidroximetil)piridin-4-il)borónico (50,2 mg, 0,239 mmol), fosfato potásico tribásico (2 ml, 1,000 mmol). Después de desgasificar con N₂ durante 5 min, se añadieron precatalizador Xphos (3,76 mg, 4,78 μmol) y **(S)-1-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina** (30 mg, 0,076 mmol) (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 19. Parte A) en tetrahidrofurano (2 ml). El vial se

cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/acetato de amonio 10 mM) para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-5-(hidroximetil)piridin-2-il)acetamida (27,7 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,57 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,86 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (dt, J = 12,6, 6,1 Hz, 1H), 1,45 - 1,37 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 6,6, 3,4 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 440,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₉F₃N₃O₃, 440,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,67 min.

Ejemplo 35

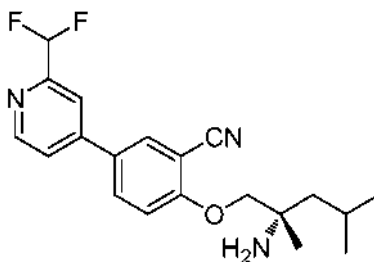
(S)-1-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-1-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (25,5 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 54,9 Hz, 1H), 4,05 (c, J = 9,6 Hz, 2H), 1,81 (dt, J = 12,9, 6,6 Hz, 1H), 1,61-1,47 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 0,92 (t, J = 6,9 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 403,4 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₄F₅N₂O₁, 403,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,13 min.

Ejemplo 36

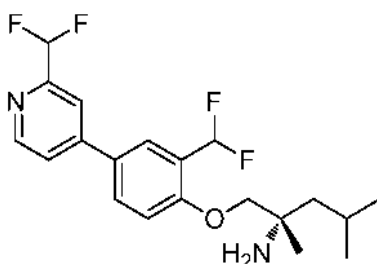
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-(difluorometil)piridin-4-il)benzonitrilo



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-(difluorometil)piridin-4-il)benzonitrilo (32 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 1,56 (dp, J = 12,5, 6,4 Hz, 1H), 1,23 (cd, J = 14,0, 5,5 Hz, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,68 (dd, J = 6,7, 4,7 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -115,30 (d, J = 54,0 Hz); CLEM (IEN) *m/e* 360,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₄F₂N₃O₁, 360,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,69 min.

Ejemplo 37

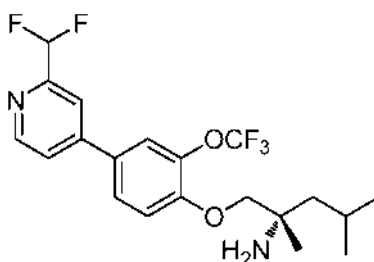
(S)-1-(2-(difluorometil)-4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (31,9 mg, 0,080 mmol, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,22 - 6,94 (m, 2H), 6,76 (t, J = 54,9 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 1,54 (dp, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 1,30-1,13 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,67 (dd, J = 15,9, 6,6 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -73,65, -115,33; CLEM (IEN) m/e 407,2 [(M+Na)⁺, calc. C₂₀H₂₄F₄N₂NaO₁, 407,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,89 min.

Ejemplo 38

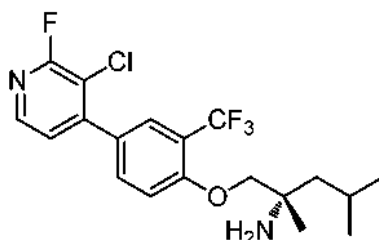
(S)-1-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-1-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (21,1 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 39 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 13,4, 5,4 Hz, 3H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 54,9 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 1,64 (dt, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 1,26 (dc, J = 14,8, 8,3, 6,9 Hz, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,75 (t, J = 5,9 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 419,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₄F₅N₂O₂, 419,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,03 min.

Ejemplo 39

(S)-1-(4-(3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

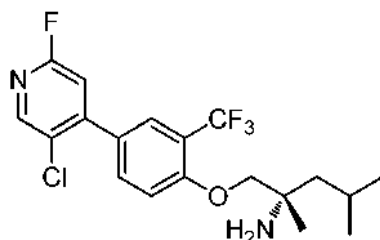


Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-1-(4-(3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (14 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,87 (c, J = 8,9 Hz, 2H), 1,80 (sept., J = 6,5 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 6,7, 2,4 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61,18, -71,35; CLEM (IEN) m/e 405,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₂ClF₄N₂O₁, 405,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,04 min.

Ejemplo 40

(S)-1-(4-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

5

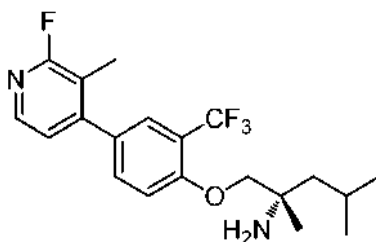


Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-1-(4-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (15,2 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 2H), 1,80 (dp, J = 12,8,6,5 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 6,6, 2,5 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61,16, -71,37; CLEM (IEN) m/e 405,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₂ClF₄N₂O₁, 405,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,04 min.

Ejemplo 41

15

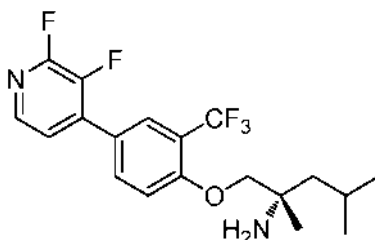
(S)-1-(4-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-1-(4-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (14,1 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,87 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,81 (dp, J = 12,7, 6,4 Hz, 1H), 1,46-1,35 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 6,7, 2,8 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61,03, -71,80; CLEM (IEN) m/e 385,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₅F₄N₂O₁, 385,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,99 min.

Ejemplo 42

30 (S)-1-(4-(2,3-difluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

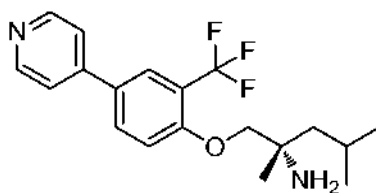


Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-1-(4-(2,3-difluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (7 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,90 (c, J = 8,8 Hz, 2H), 1,79 (dc, J = 12,8,6,4 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 6,6, 2,2 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61,23, -89,72, -89,79; CLEM (IEN) m/e 389,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₂F₅N₂O₁, 389,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,01 min.

40

Ejemplo 43

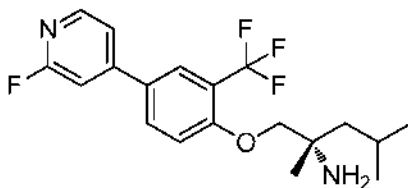
(S)-2,4-dimetil-1-(4-(piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Una mezcla de carbonato sódico (0,068 ml, 0,136 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (3,89 mg, 4,76 μ mol), ácido piridin-4-ilborónico (8,36 mg, 0,068 mmol) y (S)-1-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,0241 g, 0,068 mmol) en dioxano (0,5 ml) (desgasificado con N₂) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con agua (3X). La capa de acetato de etilo se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/acetato de amonio 10 mM). Se obtuvo (S)-2,4-dimetil-1-(4-(piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina (89 mg, 0,088 mmol, rendimiento del 46 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,62 (d, *J*=5,9 Hz, 2H), 8,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H) CLEM (IEN) *m/e* 353,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₄F₃N₂O, 353,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,48 min.

15 Ejemplo 44

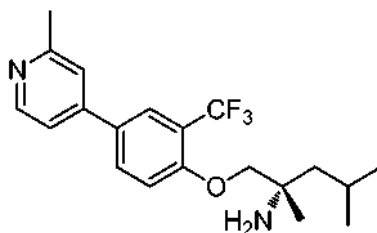
(S)-1-(4-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 43. Se obtuvo (S)-1-(4-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (9,3 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,27 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 8,10 - 8,04 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 4,19 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,77 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,45 (s, 2H), 1,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 371,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₃F₄N₂O, 371,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,95 min.

Ejemplo 45

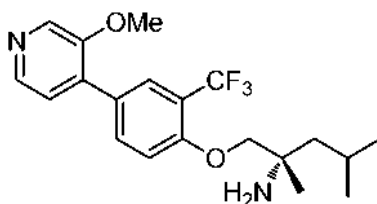
30 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina (16 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 8,19-8,18 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,26 (c, *J* = 10,1 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,83 (dc, *J* = 13,0, 6,5 Hz, 1H), 1,74 (dd, *J* = 14,3, 5,5 Hz, 1H), 1,62 (dd, *J* = 14,6, 5,8 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 0,93 (dd, *J* = 8,6, 6,4 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -60,51, -73,76 (TFA) CLEM (IEN) *m/e* 361,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₆F₃N₂O, 361,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,51 min.

Ejemplo 46

(S)-1-(4-(3-metoxipiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



5

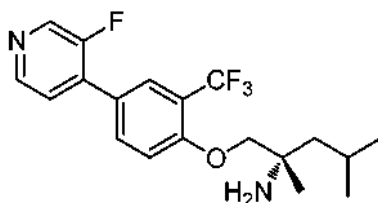
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-1-(4-(3-metoxipiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (8,5 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (c, $J = 8,9$ Hz, 2H), 1,80 (sept., $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,40 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,92 (dd, $J = 6,8, 2,5$ Hz, 6H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -61,00; CLEM (IEN) m/e 383,2 [(M+H) $^+$], calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$, 383,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,58$ min.

10

Ejemplo 47

15

(S)-1-(4-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-1-(4-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amin (8,9 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,66 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 7,1, 4,9$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,89 (c, $J = 8,9$ Hz, 2H), 1,80 (dp, $J = 12,7, 6,4$ Hz, 1H), 1,40 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,92 (dd, $J = 6,6, 2,3$ Hz, 6H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -61,17, -133,88; CLEM (IEN) m/e 371,2 [(M+H) $^+$], calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_1$, 371,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,88$ min.

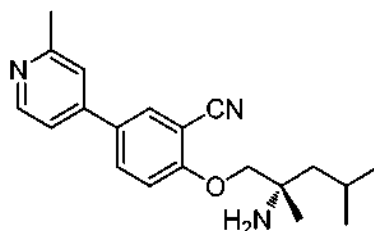
20

25

Ejemplo 48

30

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metilpiridin-4-il)benzonitrilo



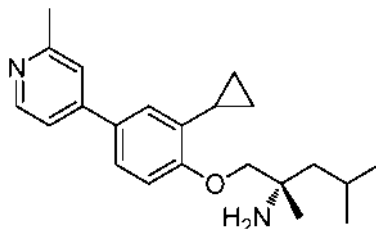
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metilpiridin-4-il)benzonitrilo (39,4 mg, 0,116 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,49 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,11 (dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 5,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,82 (dt, $J = 12,8, 6,4$ Hz, 1H), 1,50 - 1,37 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,93 (dd, $J = 6,6, 3,9$ Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 324,1 [(M+H) $^+$], calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_1$, 324,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,46$ min.

35

40

Ejemplo 49

(S)-1-(2-ciclopropil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



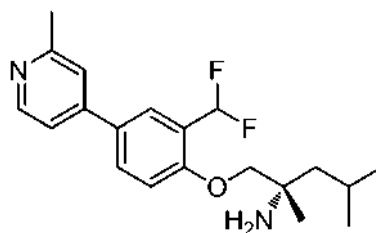
5

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-1-(2-ciclopropil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (13,8 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 2,22 (ddd, J = 13,9, 8,4, 5,3 Hz, 1H), 1,82 (dc, J = 12,7, 6,4 Hz, 1H), 1,52-1,39 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,93 (t, J = 6,5 Hz, 8H), 0,77 (c, J = 4,3, 3,5 Hz, 2H). (2-Py-Me probablemente se ocultó en un pico DMSO de 2,51); CLEM (IEN) m/e 339,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₃₁N₂O₁, 339,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,56 min.

10

Ejemplo 50

(S)-1-(2-(difluorometil)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



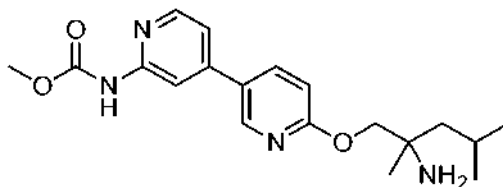
20

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (22 mg, 0,061 mmol, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,43 - 7,16 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,80 (dt, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,43 (cd, J = 14,1, 5,7 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 349,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₇F₂N₂O₁, 349,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,47 min.

25

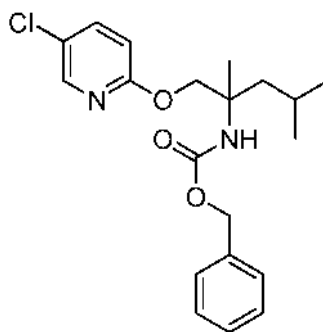
Ejemplo 51

30 (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 29.

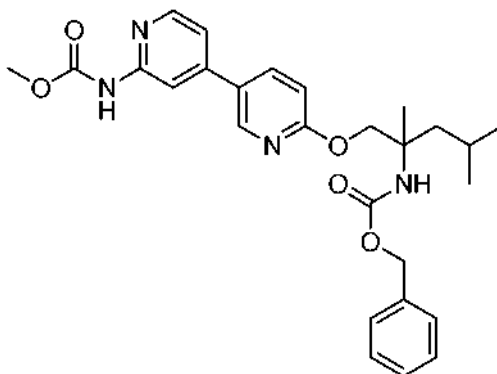
35



Parte A: (1-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo

- 5 Una suspensión de NMP (0,3 ml) de 5-cloropiridin-2-ol (0,023 g, 0,180 mmol), carbonato sódico (0,019 g, 0,180 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de bencilo (0,0392 g, 0,120 mmol) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3X). La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en hexanos) para proporcionar (1-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo (0,0387 g, 0,103 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,08 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 5H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 3H), 4,42 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,72 - 1,63 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 0,96 (dd, J = 6,3, 4,8 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 377,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₆ClN₂O₃, 377,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,42 min.

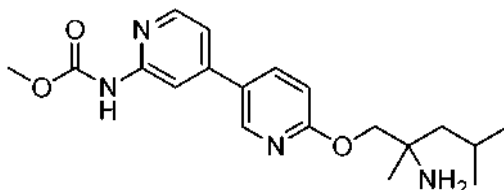
15



Parte B: (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo Cbz

- 20 Una mezcla de precatalizador XPHOS de 2^a generación (1,587 mg, 2,017 μmol), fosfato potásico tribásico (0,403 ml, 0,202 mmol), ácido (2-((metoxicarbonil)amino)piridin-4-il)borónico (0,020 g, 0,101 mmol) y (1-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo (0,038 g, 0,101 mmol) en THF (0,2 ml) se desgasificó a través de un ciclo de vacío/llenado de N₂ tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2X) seguido de salmuera. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó cromatografía sobre gel de sílice (50-100 % acetato de etilo en hexanos) para proporcionar (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo Cbz (0,011 g, 0,022 mmol, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (IEN) m/e 493,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₇H₃₃N₄O₅, 493,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,13 min.

25



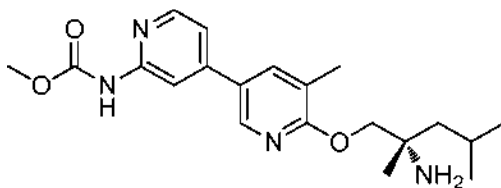
30

Parte C: (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo

Una mezcla de Pd/C (5 mg, 4,70 μ mol) y (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo Cbz (0,011 g, 0,022 mmol) en etanol (4 ml) se hidrogenó con un globo de H₂ a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/ acetato de amonio 10 mM) para proporcionar (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo (6,6 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,14 - 4,00 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,80 (dt, *J* = 12,7, 6,1 Hz, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 359,3 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₇N₄O₃, 359,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,55 min.

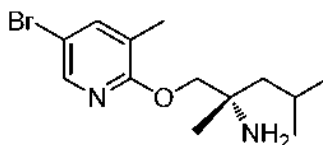
Ejemplo 52

15 (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metil-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo



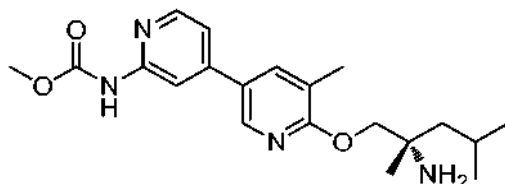
Preparado como en el Ejemplo 51.

20



Parte A: (S)-1-((5-bromo-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina.

25 CLEM (IEN) *m/e* 323,1 [(M+Na)⁺, calc. C₁₃H₂₁BrN₂ONa, 323,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,96 min.



Parte B: (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metil-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo.

30

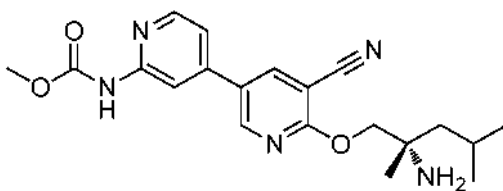
Una mezcla de carbonato sódico (0,149 ml, 0,299 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (6,10 mg, 7,47 μ mol), (S)-1-((5-bromo-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,045 g, 0,149 mmol) y ácido (2-((metoxicarbonil)amino)piridin-4-il)borónico (0,029 g, 0,149 mmol) en dioxano (0,5 ml) (desgasificado con N₂) se calentó a 80 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3X). La capa de acetato de etilo se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/acetato de amonio 10 mM) para proporcionar (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metil-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (11,0 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino, RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,20-4,09 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,59 - 1,39 (m, 2H), 1,20 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 373,4 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₉N₄O₃, 373,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,89 min.

35

40

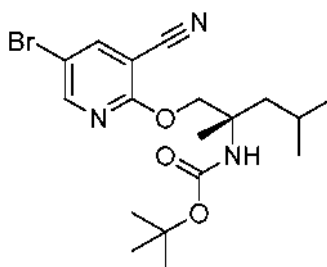
Ejemplo 53

(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-ciano-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo



5

Preparado como en el Ejemplo 51.



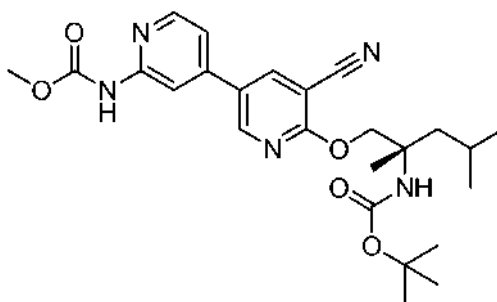
10

Parte A: (1-((5-bromo-3-cianopiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de carbonato sódico (0,246 g, 2,323 mmol), 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,3408 g, 1,162 mmol) y 5-bromo-2-hidroxinicotinonitrilo (0,277 g, 1,394 mmol) en DMF (4 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo, después se lavó con NaOH (1 N) (2X) y agua (1X). La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-25 % en hexanos) para proporcionar (1-((5-bromo-3-cianopiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,261 g, 0,633 mmol, rendimiento del 55 %) en forma de un aceite transparente. CLEM (IEN) *m/e* 436,1 [(M+Na)⁺, calc. C₁₈H₂₆BrN₃O₃Na, 436,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,38 min.

15

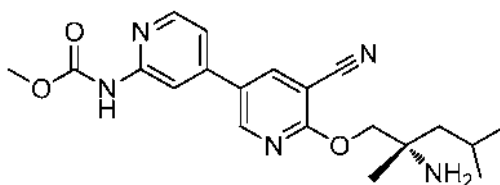
20



Parte B: (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-ciano-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de Boc-(S)-metilo.

25

CLEM (IEN) *m/e* 484,4 [(M+H)⁺, calc. C₂₅H₃₄N₅O₅, 484,3]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,24 min.



30

Parte C: (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-ciano-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo.

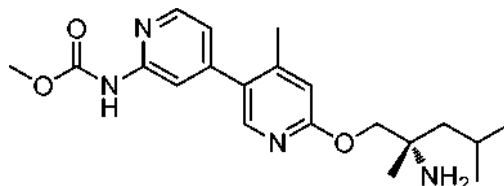
Se obtuvo (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-ciano-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (13,3 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,36 (s,

1H), 8,81 - 8,77 (m, 1H), 8,68 - 8,63 (m, 1H), 8,36 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,39 (s a, 2H), 1,82 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 1,40 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,95 - 0,90 (m, 6H); CLEM (IEN) m/e 367,2 [(M-NH₂), calc. C₂₀H₂₃N₄O₃, 367,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,63$ min.

5

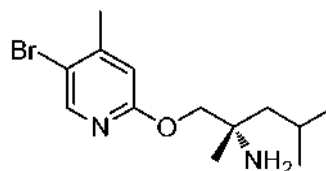
Ejemplo 54

(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metil-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo



10

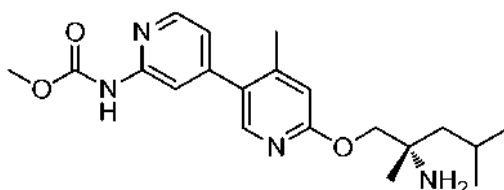
Preparado como en el Ejemplo 51.



15

Parte A: (S)-1-((5-bromo-4-metilpiridin-2-iloxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina.

CLEM (IEN) m/e 301,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₂₂BrN₂O, 301,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 1,77$ min.



20

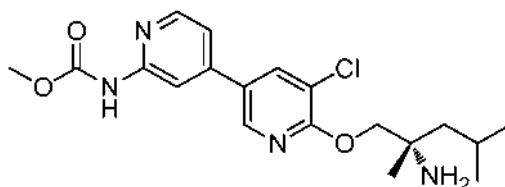
Parte B: (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metil-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo.

Se obtuvo (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metil-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (15,3 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 - 8,30 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,11 - 7,08 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,01 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,88 (s, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,37 (s, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,93 (m, 6H); CLEM (IEN) m/e 373,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₉N₄O₃, 373,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,60$ min.

25

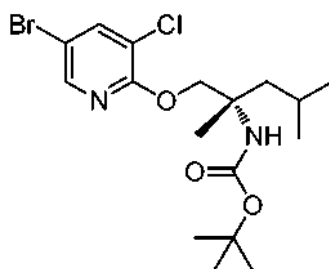
Ejemplo 55

(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo



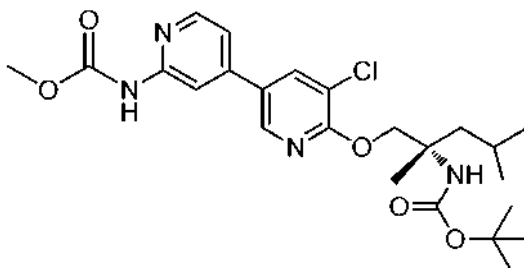
35

Preparado como en el Ejemplo 51.



Parte A: (1-((5-bromo-3-cloropiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,48 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,67 - 1,53 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 0,99 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 2,0 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 443,1 [(M+Na)⁺, calc. C₁₇H₂₆BrClN₂O₃Na, 443,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,55 min.

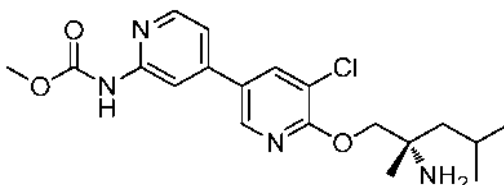


10

Parte B: (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de Boc-(S)-metilo.

CLEM (IEN) m/e 493,4 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₄ClN₄O₅, 493,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,38 min.

15



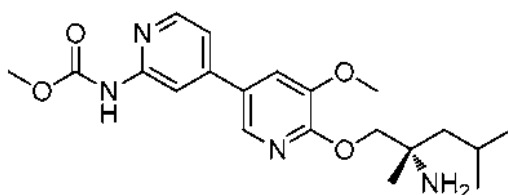
Parte C: (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo.

- 20 Se obtuvo (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (19,6 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,48 - 1,34 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 3,7 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 393,3 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₆ClN₄O₃, 393,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,98 min.

25

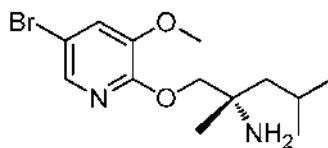
Ejemplo 56

(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metoxi-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo



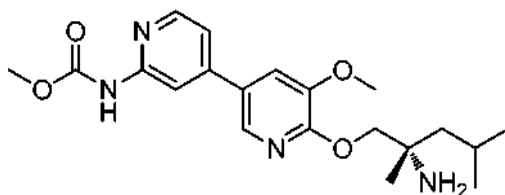
30

Preparado como en el Ejemplo 51.



Parte A: (S)-1-((5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina.

- 5 CLEM (IEN) m/e 338,9 [(M+Na)⁺, calc. C₁₃H₂₁BrN₂O₂Na, 339,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,87 min.

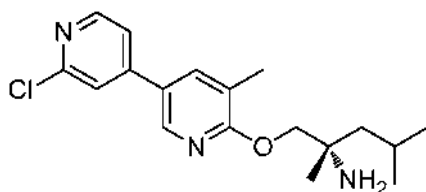


Parte B: (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metoxi-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo.

- 10 Se obtuvo (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metoxi-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (8,4 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,08 (c, $J = 10,3$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,45 (s a, 3H), 1,81 (dt, $J = 13,0, 6,3$ Hz, 1H), 1,47 - 1,31 (m, 2H), 1,12 (s, 3H),
 15 0,92 (m, 6H); CLEM (IEN) m/e 389,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₉N₄O₄, 389,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,64 min.

Ejemplo 57

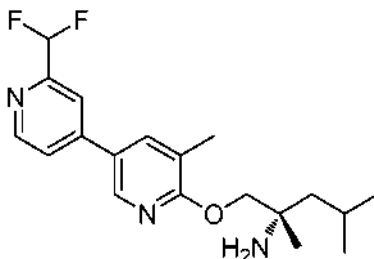
- 20 (S)-1-((2'-cloro-5-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



- 25 Preparado como en el Ejemplo 51. Se obtuvo (S)-1-((2'-cloro-5-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (15 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s a, 1H), 8,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,40 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,92 (t, $J = 6,4$ Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 334,3 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₈H₂₅ClN₃O, 334,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,94 min.

30 Ejemplo 58

(S)-1-((2'-(difluorometil)-5-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

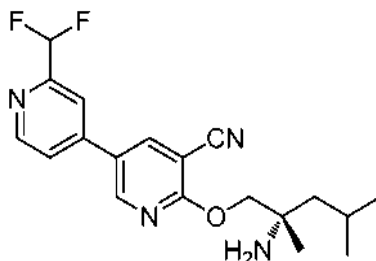


- 35 Preparado como en el Ejemplo 51. Se obtuvo (S)-1-((2'-(difluorometil)-5-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (15,1 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 5,2$ Hz,

1H), 6,99 (t, $J = 54,9$ Hz, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,80 (tt, $J = 11,5, 5,7$ Hz, 1H), 1,49 - 1,35 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,92 (m, 6H); CLEM (IEN) m/e 350,3 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₆F₂N₃O, 350,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 1,80$ min.

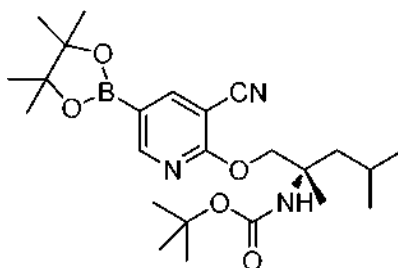
5 Ejemplo 59

(S)-6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2'-(difluorometil)-[3,4'-bipiridina]-5-carbonitrilo



10

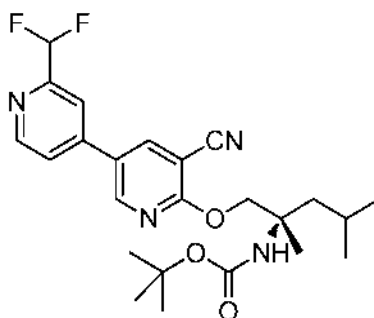
Preparado como en el Ejemplo 51.



15 *Parte A: (1-((3-ciano-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

A un vial de 20 ml se le añadieron (1-((5-bromo-3-cianopiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (73 mg, 0,177 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (54,0 mg, 0,212 mmol) y acetato potásico (52,1 mg, 0,531 mmol) en dioxano (2 ml) con burbujeo de nitrógeno para dar una suspensión incolora. Se añadió PdCl₂(dppf) (3,89 mg, 5,31 μmol) en nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró a presión reducida. El material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

20



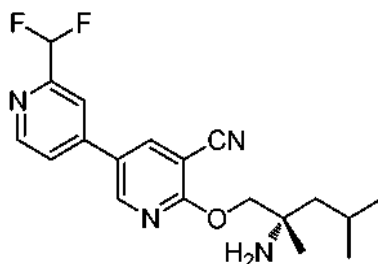
25

Parte B: (1-((5-ciano-2'-(difluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

La mezcla de (1-((3-ciano-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,040 g, 0,088 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (5,03 mg, 6,16 μmol), clorhidrato de 4-cloro-2-(difluorometil)piridina (0,018 g, 0,088 mmol) y Na₂CO₃ (0,176 ml, 0,352 mmol) en dioxano (1 ml) (desgasificado con N₂) se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3X). La capa de acetato de etilo se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se llevó directamente a la siguiente reacción. CLEM (IEN) m/e 483,2 [(M+Na)⁺, calc. C₂₄H₃₀F₂N₄NaO₃, 483,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 2,30$ min.

30

35

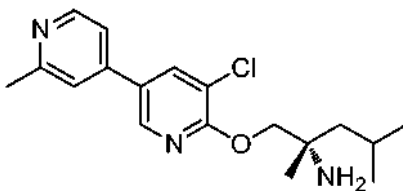


Parte C: (S)-6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2'-(difluorometil)-[3,4'-bipiridina]-5-carbonitrilo.

- 5 Se preparó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 51 para proporcionar (S)-6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2'-(difluorometil)-[3,4'-bipiridina]-5-carbonitrilo (4,7 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,86 (dc, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 1,79 (dd, J = 14,4, 5,5 Hz, 1H), 1,62 (dd, J = 14,3, 5,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,98 (dd, J = 6,7, 2,2 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -73,65; CLEM (IEN) m/e 383,3 [(M+Na)⁺, calc. C₁₉H₂₂F₂N₄NaO₁, 383,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,77 min.

Ejemplo 60

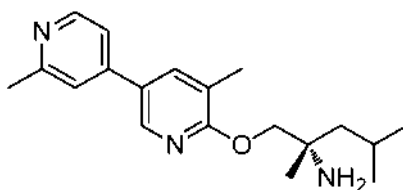
- 15 (S)-1-((5-cloro-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



- 20 Preparado como en el Ejemplo 51. Se obtuvo (S)-1-((5-cloro-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (2 mg, 5,99 umol, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,19-4,10 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,99 - 0,88 (m, 6H); CLEM (IEN) m/e 334,3 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₂₅ClN₃O, 334,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,90 min.

25 Ejemplo 61

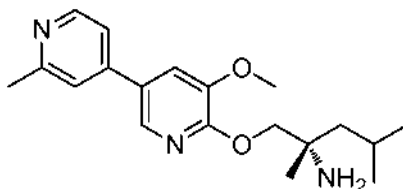
(S)-1-((2',5-dimetil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



- 30 Preparado como en el Ejemplo 51. Se obtuvo (S)-1-((5-cloro-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (20,5 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,80 (dc, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,93 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 4,8 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 297,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₉H₂₅ClN₂O, 297,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,51 min.

Ejemplo 62

(S)-1-((5-metoxi-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



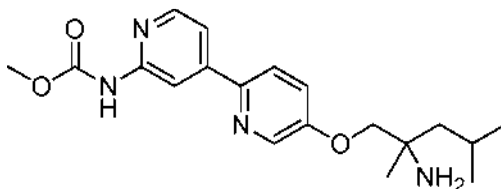
5

Preparado como en el Ejemplo 51. Se obtuvo (S)-1-((5-metoxi-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (20,5 mg, 0,065 mmol, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,65 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,06 (c, J = 10,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,85 - 1,70 (m, 1H), 1,42-1,31 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 330,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₈N₃O₂, 330,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,42 min.

10

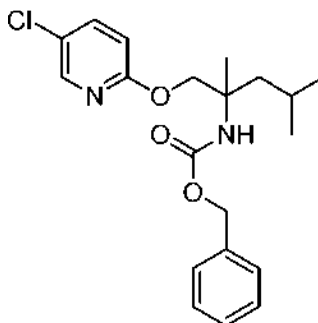
Ejemplo 63

15 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo



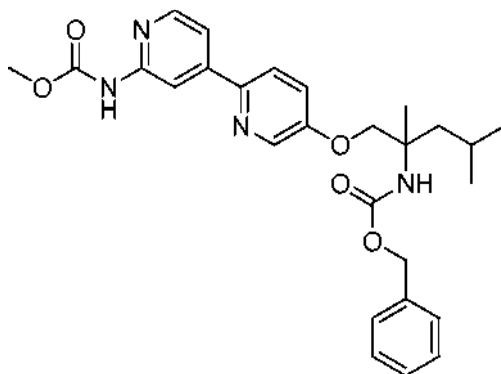
Preparado como en el Ejemplo 29.

20



Parte A: (1-((5-cloropiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo.

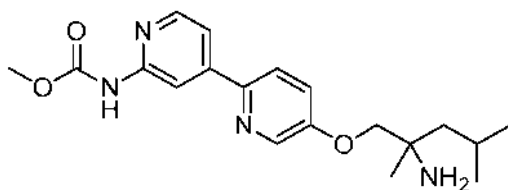
25 CLEM (IEN) m/e 377,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₆ClN₂O₃, 377,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,42 min.



Parte B: (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo Cbz.

30

CLEM (IEN) m/e 493,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₇H₃₃N₄O₅, 493,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,15 min.



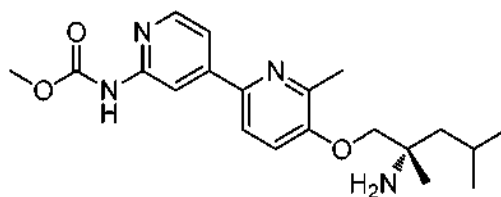
Parte C: (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo

- 5 Una mezcla de Pd/C (4 mg, 3,76 μ mol) y (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo protegido con Cbz (0,0123 g, 0,025 mmol) en etanol (4 ml) se agitó en un globo de H₂ a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el matraz se aclaró con CH₂Cl₂. La torta de filtro se lavó con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/acetato de amonio 10 mM) para proporcionar (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo (12,1 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,82 (tt, *J* = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 1,46 - 1,35 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 359,3 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₇N₄O₃, 359,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,48 min.

15

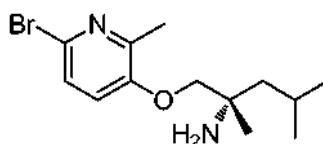
Ejemplo 64

(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo



20

Preparado como en el Ejemplo 19.

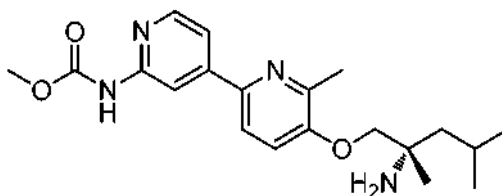


25

Parte A: (S)-1-((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina.

CLEM (IEN) *m/e* 284,2 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₃H₁₉BrNO, 284,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,78 min (SM: *t_R* = 1,61 min).

30

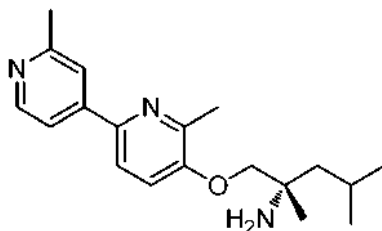


Parte B: (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo.

- 35 Se obtuvo (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (8,5 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,51 - 1,34 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 373,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₉N₄O₃, 373,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,82 min.

40 Ejemplo 65

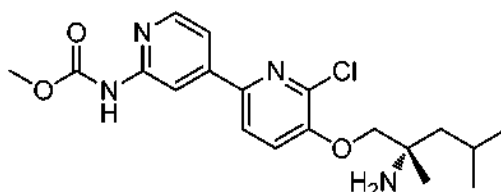
(S)-1-((2',6-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



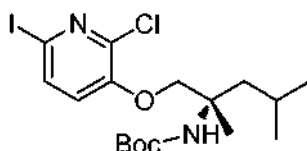
- 5 Preparado como en el Ejemplo 51. Se obtuvo ((S)-1-((2',6-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (7,2 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,83 (dt, J = 12,8,6,4 Hz, 1H), 1,42 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,94 (t, J = 6,2 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 314,4 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₈N₃O, 314,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,84 min.

Ejemplo 66

(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-cloro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo

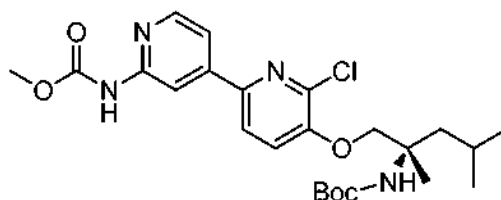


Preparado como en el Ejemplo 32.



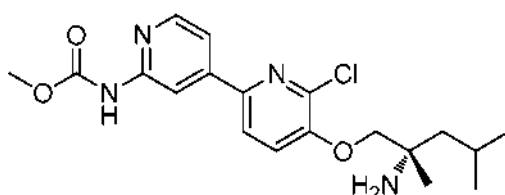
Parte A: (1-((2-cloro-6-yodopiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

CLEM (IEN) *m/e* 490,9 [(M+Na)⁺, calc. C₁₇H₂₆ClIN₂NaO₃, 491,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,40 min.



Parte B: (5-((2-Boc-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-cloro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo.

- 30 CLEM (IEN) *m/e* 493,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₄ClN₄O₅, 493,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,19 min.



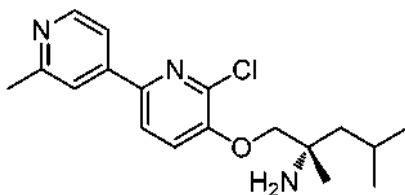
Parte C: (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-cloro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo.

5 Se obtuvo (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-cloro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (12,6 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,81 (dc, J = 13,1, 6,5 Hz, 1H), 1,45 (cd, J = 14,0, 5,5 Hz, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,93 (t, J = 6,4 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 393,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₆ClN₄O₃, 393,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,66 min.

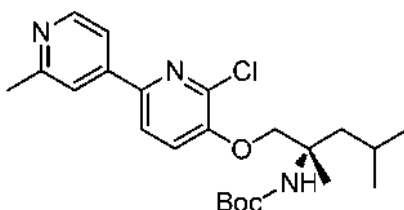
Ejemplo 67

10

(S)-1-((6-cloro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



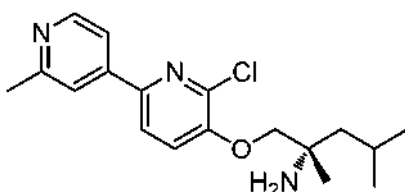
15 Preparado como en el Ejemplo 32.



Parte A: (1-((6-cloro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

20

Síntesis seguida del procedimiento previo. CLEM (IEN) m/e 434,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₃H₃₃ClN₃O₃, 434,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,96 min.



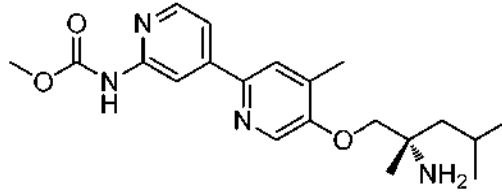
25

Parte B: (S)-1-((6-cloro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina.

30 Se obtuvo (S)-1-((6-cloro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (4,6 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,82 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,94 (t, J = 6,3 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 334,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₂₅ClN₃O₁, 334,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,48 min.

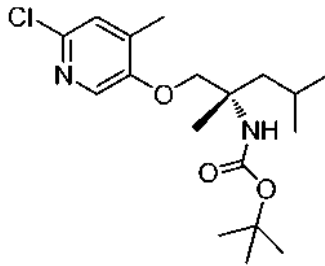
Ejemplo 68

(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo



5

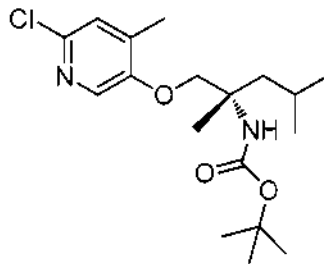
Preparado como en el Ejemplo 32.



10

Parte A: (1-((6-cloro-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

CLEM (IEN) m/e 357,3 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₃₀ClN₂O₃, 357,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,23 min.

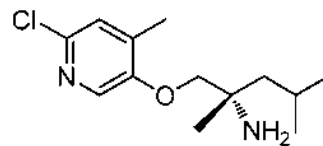


15

Parte B: (1-((6-cloro-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

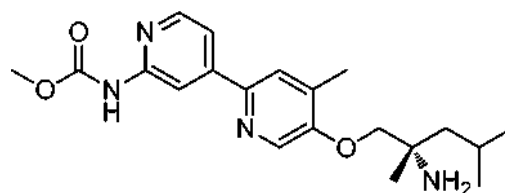
CLEM (IEN) m/e 357,3 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₃₀ClN₂O₃, 357,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,23 min.

20



Parte C: (S)-1-((6-cloro-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina.

25 CLEM (IEN) m/e 257,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₂₂ClN₂O, 257,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,70 min.

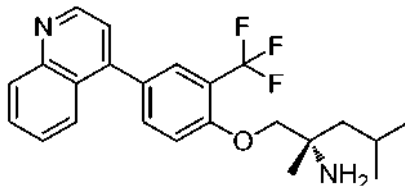


Parte D: (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo.

Se obtuvo (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (1,1 mg, 2,92 μmol , rendimiento del 5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,86 - 1,79 (m, 1H), 1,42 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,93 (t, $J = 6,6$ Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 373,1 [(M+H) $^+$, calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$, 373,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,67$ min.

Ejemplo 69

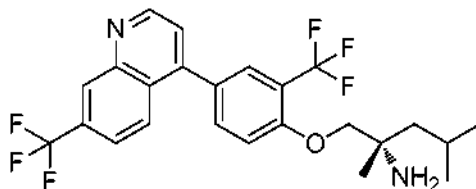
(S)-2,4-dimetil-1-(4-(quinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina



Preparado como en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-2,4-dimetil-1-(4-(quinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina (50 mg, 0,123 mmol, rendimiento del 17 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,96 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,4, 0,9$ Hz, 1H), 7,75 (td, $J = 4,2, 1,4$ Hz, 2H), 7,65 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 1,82 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 2H), 1,54 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,06 - 0,98 (m, 6H); RMN ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d) δ -62,29 (s, 3F); CLEM (IEN) m/e 403,2 [(M+H) $^+$, calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$, 403,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,73$ min.

Ejemplo 70

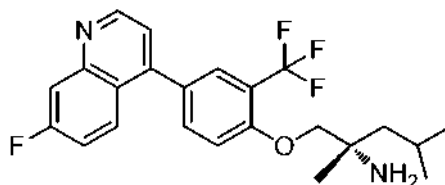
(S)-2,4-dimetil-1-(2-(trifluorometil)-4-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina



Preparado como en el Ejemplo 32. Una mezcla de 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropilbifenilo (2,90 mg, 6,09 μmol), acetato potásico (0,090 g, 0,913 mmol), precatalizador Xphos de 2 $^{\text{a}}$ generación (2,395 mg, 3,04 μmol), 4-cloro-8-(trifluorometil)quinolina (0,0705 g, 0,304 mmol) y ácido hipodibórico (0,041 g, 0,457 mmol) en etanol (4 ml) se desgasificó tres veces a través de un ciclo de vacío/llenado de N_2 . La mezcla de reacción se calentó a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron (S)-1-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,026 g, 0,073 mmol) y precatalizador Xphos de 2 $^{\text{a}}$ generación (2,395 mg, 3,04 μmol) en THF (4 ml) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de fosfato potásico tribásico (3 ml, 1,500 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a un ciclo de vacío/llenado de N_2 tres veces antes de calentarse a 80 $^{\circ}\text{C}$ durante una noche. La reacción se enfrió a ta, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3X). La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/acetato de amonio 10 mM) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(2-(trifluorometil)-4-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina (8,9 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,11 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 2H), 1,82 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 1,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,94 (dd, $J = 6,4, 2,1$ Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 471,3 [(M+H) $^+$, calc. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$, 471,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 2,28$ min.

Ejemplo 71

(S)-1-(4-(7-fluoroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



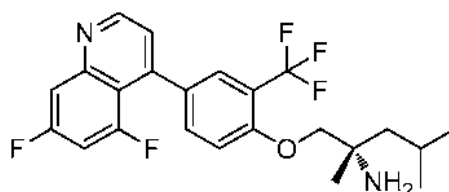
5

Preparado como en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-(4-(7-fluoroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (4,2 mg, 9,89 μmol , rendimiento del 2 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,96 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,97 - 7,79 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (d, $J = 4,9$ Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 404,2 [(M-NH $_2$) $^+$, calc. C $_{23}$ H $_{22}$ F $_4$ NO, 404,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,88$ min.

10

Ejemplo 72

(S)-1-(4-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



15

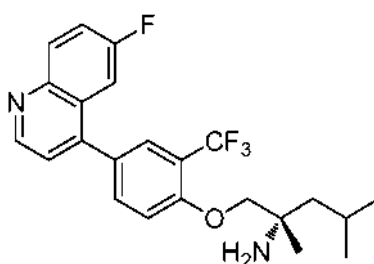
Preparado como en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-(4-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (17,5 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 - 8,96 (m, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 1H), 7,73 (s a, 2H), 7,56 (s a, 1H), 7,46 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,82 (s a, 1H), 1,42 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 439,4 [(M+H) $^+$, calc. C $_{23}$ H $_{24}$ F $_5$ N $_2$ O, 439,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 2,14$ min.

20

25

Ejemplo 73

(S)-1-(4-(6-fluoroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



30

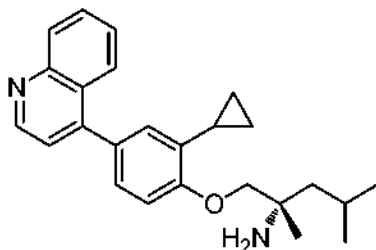
Preparado como en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-(4-(6-fluoroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (9,6 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 22 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 9,2, 5,5$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,75 (td, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 10,3, 3,0$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,92 (c, $J = 8,9$ Hz, 2H), 1,83 (dt, $J = 13,1,6,7$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (dd, $J = 6,7, 3,2$ Hz, 6H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -61,01, -244,69; CLEM (IEN) m/e 421,2 [(M+H) $^+$, calc. C $_{23}$ H $_{25}$ F $_4$ N $_2$ O $_1$, 421,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,80$ min.

35

40

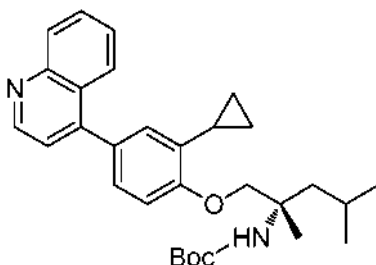
Ejemplo 74

(S)-1-(2-ciclopropil-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

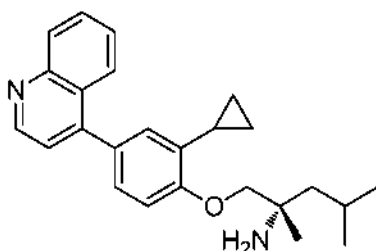


5

Preparado como en el Ejemplo 32.



10

*Parte A: (1-(2-ciclopropil-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.*CLEM (IEN) *m/e* 475,1 [(M+H)⁺, calc. C₃₀H₃₉N₂O₃, 475,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,21 min.

15

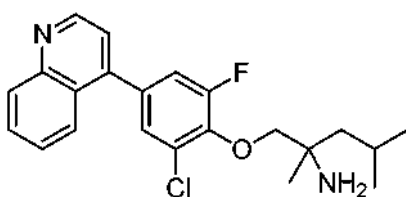
Parte B: (S)-1-(2-ciclopropil-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina.

Se obtuvo (12,7 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,27 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,85 (dt, *J* = 12,7, 6,6 Hz, 1H), 1,47 (c, *J* = 8,2, 7,0 Hz, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,95 (c, *J* = 7,9, 7,2 Hz, 8H), 0,71 (t, *J* = 4,1 Hz, 2H); CLEM (IEN) *m/e* 375,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₅H₃₁N₂O₁, 375,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,69 min.

25

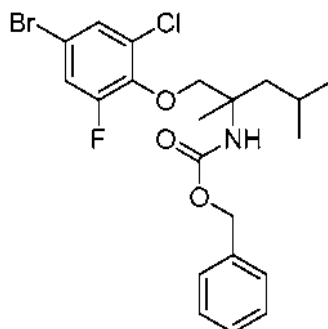
Ejemplo 75

1-(2-cloro-6-fluoro-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



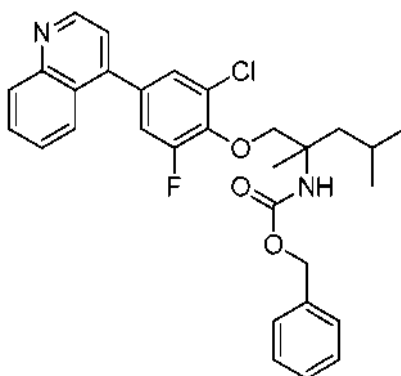
30

Preparado como en el Ejemplo 29.



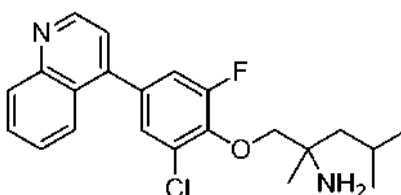
5 *Parte A: (1-(4-bromo-2-cloro-6-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo.*

- Una suspensión de NMP (0,3 ml) de 4-bromo-2-cloro-6-fluorofenol (23,00 mg, 0,102 mmol), carbonato sódico (35 mg, 0,330 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de bencilo (0,0334 g, 0,102 mmol) se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3X). La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se llevó
10 sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 496,0 [(M+Na)⁺, calc. C₂₁H₂₄ClBrFNO₃Na, 494,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,59 min.



- 15 *Parte B: (1-(2-cloro-6-fluoro-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo.*

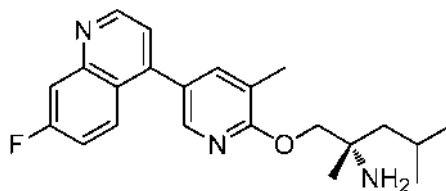
CLEM (IEN) *m/e* 521,4 [(M+H)⁺, calc. C₃₀H₃₁ClFN₂O₃, 521,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,38 min.



- 20 *Parte C: 1-(2-cloro-6-fluoro-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina* Se añadió trietilsilano (0,1 ml, 0,626 mmol) a una suspensión de CH₂Cl₂ (0,2 ml) de acetato de paladio (II) (2 mg, 8,91 μmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,717 mmol) a ta. La reacción se volvió de color negro. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de la adición de una solución de CH₂Cl₂ (0,2 ml) de (1-(2-cloro-6-fluoro-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo (0,0441 g, 0,085 mmol) (el matraz contenía el (1-(2-cloro-6-fluoro-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo (0,0441 g, 0,085 mmol) se aclaró con CH₂Cl₂ (0,2 ml) y se añadió a la mezcla de reacción). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/acetato de amonio 10 mM) para proporcionar 1-(2-cloro-6-fluoro-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (8,9 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 26 %.) RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 3H), 3,98 - 3,90 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,44 (dd, *J* = 14,9, 5,7 Hz, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,97 (dd, *J* = 9,4, 6,8 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 387,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₅FCIN₂O, 387,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,70 min.

Ejemplo 76

(S)-1-((5-(7-fluoroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

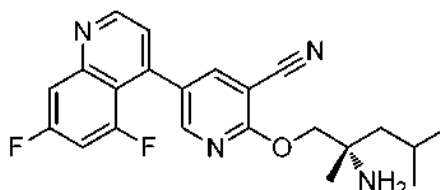


5

Los intermedios se prepararon como se ha descrito en el Ejemplo 19. Una mezcla de acetato potásico (0,026 g, 0,266 mmol), (S)-1-((5-bromo-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,0267 g, 0,089 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,027 g, 0,106 mmol) en dioxano (1 ml) se sometió a vacío/relleno de N₂ (5X). Se añadió PdCl₂(dppf) (1,946 mg, 2,66 μmol) a la mezcla de reacción y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron PdCl₂(dppf) (3,26 mg, 4,45 μmol), carbonato sódico (0,089 ml, 0,178 mmol, 2 N), 4-cloro-7-fluoroquinolina (16,16 mg, 0,089 mmol) y (S)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina (31,0 mg, 0,089 mmol) en dioxano (1,2 ml) al recipiente de mezcla y la mezcla se desgasificó a través de un ciclo de vacío/llenado de N₂ tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a ta, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2X) seguido de salmuera. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua/acetato de amonio 10 mM) para proporcionar (S)-1-((5-(7-fluoroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (15,2 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanquecino, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 - 8,95 (m, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 9,2, 6,2 Hz, 1H), 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,46 (s a, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,45 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,95 (t, J = 6,1 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 386,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₇FN₃O, 386,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,78 min.

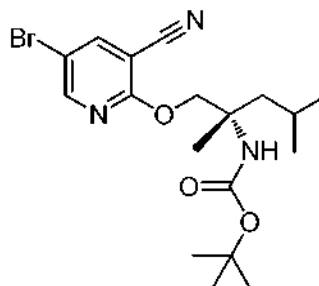
Ejemplo 77

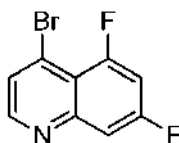
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)nicotinonitrilo



30

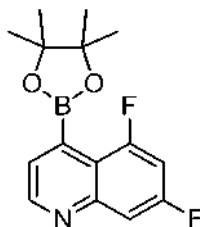
Preparado como en el Ejemplo 53.

35 *Parte A: (1-((5-bromo-3-cianopiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.*CLEM (IEN) m/e 434,1 [(M+Na)⁺, calc. C₁₈H₂₆N₃O₃Na, 434,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,38 min.



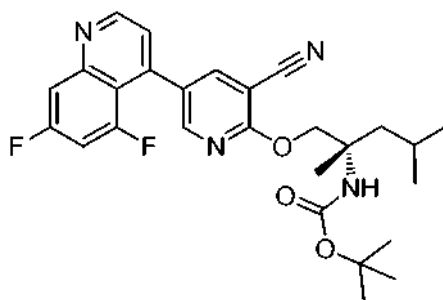
Parte B: 4-bromo-5,7-difluoroquinolina

- 5 A un tubo de microondas de 20 ml se le añadieron 4-cloro-5,7-difluoroquinolina (0,159 g, 0,795 mmol) y propionitrilo (1 ml), seguido de TMS-Br (0,206 ml, 1,59 mmol) a temperatura ambiente. Se formó un precipitado. El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se vertió en NaOH helado (1 N, 3 ml) y el tubo se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3X). Las capas de éter dietílico se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida
- 10 para dar 4-bromo-5,7-difluoroquinolina (14,2 mg, 0,582 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (IEN) *m/e* 243,8 [(M+Na)⁺, calc. C₉H₅BrF₂, 244,0]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,04 min.



- 15 Parte C: 5,7-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

Una mezcla de acetato potásico (0,122 g, 1,242 mmol), 4-bromo-5,7-difluoroquinolina (0,1010 g, 0,414 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,126 g, 0,497 mmol) en dioxano (3 ml) se sometió a un ciclo de vacío/rellenado con nitrógeno 5 veces. Se añadió PdCl₂(dppf) (9,09 mg, 0,012 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. El producto en bruto se usó tal cual en la siguiente etapa.

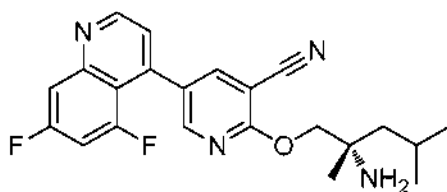


- 25 Parte D: (1-((3-ciano-5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de carbonato sódico (0,138 ml, 0,276 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio (II) diclorometano (7,89 mg, 9,66 μmol), 5,7-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (0,040 g, 0,138 mmol) y (1-((5-bromo-3-cianopiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,057 g, 0,138 mmol) en dioxano (2 ml) (desgasificado) se calentó a 100 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3X). La capa de acetato de etilo se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-10-25 % en hexanos)

30 para proporcionar (1-((3-ciano-5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,0372 g, 0,075 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (IEN) *m/e* 519,0 [(M+Na)⁺, calc. C₂₇H₃₀F₂N₄O₃Na, 519,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,38 min.

35

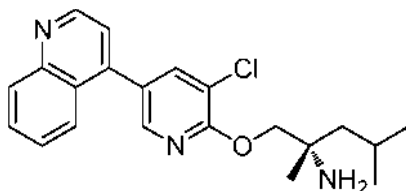


Parte E: (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)nicotinonitrilo.

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 1H), 7,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 2H), 3,44 (s a, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,50 - 1,36 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,96 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 2,9 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 397,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₃F₂N₄O, 397,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,39 min.

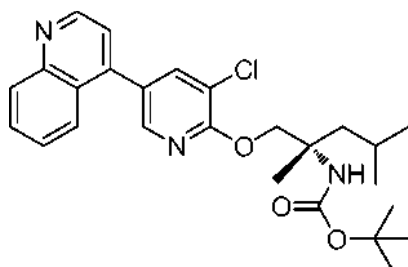
10 Ejemplo 78

(S)-1-((3-cloro-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



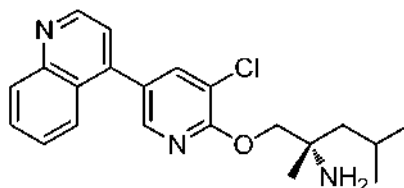
15

Preparado como en el ejemplo 77.



20 Parte A: (S)-1-((3-cloro-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina Boc.

(IEN) m/e 470,4 [(M+H)⁺, calc. C₂₆H₃₃ClN₃O₃, 470,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,45 min.



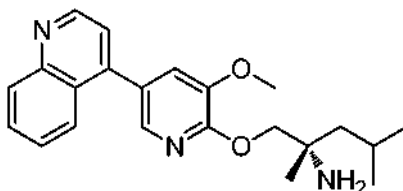
25

Parte B: (S)-1-((3-cloro-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina.

- 30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,67 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,59 - 4,42 (m, 2H), 1,94 - 1,61 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 0,98 (t, J = 6,4 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 370,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₅ClN₃O, 370,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,09 min.

Ejemplo 79

(S)-1-((3-metoxi-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



5

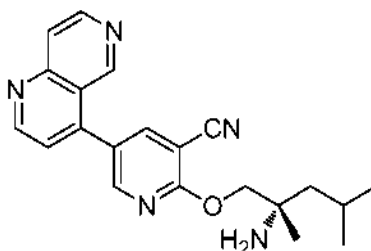
Preparado como en el Ejemplo 77. Se obtuvo (S)-1-((3-metoxi-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (5,4 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 23 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,84 (dt, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 366,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₈N₃O₂, 366,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,55 min.

10

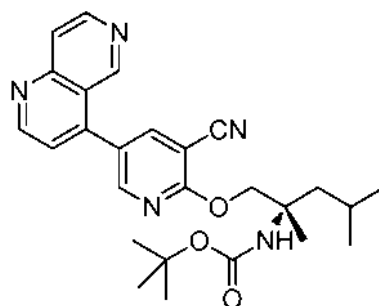
Ejemplo 80

15

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1,6-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo



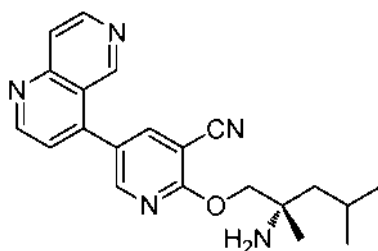
20 Preparado como en el Ejemplo 77.



Parte A: (1-((3-ciano-5-(1,6-naftiridin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

25

CLEM (IEN) m/e 484,2 [(M+Na)⁺, calc. C₂₆H₃₁F₂N₅Na₁O₃, 484,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,14 min.



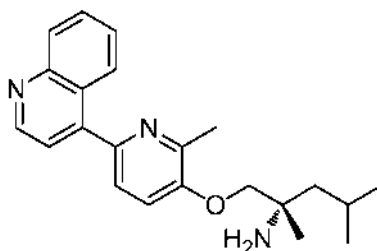
30

Parte B: (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1,6-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo.

Se obtuvo (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1,6-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo (22 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,28 (s, 1H), 9,23 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,68 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 1,89 (dc, *J* = 12,7,6,2 Hz, 1H), 1,81 (dd, *J* = 14,4, 5,5 Hz, 1H), 1,64 (dd, *J* = 14,4, 5,6 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 362,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₄N₅O₁, 362,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,56 min.

10 Ejemplo 81

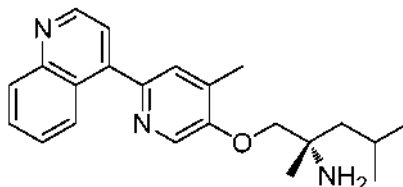
(S)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina



Preparado como en el Ejemplo 77. Se obtuvo (S)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina (10,3 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 3H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,84 (dc, *J* = 12,6, 6,4 Hz, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,96 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 350,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₈N₃O₁, 350,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 1,86 min.

Ejemplo 82

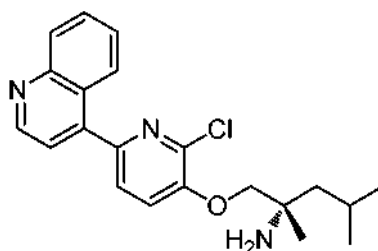
25 (S)-2,4-dimetil-1-((4-metil-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina



Preparado como en el Ejemplo 77. Se obtuvo (S)-2,4-dimetil-1-((4-metil-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina (11 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 39 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 3H), 3,94 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,87 - 1,81 (m, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,96 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 350,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₈N₃O, 350,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,67 min.

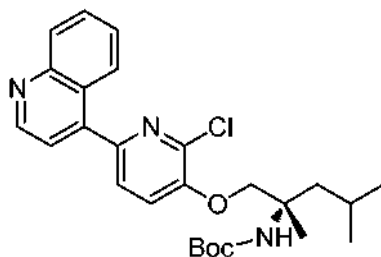
35 Ejemplo 83

(S)-1-((2-cloro-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



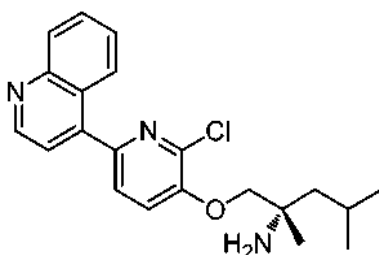
40

Preparado como en el Ejemplo 77.



5 *Parte A: (1-((2-cloro-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.*

CLEM (IEN) *m/e* 470,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₆H₃₃Cl₁N₃O₃, 470,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,15 min.



10

Parte B: (S)-1-((2-cloro-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

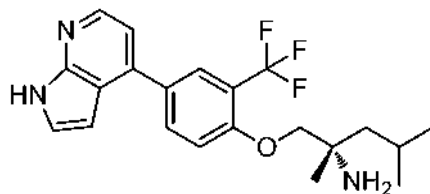
Se obtuvo (6,3 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanquecino. . RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 3H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 2H), 1,85 (dt, *J* = 12,8,6,5 Hz, 1H), 1,44 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 370,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₅Cl₁N₃O₁, 370,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,57 min.

15

Ejemplo 84

20

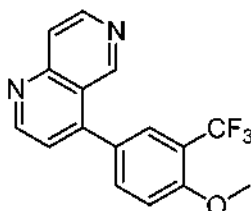
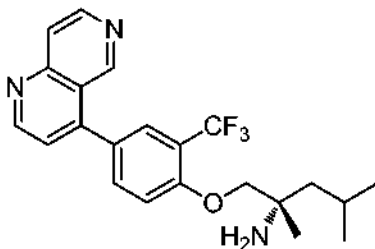
(S)-1-(4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



25 Preparado como en el ejemplo 19 para obtener *(S)-1-(4-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina* (27 mg, 0,069 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 6,68 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 1,82 - 1,77 (m, 1H), 1,60 - 1,48 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,01 (dd, *J* = 9,0, 6,8 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -62,31 (s, 3F);
30 CLEM (IEN) *m/e* 392,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₅F₃N₃O, 392,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,81 min.

Ejemplo 85

(S)-1-(4-(1,6-naftiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



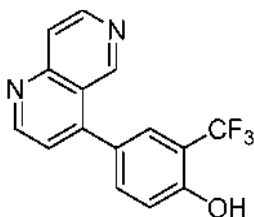
5

Parte A: 4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridina.

10 A un vial de 20 ml se le añadieron 4-cloro-1,6-naftiridina (200 mg, 1,215 mmol), ácido (4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)borónico (321 mg, 1,458 mmol) y fosfato potásico tribásico (4,86 ml, 2,430 mmol) en THF (2,5 ml) para dar una suspensión de color amarillo. Después de desgasificar con N₂ durante 5 min, se añadió un precatalizador Xphos de 2^a (19,12 mg, 0,024 mmol). La mezcla se cerró herméticamente en nitrógeno y se calentó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre

15 gel de sílice (hasta MeOH al 8 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridina (369 mg, 1,213 mmol, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,37 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 6,0, 0,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -62,63; CLEM (IEN) m/e 305,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₆H₁₂F₃N₂O₁, 305,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,86 min.

20



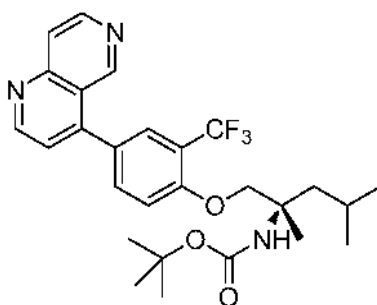
25

Parte B: 4-(1,6-naftiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenol

A un matraz de fondo redondo de 250 se le añadió 4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1,6-naftiridina (369 mg, 1,213 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) en nitrógeno para dar una solución de color amarillo. Se añadió lentamente BBr₃ (12,13 ml, 12,13 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno durante 5 h. La reacción se detuvo lentamente con NaOH 1 N para ajustar el pH a ~5. Se añadió EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hasta MeOH al 8 %/CH₂Cl₂) para proporcionar 4-(1,6-naftiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenol (124 mg, 0,427 mmol, 35 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,45 (s, 1H), 9,21 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 1H), 7,60 (c, J = 3,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -62,58; CLEM (IEN) m/e 291,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₅H₁₀F₃N₂O₁, 291,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,59 min.

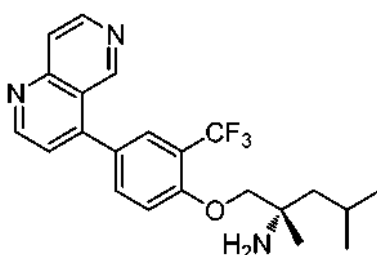
30

35



Parte C: (1-(4-(1,6-naftiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

- 5 CLEM (IEN) m/e 526,2 [(M+Na)⁺, calc. C₂₇H₃₂F₃N₃Na₁O₃, 526,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,31 min.

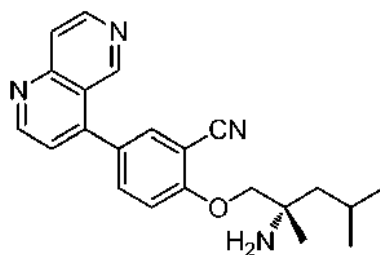


Parte D: (S)-1-(4-(1,6-naftiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina.

- 10 Se obtuvo (35,7 mg, 0,087 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,26 (s, 1H), 9,17 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,69 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,94 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 1,83 (dc, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,44 (dd, J = 5,8, 2,6 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,94 (dd, J = 6,8, 3,3 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -61,02; CLEM (IEN) m/e 404,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₅F₃N₃O₁, 362,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,79 min.

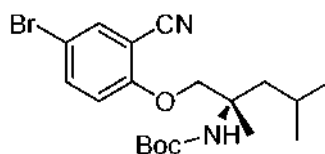
Ejemplo 86

- 20 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1,6-naftiridin-4-il)benzonitrilo



Preparado como en el Ejemplo 51.

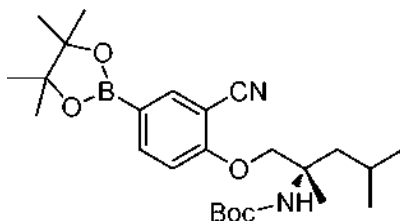
25



Parte A: (1-(4-bromo-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

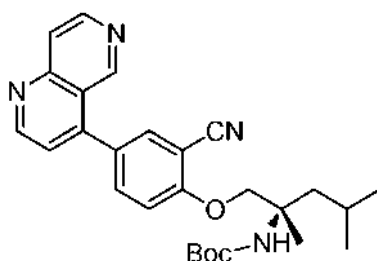
- 30 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,63 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,90 (dd, J = 14,0, 6,5 Hz, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,47 (dd, J = 14,0, 5,0 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,99 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 1,9 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e

432,9 [(M+Na)⁺, calc. C₁₉H₂₇Br₁N₂Na₁O₃, 433,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,38 min.



5 *Parte B: (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.*

CLEM (IEN) m/e 481,1 [(M+Na)⁺, calc. C₂₅H₃₉BN₂NaO₅, 481,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,49 min.

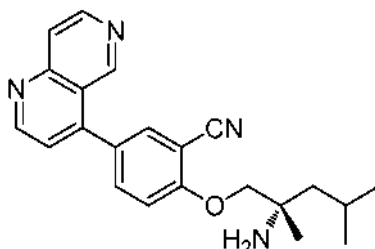


10

Parte C: (1-(2-ciano-4-(1,6-naftiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

CLEM (IEN) m/e 483,1 [(M+Na)⁺, calc. C₂₇H₃₂N₄Na₁O₃, 483,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,10 min.

15



Parte D: (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1,6-naftiridin-4-il)benzonitrilo.

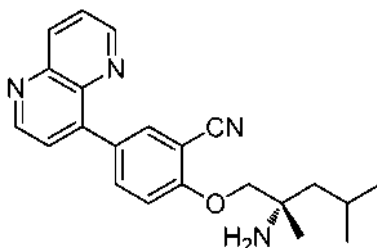
20 Se obtuvo (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1,6-naftiridin-4-il)benzonitrilo (6,7 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,27 (s, 1H), 9,17 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 2H), 1,85 (dt, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,51-1,40 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,96 (dd, J = 6,7, 4,3 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 361,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₅N₄O₁, 361,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,58 min.

25

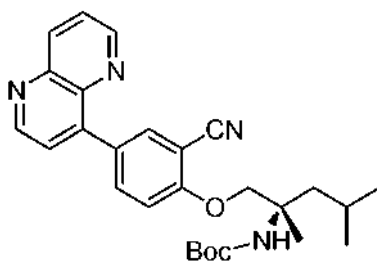
Ejemplo 87

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1,5-naftiridin-4-il)benzonitrilo

30

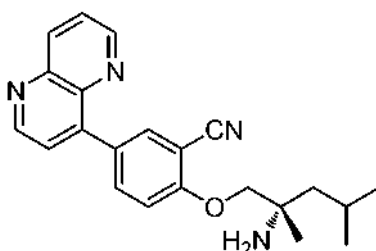


Preparado como en el Ejemplo 51.



5 *Parte A: (1-(2-ciano-4-(1,5-naftiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.*

CLEM (IEN) *m/e* 483,1 [(M+Na)⁺, calc. C₂₇H₃₂N₄NaO₃, 483,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,22 min.

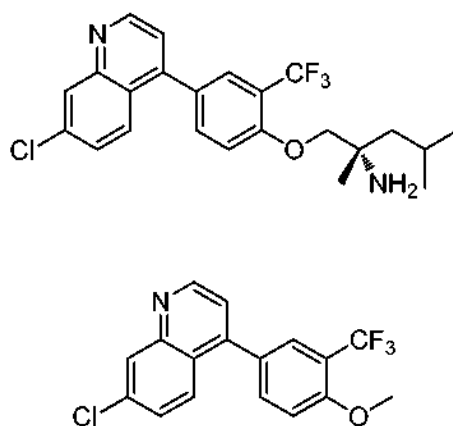


10 *Parte B: (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1,5-naftiridin-4-il)benzonitrilo.*

Se obtuvo (5,5 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 29 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 8,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,18-8,11 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 1,84 (dt, *J* = 12,4, 6,5 Hz, 1H), 1,45 (dd, *J* = 5,6, 2,5 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,95 (dd, *J* = 6,7, 3,9 Hz, 6H). (OCH₂ probablemente se ocultó en un pico amplio); CLEM (IEN) *m/e* 361,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₅N₄O₁, 361,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,68 min.

Ejemplo 88

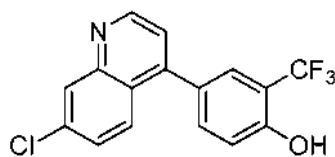
20 *(S)-1-(4-(7-cloroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina*



25 *Parte A: 7-cloro-4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)quinolina*

Una mezcla de 4,7-dicloroquinolina (810 mg, 4,09 mmol), ácido (4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)borónico (900 mg, 4,09 mmol), PdCl₂(dppf) (150 mg, 0,205 mmol), carbonato de cesio (2000 mg, 6,14 mmol) y 1,4-dioxano (10 ml) se cargó a un vial de 20 ml a presión nominal y se burbujeó una corriente de nitrógeno durante 10 minutos. El vial se cerró herméticamente, se purgó de oxígeno y se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla resultante se filtró al vacío y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente de acetato de etilo del 5-40 %/hexanos) para proporcionar 7-cloro-4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)quinolina (1,04 g, 3,08 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color blanco. El

material se llevó sin purificación adicional. CLEM (IEN) m/e 338,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₇H₁₂ClF₃NO, 338,1]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 1,13 min.

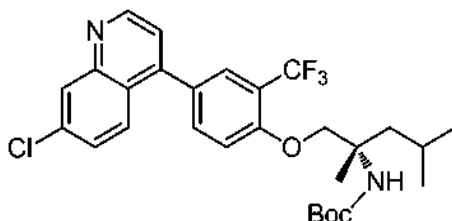


5

Parte B: 4-(7-cloroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenol

Una solución de 7-cloro-4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)quinolina (0,51 g, 1,510 mmol) en diclorometano (10 ml) 0 °C se trató con BBr₃ (3,02 ml, 3,02 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto resultante se enfrió a 0 °C y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido de color naranja. El residuo en bruto se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10-80 %/hexanos) para proporcionar 4-(7-cloroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenol (195 mg, 0,271 mmol, rendimiento del 18 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (IEN) m/e 323,9 [(M+H)⁺, calc. C₁₆H₁₀ClF₃NO, 324,0]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 1,00 min.

15

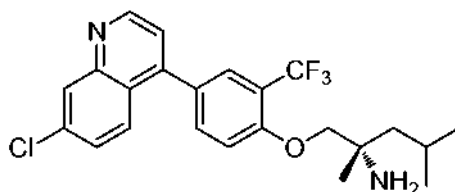


Parte C: (1-(4-(7-cloroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de 4-(7-cloroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenol (195 mg, 0,602 mmol), 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (194 mg, 0,663 mmol), carbonato de cesio (393 mg, 1,205 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3x15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar (1-(4-(7-cloroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (160 mg, 0,298 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un aceite de color púrpura pálido. CLEM (IEN) m/e 537,4 [(M+H)⁺, calc. C₂₈H₃₃ClF₃N₂O₃, 537,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,60 min; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,95 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,39 - 4,17 (m, 2H), 2,00 - 1,79 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,03 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

25

30



35

Parte D: (S)-1-(4-(7-cloroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

Se trató (1-(4-(7-cloroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (40 mg, 0,074 mmol) con TFA (1 ml, 12,98 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El producto resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de CL/EM preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5-μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 45-85 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min.). Se obtuvo (S)-1-(4-(7-cloroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina carbamato (160 mg, 0,298 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (IEN) m/e 437,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₃H₂₅ClF₃N₂O, 437,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,97 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz,

40

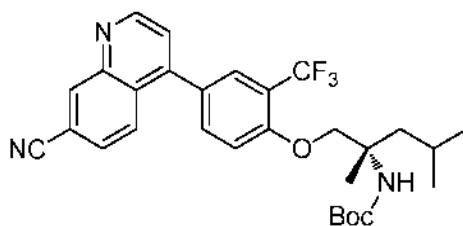
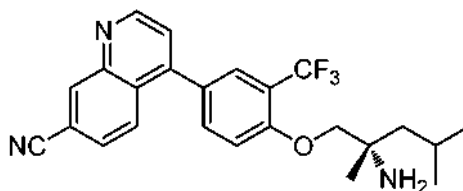
45

1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 9,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,96 - 3,83 (m, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 89

5

(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)quinolin-7-carbonitrilo

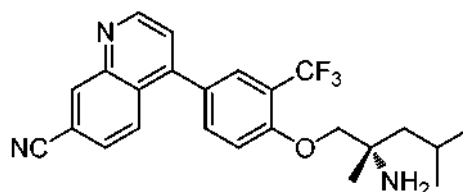


10

Parte A: (1-(4-(7-cianoquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

Se cargaron (1-(4-(7-cloroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (84 mg, 0,156 mmol) (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 88), cianuro de cinc (20,20 mg, 0,172 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (13,01 mg, 0,023 mmol), Pd2(dba)₃ (7,16 mg, 7,82 μmol), *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y agua (0,10 ml) a un vial de presión nominal y la mezcla se roció con nitrógeno durante 5 minutos. El vial se cerró herméticamente, se purgó de oxígeno y se calentó en nitrógeno a 115 °C durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró al vacío y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente de acetato de etilo al 10-80 %/hexanos) para proporcionar (1-(4-(7-cianoquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (22,5 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 27 %) en forma de una película casi incolora. CLEM (IEN) *m/e* 528,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₉H₃₃F₃N₃O₃, 528,3]; CL/EM tiempo de retención (método D): $t_R = 1,30$ min.

20



25

Parte B: (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)quinolin-7-carbonitrilo

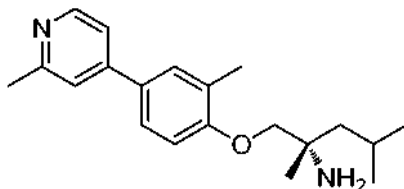
Se trató (1-(4-(7-cianoquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (22 mg, 0,042 mmol) con TFA (964 μl, 12,51 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de CL/EM preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5-μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 45-85 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min.). Se obtuvo (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)quinolin-7-carbonitrilo (13,3 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido incoloro. CLEM (IEN) *m/e* 428,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₂₅F₃N₃O, 428,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): $t_R = 0,97$ min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,06 - 7,98 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,00 - 3,77 (m, 2H), 1,82 (dt, $J = 12,7, 6,3$ Hz, 1H), 1,41 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,94 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

35

40

Ejemplo 90

(S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina



5

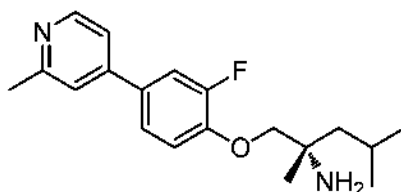
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32 para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina carbonitrilo (17 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 98 % para la etapa final) en forma de un sólido incoloro. CLEM (IEN) m/e 313,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₉N₂O, 313,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,65 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 3,88-3,29 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,81 (dt, $J=12,8, 6,4$ Hz, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,95 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

10

Ejemplo 91

15

(S)-1-(2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32 para proporcionar (S)-1-(2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (12 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 96 % para la etapa final) en forma de un sólido incoloro. CLEM (IEN) m/e 317,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₆FN₂O, 317,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,62 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,57 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,13 (s, 2H), 7,87 (d, $J=12,5$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,74 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,82 (dt, $J=12,7, 6,1$ Hz, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,60 (dd, $J=14,3, 5,1$ Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,97 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J=6,2$ Hz, 3H).

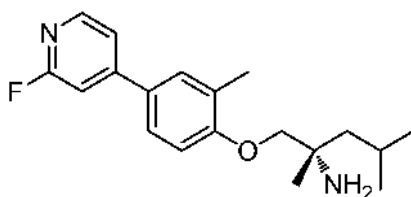
20

25

Ejemplo 92

30

(S)-1-(4-(2-fluoropiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



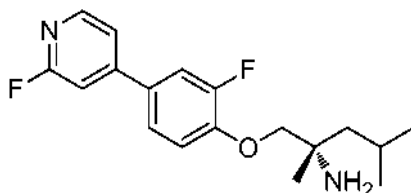
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32 para proporcionar (S)-1-(4-(2-fluoropiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (4,8 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 90 % para la etapa final) en forma de un sólido incoloro. CLEM (IEN) m/e 317,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₆FN₂O, 317,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,96 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,66 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,03 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 3,80 - 3,38 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,49 - 1,35 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,93 (t, $J=6,2$ Hz, 6H).

35

40

Ejemplo 93

(S)-1-(2-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



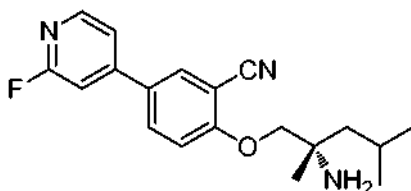
5

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32 para proporcionar (S)-1-(2-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (10,8 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 75 % para la etapa final) en forma de un sólido incoloro. CLEM (IEN) *m/e* 321,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₂₃F₂N₂O, 321,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,90 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,27 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 12,7, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 2H), 1,81 (dquin, *J* = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 1,48-1,31 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

10

Ejemplo 94

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-fluoropiridin-4-il)benzonitrilo



15

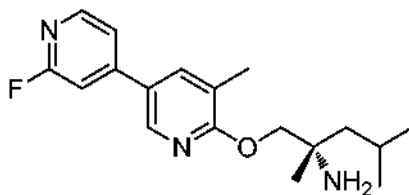
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32 para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-fluoropiridin-4-il)benzonitrilo (16,9 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 80 % para la etapa final) en forma de un sólido incoloro. CLEM (IEN) *m/e* 328,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₃FN₃O, 328,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,94 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 1,83 (dt, *J* = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 1,60 - 1,43 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,95 (t, *J* = 6,4 Hz, 6H).

20

25

Ejemplo 95

(S)-1-((2'-fluoro-5-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



30

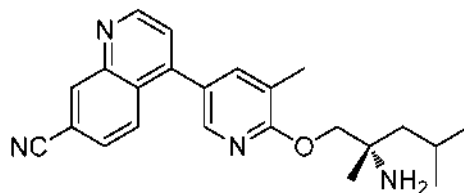
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32 para proporcionar (S)-1-((2'-fluoro-5-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (6,5 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 57 % para la etapa final) en forma de un sólido incoloro. CLEM (IEN) *m/e* 318,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₂₅FN₃O, 318,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,95 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,22 - 4,08 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,81 (dc, *J* = 12,7, 6,2 Hz, 1H), 1,55 - 1,39 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,93 (dd, *J* = 8,8, 6,6 Hz, 6H).

35

40

Ejemplo 96

(S)-4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)quinolin-7-carbonitrilo



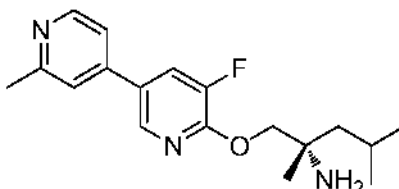
5

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 89 para proporcionar (S)-4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)quinolin-7-carbonitrilo (9,9 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 35 % para la etapa final) en forma de un sólido incoloro. CLEM (IEN) *m/e* 375,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₃H₂₇N₄O, 375,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,94 min; RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,10 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,95 (t, *J* = 6,2 Hz, 6H).

10

Ejemplo 97

(S)-1-((5-fluoro-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



15

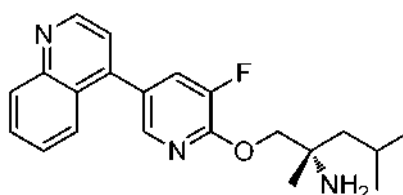
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32 para proporcionar (S)-1-((5-fluoro-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (4,8 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 90 % para la etapa final) en forma de un sólido incoloro. CLEM (IEN) *m/e* 318,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₂₅FN₃O, 318,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,60 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,57 - 1,41 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

20

25

Ejemplo 98

(S)-1-((3-fluoro-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



30

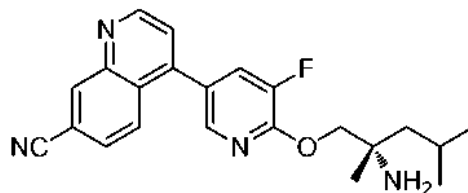
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32 para proporcionar (S)-1-((3-fluoro-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (8,4 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 59 % para la etapa final) en forma de un sólido incoloro. CLEM (IEN) *m/e* 354,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₅FN₃O, 354,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,74 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 2H), 1,85 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 1,53 - 1,38 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

35

40

Ejemplo 99

(S)-4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-fluoropiridin-3-il)quinolin-7-carbonitrilo



5

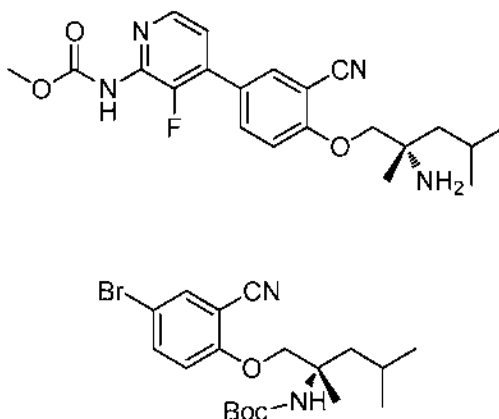
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 88 a (S)-4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-fluoropiridin-3-il)quinolin-7-carbonitrilo (5,6 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 62 % para la etapa final) en forma de un sólido incoloro. CLEM (IEN) *m/e* 379,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₄FN₄O, 379,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,91 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,22-4,10 (m, 2H), 1,85 (dt, *J* = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,95 (t, *J* = 6,6 Hz, 6H).

10

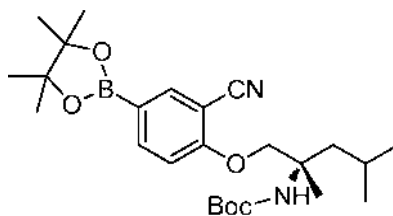
Ejemplo 100

15

(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)-3-fluoropiridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

20 *Parte A: (1-(4-bromo-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

Preparado como se en el Ejemplo 32, Partes A-F para producir (1-(4-bromo-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo. CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 1,29 min.

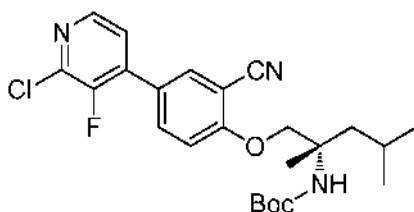


25

Parte B: (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

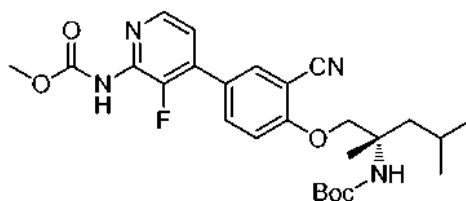
30 Se cargaron (1-(4-bromo-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,57 g, 1,386 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,422 g, 1,663 mmol), PdCl₂(dppf) (0,051 g, 0,069 mmol), acetato potásico (0,408 g, 4,16 mmol) y dioxano (5 ml) a un matraz de presión nominal. El vial se purgó de oxígeno y la mezcla se agitó en nitrógeno a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró al vacío y se concentró a presión reducida. Se obtuvo (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (600 mg, 1,30 mmol, rendimiento en bruto del 100 %) en forma de un aceite de color pardo que se usó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 481,1 [(M+Na)⁺, calc. C₂₅H₃₉BN₂NaO₅, 481,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,49 min.

35



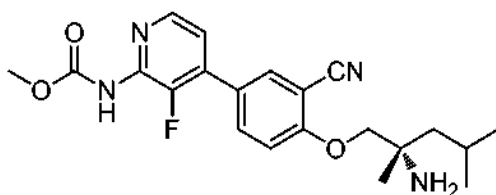
Parte C: (1-(4-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 5 Una mezcla de 2-cloro-3-fluoro-4-yodopiridina (105 mg, 0,408 mmol), (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (374 mg, 0,816 mmol), carbonato potásico (169 mg, 1,224 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (14,14 mg, 0,012 mmol) en tolueno (1 ml), agua (0,050 ml) y etanol (0,100 ml) en un vial de presión nominal de 3,697 cc (1 dracma) se purgó de oxígeno, y se agitó en nitrógeno a 80 °C durante una noche. La mezcla se filtró a través de un filtro de punta de jeringa y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente de acetato de etilo al 10-80 %/hexanos) para proporcionar (1-(4-(2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (49 mg, 0,106 mmol, rendimiento del 26 %) en forma de una película de color amarillo claro. CLEM (IEN) *m/e* 462,0 (M+H)⁺, calc. C₂₃H₃₀ClFN₃O₃, 462,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 1,30 min; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,28 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,77 (dt, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,22 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).



20 Parte D: (4-(4-((2-Boc-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)-3-fluoropiridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

- Una solución de (1-(4-(2-amino-3-fluoropiridin-4-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (40 mg, 0,090 mmol), se enfrió a 0 °C, se añadieron cloroforniato de metilo (0,035 ml, 0,452 mmol) y piridina (0,073 ml, 0,904 mmol) seguido de DMAP (1,104 mg, 9,04 μmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se obtuvo (4-(4-((2-Boc-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)-3-fluoropiridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (20 mg, 0,040 mmol, rendimiento en bruto del 44 %) que se usó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 501,1 (M+H)⁺, calc. C₂₃H₃₀ClFN₃O₃, 501,3]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 1,17 min.



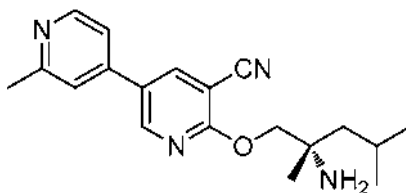
30

Parte E: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)-3-fluoropiridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

- Se almacenaron (4-(4-((2-Boc-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)-3-fluoropiridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (20 mg, 0,040 mmol) y TFA (1 ml, 12,98 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó a través de CL/EM preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5-μm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 45-85 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min.). Se obtuvo (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)-3-fluoropiridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (4,1 mg, 10,14 μmol, rendimiento del 25 % durante dos etapas) en forma de un sólido incoloro. CLEM (IEN) *m/e* 401,0 (M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₆FN₄O₃, 401,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,82 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,26 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,60 - 1,44 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,94 (t, *J* = 5,9 Hz, 6H).

Ejemplo 101

(S)-6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2'-metil-[3,4'-bipiridina]-5-carbonitrilo



5

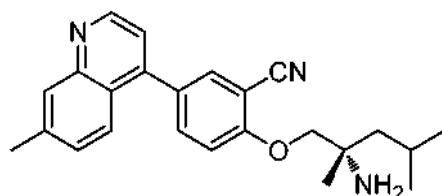
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32 para proporcionar (S)-6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2'-metil-[3,4'-bipiridina]-5-carbonitrilo (16 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 44 % para la etapa final) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM (IEN) m/e 325,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₅N₄O, 325,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,58 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, J =2,2 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,42 (s a, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,74 - 4,47 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,89 (dt, J = 12,6, 6,4 Hz, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,65 (dd, J = 14,3, 5,5 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 0,98 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 1,8 Hz, 3H).

10

Ejemplo 102

15

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(7-metilquinolin-4-il)benzonitrilo



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32 para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(7-metilquinolin-4-il)benzonitrilo (76 mg, 0,195 mmol, rendimiento del 53 % para la etapa final) en forma de una película incolora. CLEM (IEN) m/e 374,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₂₈N₃O, 374,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,76 min; RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,90 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,09 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,86 (dt, J = 12,3, 6,3 Hz, 1H), 1,72 (dd, J = 13,9, 5,1 Hz, 1H), 1,58 (dd, J = 14,1, 5,7 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H), 0,97 (t, J = 6,2 Hz, 6H).

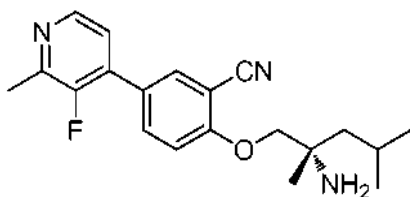
20

25

Ejemplo 103

30

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)benzonitrilo



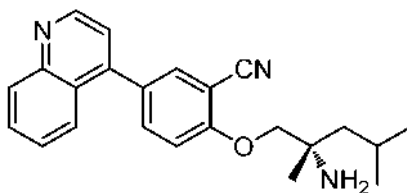
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32 para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)benzonitrilo (7,7 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 74 % para la etapa final) en forma de una película incolora. CLEM (IEN) m/e 342,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₅FN₃O, 342,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,79 min; RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (d, J =4,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,96 - 3,83 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,82 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 1,52 - 1,37 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,93 (t, J = 5,0 Hz, 6H).

35

40

Ejemplo 104

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(quinolin-4-il)benzonitrilo



5

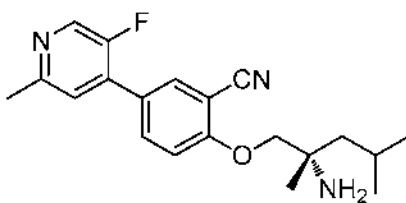
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32 para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(quinolin-4-il)benzonitrilo (23 mg, 0,061 mmol, rendimiento del 14 % para la etapa final) en forma de una película incolora. CLEM (IEN) m/e 360,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₃H₂₆N₃O, 360,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,69 min; RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 - 7,79 (m, 3H), 7,64 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 2H), 1,86 (dq, J = 12,5, 6,4 Hz, 1H), 1,63 - 1,45 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 0,97 (t, J = 6,2 Hz, 6H).

10

Ejemplo 105

15

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)benzonitrilo



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32 para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)benzonitrilo (9,5 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 25 % para la etapa final) en forma de una película de color amarillo pálido. CLEM (IEN) m/e 342,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₅FN₃O, 342,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,80 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,51 - 1,36 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,94 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 3,7 Hz, 3H).

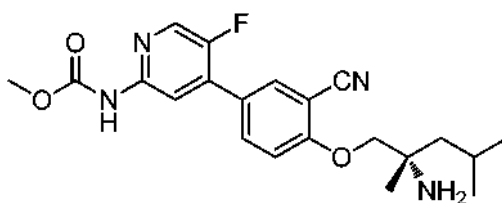
20

25

Ejemplo 106

30

(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)-5-fluoropiridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



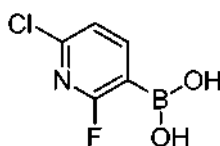
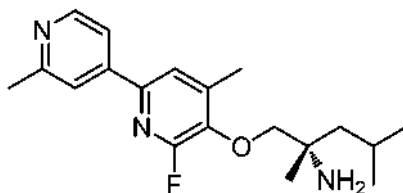
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 100 para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)-5-fluoropiridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (20,5 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 36 % para la etapa final) en forma de una película incolora. CLEM (IEN) m/e 401,0 (M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₆FN₄O₃, 401,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 0,91 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,82 (dt, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 1,49 - 1,34 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,94 (d, J = 3,7 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 3,7 Hz, 3H).

35

40

Ejemplo 107

(S)-1-((6-fluoro-2',4-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

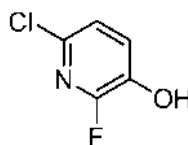


5

Parte A: ácido (6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)borónico

Una solución de LDA (1 M en THF) (8,36 ml, 8,36 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se trató gota a gota con una solución de 2-cloro-6-fluoropiridina (1,0 g, 7,60 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se mantuvo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y se trató con una solución de borato de triisopropilo (1,765 ml, 7,60 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se trató con agua (4 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)borónico (1,33 g, 7,60 mmol, rendimiento en bruto del 100 %) en forma de un sólido ceroso de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 176,0 (M+H)⁺, calc. C₅H₅BClFNO₂, 176,0]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,71 min.

15

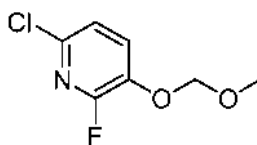


Parte B: 6-cloro-2-fluoropiridin-3-ol

20

Una suspensión de ácido (6-cloro-2-fluoropiridin-3-il)borónico (1,3 g, 7,41 mmol) en NaOH (4,45 ml, 22,24 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se trató de una sola vez con peróxido de hidrógeno (0,500 ml, 8,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución resultante se inactivó con agua enfriada con hielo, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 3 N a pH = 5, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-cloro-2-fluoropiridin-3-ol (1,08 g, 7,32 mmol, rendimiento en bruto del 99 %) en forma de un sólido ceroso que se usó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 148,0 (M+H)⁺, calc. C₅H₄ClFNO, 148,0]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,83 min.

25

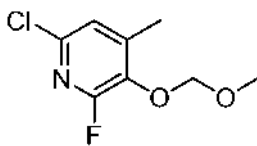


30

Parte C: 6-cloro-2-fluoro-3-(metoximetoxi)piridina

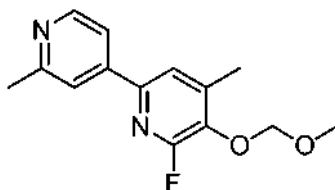
Una solución de 6-cloro-2-fluoropiridin-3-ol (0,49 g, 3,32 mmol), MOM-Cl (0,277 ml, 3,65 mmol), carbonato potásico (0,551 g, 3,99 mmol) en acetona (20 ml) se agitó a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró al vacío. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5-30 %/hexanos) para proporcionar 6-cloro-2-fluoro-3-(metoximetoxi)piridina (0,24 g, 1,25 mmol, rendimiento del 38 % durante tres etapas) en forma de un aceite casi incoloro. CLEM (IEN) *m/e* 192,0 (M+H)⁺, calc. C₇H₈ClFNO₂, 192,0]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 1,20 min; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,57 (dd, *J* = 9,8, 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,56 - 3,52 (m, 3H).

40



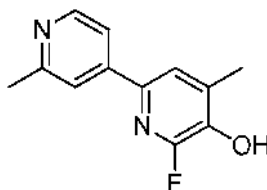
Parte D: 6-cloro-2-fluoro-3-(metoximatoxi)-4-metilpiridina

- 5 Una solución de 6-cloro-2-fluoro-3-(metoximatoxi)piridina (0,24 g, 1,253 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml) a -78 °C se trató gota a gota con LDA (1,378 ml, 1,378 mmol). La solución resultante de color naranja se mantuvo a -78 °C durante 1 h y después, se trató gota a gota con una solución de yoduro de metilo (0,094 ml, 1,503 mmol) en THF (0,5 ml). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y se agitó durante una noche. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5-30 %/hexanos) proporcionó 6-cloro-2-fluoro-3-(metoximatoxi)-4-metilpiridina (0,22 g, 1,07 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM (IEN) *m/e* 206,1 (M+H)⁺, calc. C₈H₁₀ClFNO₂, 206,0]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 1,05 min; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,07 (s, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 3H), 2,37 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H).



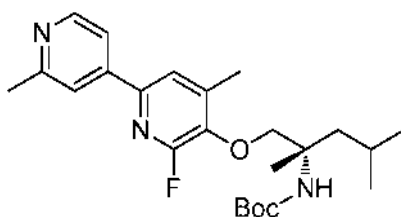
Parte E: 6-fluoro-5-(metoximatoxi)-2',4-dimetil-2,4'-bipiridina

- 20 A un vial de presión nominal se le añadieron 6-cloro-2-fluoro-3-(metoximatoxi)-4-metilpiridina (110 mg, 0,535 mmol), ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico (81 mg, 0,588 mmol), carbonato de cesio (349 mg, 1,070 mmol), tolueno (1 ml) y etanol (0,200 ml). La solución se roció con una corriente de nitrógeno durante 5 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (43,3 mg, 0,037 mmol) y el vial se cerró herméticamente, se purgó de oxígeno y se agitó en nitrógeno a 85 °C durante una noche. La suspensión resultante se filtró al vacío y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente de acetato de etilo al 5-40 %/hexanos) para proporcionar 6-fluoro-5-(metoximatoxi)-2',4-dimetil-2,4'-bipiridina (40 mg, 0,153 mmol, rendimiento del 29 %) en forma de un aceite casi incoloro. CLEM (IEN) *m/e* 263,1 (M+H)⁺, calc. C₁₄H₁₆FN₂O₂, 263,1]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,80 min; RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,59 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (dd, *J* = 5,3, 1,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,24 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).



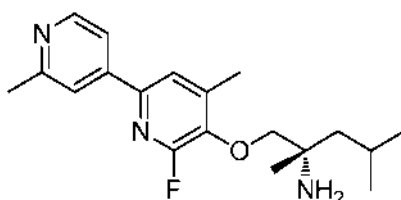
35 Parte F: 6-fluoro-2',4-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-ol

- Una solución de 6-fluoro-5-(metoximatoxi)-2',4-dimetil-2,4'-bipiridina (40 mg, 0,153 mmol) en metanol (5 ml) y HCl (conc.) (0,05 ml, 0,600 mmol) se agitó a 65 °C durante 1 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar 6-fluoro-2',4-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-ol (30 mg, 0,137 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color castaño pálido. Se usó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 219,1 (M+H)⁺, calc. C₁₂H₁₂FN₂O, 219,1]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,59 min.



Parte G: (1-((6-fluoro-2',4-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 5 Una solución de 6-fluoro-2',4-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-ol (30 mg, 0,137 mmol), 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (48,4 mg, 0,165 mmol) y carbonato de cesio (134 mg, 0,412 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) en un vial de presión nominal se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de punta de jeringa. Se obtuvo (1-((6-fluoro-2',4-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (38,6 mg, 0,089 mmol, rendimiento en bruto del 65 %) en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 432,2 (M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₅FN₃O₃, 432,3; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 1,08 min.

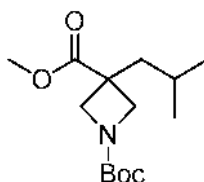
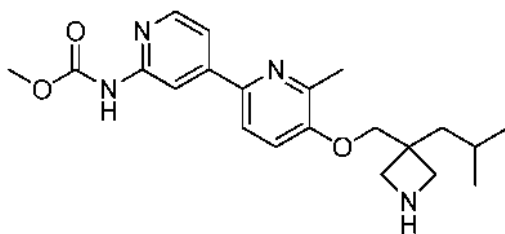


- 15 Parte H: (S)-1-((6-fluoro-2',4-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

Una solución de (1-((6-fluoro-2',4-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (38 mg, 0,088 mmol) en DMF (1 ml) se trató con TFA (1 ml, 12,98 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó a través de CL/EM preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5- μ m; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 20-60 % durante 15 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min). Se obtuvo (S)-1-((6-fluoro-2',4-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (20 mg, 0,060 mmol, rendimiento en bruto del 68 %) en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 332,3 (M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₇FN₃O, 332,2; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,64 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,88 - 1,75 (m, 1H), 1,49-1,31 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,00 - 0,90 (m, 6H).

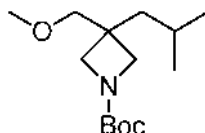
Ejemplo 108

- 30 (5-((3-isobutilazetidín-3-il)metoxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo



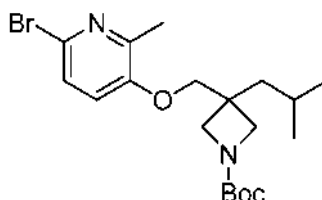
Parte A: 1-*tert*-butil 3-metil 3-isobutilazetidín-1,3-dicarboxilato

Una solución de 1-*tert*-butil 3-metil azetidín-1,3-dicarboxilato (5,0 g, 23,23 mmol) y 1-yodo-2-metilpropano (21,37 g, 116 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a -78 °C se trató gota a gota con KHMDS (69,7 ml, 34,8 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (2x100 ml) y salmuera (1x100 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó a través de purificación por cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente de acetato de etilo al 2-20 %/hexanos) para proporcionar 1-*tert*-butil 3-metil 3-isobutilazetidín-1,3-dicarboxilato (3,37 g, 12,42 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un aceite de color ámbar. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,82 - 3,70 (m, 5H), 1,87 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).



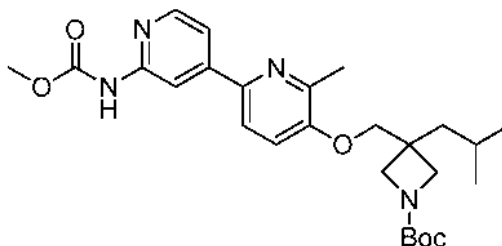
15 Parte B: 3-isobutil-3-(metoximetil)azetidín-1-carboxilato de -*tert*-butilo

Una solución de 1-*tert*-butil 3-metil 3-isobutilazetidín-1,3-dicarboxilato (2,51 g, 9,25 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a temperatura ambiente se trató con borohidruro de litio (0,403 g, 18,50 mmol) y se agitó a 70 °C durante 3 h. La TLC indicó el consumo del 50 % del material de partida. La mezcla de reacción se trató con borohidruro de litio adicional (0,302 g, 13,97 mmol) y se agitó durante 1,5 h a 70 °C. La TLC indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 0,1 N y después se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2X). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente de acetato de etilo al 10-80 %/hexanos) para proporcionar 3-isobutil-3-(metoximetil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,07 g, 8,51 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,81 - 3,70 (m, 4H), 3,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,74 (tt, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 2H), 1,60 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H), 0,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H).



30 Parte C: 3-(((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)oxi)metil)-3-isobutilazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

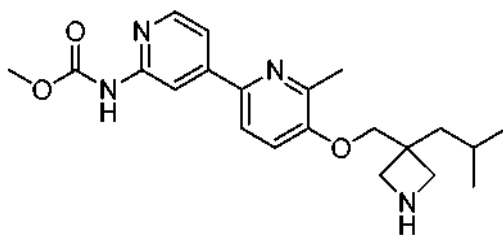
Una solución de 3-(hidroximetil)-3-isobutilazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,582 g, 2,392 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se cargó a un vial de presión nominal y se trató gota a gota con KOTBu (1 M en THF) (2,392 ml, 2,392 mmol). Después de 5 minutos, se añadió de una vez 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (0,50 g, 2,63 mmol) en THF (2 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2X). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 3-(((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)oxi)metil)-3-isobutilazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,121 mmol, rendimiento del 5 %) en forma de un aceite casi incoloro. CLEM (IEN) *m/e* 313,0 (M-Boc+H)⁺, calc. C₁₄H₂₂BrN₂O, 313,1]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 0,92 min.



45

Parte D: 3-isobutil-3-(((2'-((metoxicarbonil)amino)-6-metil-[2,4-bipiridin]-5-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una solución de ácido (2-((metoxicarbonil)amino)piridin-4-il)borónico (50 mg, 0,255 mmol), 3-(((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)oxi)metil)-3-isobutilazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (70,3 mg, 0,170 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (13,76 mg, 0,012 mmol) y carbonato de cesio (111 mg, 0,340 mmol) en tolueno (1 ml) y etanol (0,1 ml) se cargó a un vial a presión nominal y se roció con una corriente de nitrógeno durante 5 min. El vial se cerró herméticamente, se purgó de oxígeno y se agitó en nitrógeno a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente de acetato de etilo al 10-80 %/hexanos) para proporcionar 3-isobutil-3-(((2'-((metoxicarbonil)amino)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (29 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 35 %) en forma de una película de coloro amarillo pálido. CLEM (IEN) *m/e* 485,1 (M+H)⁺, calc. C₂₆H₃₇N₄O₅, 485,3; CL/EM tiempo de retención (método D): *t*_R = 1,14 min.



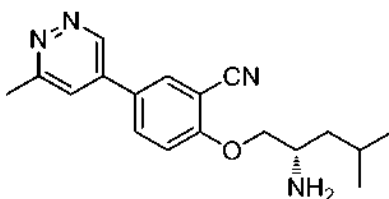
15

Parte D: (5-((3-isobutilazetidín-3-il)metoxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2-il)carbamato de metilo

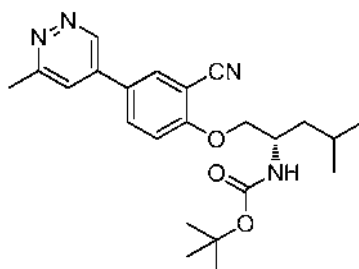
Se agitaron 3-isobutil-3-(((2'-((metoxicarbonil)amino)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)metil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (29 mg, 0,060 mmol) y TFA (1 ml, 12,98 mmol) a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó a través de HPLC preparativa (Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, 5-µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: B al 40-80 % durante 40 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min). Se obtuvo (5-((3-isobutilazetidín-3-il)metoxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2-il)carbamato de metilo (11,5 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de una película incolora. CLEM (IEN) *m/e* 385,1 (M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₉N₄O₃, 385,3; CL/EM tiempo de retención (método D): *t*_R = 0,76 min; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,54 - 3,38 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,86 (m, 3H), 1,73 - 1,59 (m, 3H), 0,86 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H).

30 Ejemplo 109

(S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(6-metilpiridazin-4-il)benzonitrilo



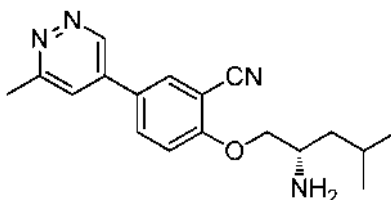
35



Parte A: (1-(2-ciano-4-(6-metilpiridazin-4-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

A un vial de 2 ml se le añadieron ácido (6-metilpiridazin-4-il)borónico (20,56 mg, 0,149 mmol), (1-(4-bromo-2-cianofenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (42,3 mg, 0,106 mmol) y Na₂CO₃ (0,160 ml, 0,319 mmol)

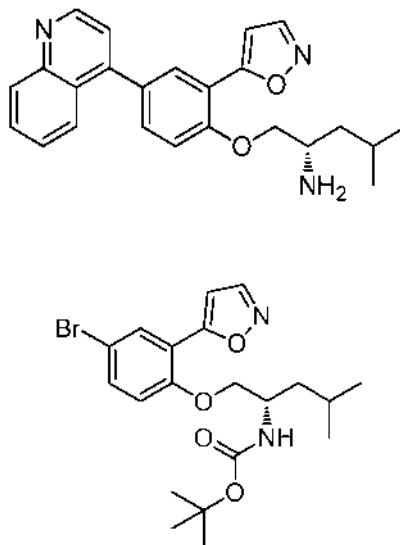
- en dioxano (0,5 ml) para dar una suspensión incolora en nitrógeno. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), tolueno (4,38 mg, 5,32 μmol) en nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C (baño: 108 °C) durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 , y se pasó a través de un lecho de Na_2SO_4 . La solución orgánica se concentró para proporcionar el producto deseado (70 mg, rendimiento en bruto del 100 %) en forma de un aceite de color castaño, que se usó directamente en la siguiente etapa. CLEM (IEN) *m/e* 411,2 [(M+H)⁺, calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3$, 411,2].



- 10 *Parte B: (S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(6-metilpiridazin-4-il)benzonitrilo* Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 7, Parte B para proporcionar (S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(6-metilpiridazin-4-il)benzonitrilo (20,8 mg, 63 % en 2 etapas) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 9,7, 5,1 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 9,6, 6,3 Hz, 1H), 3,17 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,84 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,38 (ddd, *J* = 13,5, 8,3, 5,0 Hz, 1H), 1,30 (dc, *J* = 13,9, 7,0, 6,4 Hz, 1H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 311,2 [(M+H)⁺, calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}$, 311,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,46 min.

Ejemplo 110

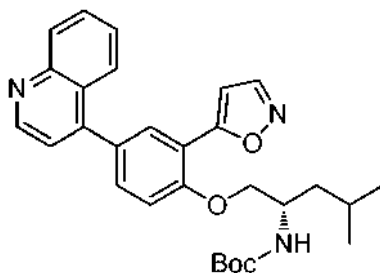
- 20 (S)-1-(2-(isoxazol-5-il)-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-amina



Parte A: (1-(4-bromo-2-(isoxazol-5-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

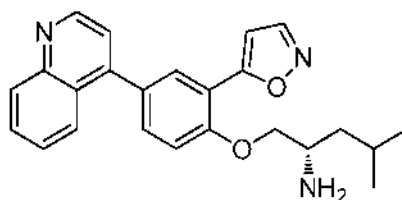
- 25 A un vial de 15 ml se le añadieron (1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (204 mg, 0,939 mmol), Ph_3P (320 mg, 1,220 mmol) y 4-bromo-2-(isoxazol-5-il)fenol (225 mg, 0,939 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadió DIAD (0,256 ml, 1,314 mmol) a ta. La solución resultante de color castaño transparente se agitó a ta durante una noche durante 18 h. La solución se concentró hasta un aceite denso y se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice (hasta EtOAc al 40 %/hexano) para proporcionar (1-(4-bromo-2-(isoxazol-5-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (319 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,02 (cd, *J* = 9,2, 5,2 Hz, 2H), 1,75 (dc, *J* = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 1,46 (d, *J* = 12,0 Hz, 11H), 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

35



Parte B: (1-(2-(isoxazol-5-il)-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

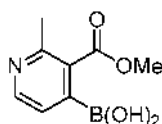
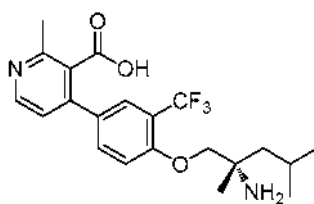
- 5 Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 109 para proporcionar (1-(2-(isoxazol-5-il)-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo. CLEM (IEN) *m/e* 488,4 [(M+H)⁺, calc. C₂₉H₃₄N₃O₄, 488,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,27 min.



- 10 Parte C: (S)-1-(2-(isoxazol-5-il)-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-amina Preparada como se ha descrito previamente en el Ejemplo 7, Parte B para proporcionar (S)-1-(2-(isoxazol-5-il)-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-amina (12,9 mg, 44 % durante dos etapas): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 9,4, 4,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 9,4, 6,2 Hz, 1H), 3,25 (dc, *J* = 10,4, 5,6 Hz, 1H), 1,85 (dt, *J* = 13,4, 7,5 Hz, 1H), 1,41 (ddd, *J* = 13,4, 8,4, 4,7 Hz, 1H), 1,32 (ddd, *J* = 13,8, 8,7, 5,6 Hz, 1H), 0,93 (dd, *J* = 9,2, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 388,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₂₆N₃O₂, 388,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,59 min.

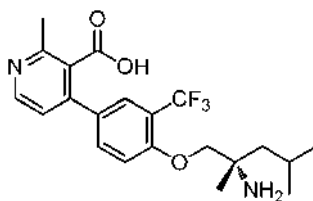
20 Ejemplo 111

ácido (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilnicotínico



- 25 Parte A: ácido (3-(metoxicarbonil)-2-metilpiridin-4-il)borónico

- A un vial se le añadieron 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo (52 mg, 0,280 mmol), ácido hipodibórico (37,7 mg, 0,420 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (2,67 mg, 5,60 μmol), precatalizador Xphos (2,204 mg, 2,80 μmol) y acetato potásico (82 mg, 0,840 mmol) en etanol (2,6 ml) para dar una suspensión de color castaño (desgasificada antes de añadir reactivos). El vial se tapó y se calentó a 80 °C durante 1 h. La CLEM mostró la conversión del material de partida hasta un nuevo pico polar pero sin ion precursor. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa.



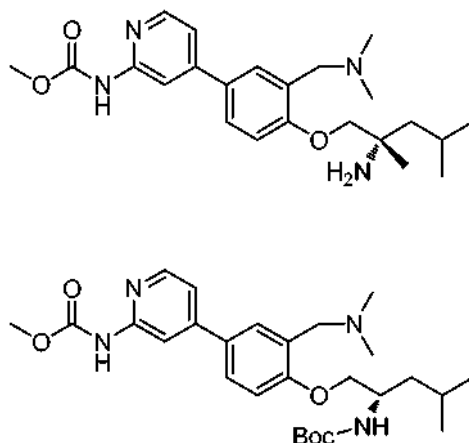
Parte B: ácido (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilnicotínico

- 5 A un vial de 20 ml se le añadió ácido (3-(metoxicarbonil)-2-metilpiridin-4-il)borónico (48,9 mg, 0,251 mmol) (recipiente de reacción previo), se le añadió fosfato potásico tribásico (2,2 ml, 1,100 mmol). Después de la desgasificación durante 5 min, se añadieron precatalizador Xphos (4,5 mg, 5,72 μ mol) y (S)-1-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (33 mg, 0,084 mmol) y tetrahidrofurano (2,2 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche durante 18 h. Los productos volátiles se expulsaron. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC prep para proporcionar ácido (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilnicotínico (18,8 mg, 53 %): RMN 1 H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,88 - 1,72 (m, 1H), 1,60 - 1,45 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,89 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 433,2 [(M+Na) $^+$, calc. C $_{21}$ H $_{25}$ F $_3$ N $_2$ O $_3$ Na, 433,2]; CL/EM tiempo de retención (método C): $t_R = 2,60$ min.

Ejemplo 112

(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

20



Parte A: (4-(4-((2-Boc-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

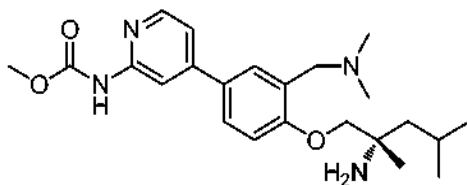
- 25 A un vial de 2 ml se le añadió aldehído en bruto (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 32 (10,68 mg, 0,022 mmol) en CH $_2$ Cl $_2$ (0,5 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadió dimetilamina (0,110 ml, 0,220 mmol) (2,0 M en THF, exceso), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,019 g, 0,088 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche durante 16 h. La CLEM mostró la conversión completa hasta el producto deseado (M + H = 515,2). La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo de color castaño se llevó directamente a la siguiente reacción.

30

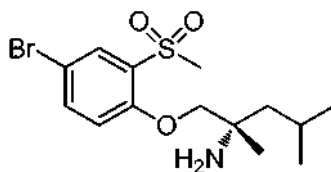
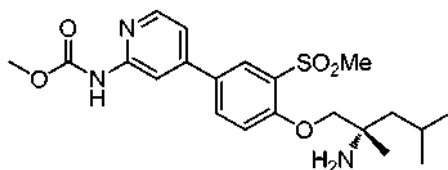
Parte B: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

- 35 Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 7, Parte B para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (5,5 mg, 60 % durante tres etapas): RMN 1 H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,28 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,81 (dt, $J = 12,6,6,4$ Hz, 1H), 1,46 (cd, $J = 14,0, 5,6$ Hz, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,94 (t, $J = 6,1$ Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 415,1 [(M+H) $^+$, calc. C $_{23}$ H $_{35}$ N $_4$ O $_3$, 415,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,43$ min.

40

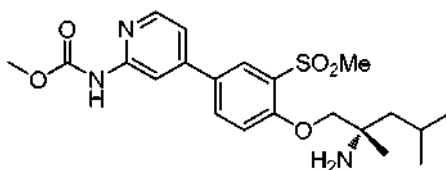
**Ejemplo 113**

5 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(metilsulfonil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



10 *Parte A:* (S)-1-(4-bromo-2-(metilsulfonil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina A un vial de 5 ml se le añadió (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (120 mg, 0,915 mmol) en tetrahidrofurano (1,2 ml) para dar una solución incolora. Se añadió gota a gota *terc*-butóxido potásico (1,097 ml, 1,097 mmol) (1,0 M en THF) en nitrógeno. Después de 5 min, se añadió en una porción 4-bromo-1-fluoro-2-(metilsulfonil)benceno (243 mg, 0,960 mmol). La botella se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un

15 aceite de color rojo (313 mg, 94 %): RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,10 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,90 (c, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,90 - 1,75 (m, 1H), 1,52 (dd, *J* = 5,7, 3,5 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,01 (dd, *J* = 10,6,6,7 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 363,9 [(M+H)⁺, calc. C₁₄H₂₃BrNO₃S, 364,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,64 min.



20

Parte B: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(metilsulfonil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

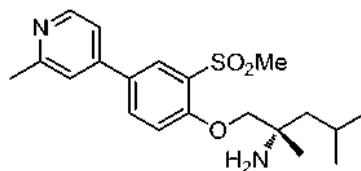
25 Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 109 para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(metilsulfonil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (25,6 mg, 75 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 - 8,03 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 1,83 (dt, *J* = 12,2, 6,2 Hz, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,94 (dd, *J* = 8,7, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 436,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₃₀N₃O₅S, 436,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,52 min.

30

Ejemplo 114

(S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(metil(sulfonil)fenoxi)pentan-2-amina

5

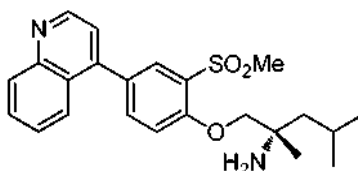


Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 113 para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(metilsulfonil)fenoxi)pentan-2-amina (19 mg, 0,049 mmol, 83 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,17 - 8,10 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,43 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,83 (dt, *J*=13,0, 6,3 Hz, 1H), 1,50 - 1,37 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,94 (dd, *J*=8,8, 6,5 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 377,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₉N₂O₃S, 377,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,32 min.

10

Ejemplo 115

15 (S)-2,4-dimetil-1-(2-(metilsulfonil)-4-(quinolin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina

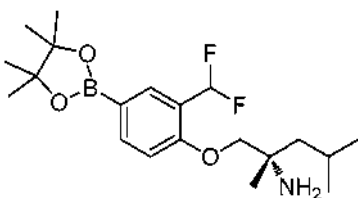
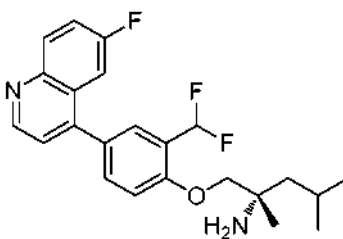


Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 113 para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(2-(metilsulfonil)-4-(quinolin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina (12,2 mg, 0,029 mmol, 58 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 8,14 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 3H), 7,83 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,65 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,85 (dt, *J*=12,9, 6,5 Hz, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,97 (dd, *J*=8,4, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 413,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₃H₂₉N₂O₃S, 413,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,41 min.

20

Ejemplo 116

(S)-1-(2-(difluorometil)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



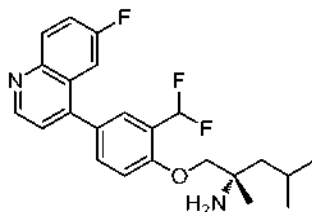
30

Parte A: (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A un vial de 5 ml se le añadieron (S)-1-(4-bromo-2-(difluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (16,2 mg, 0,048 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (14,68 mg, 0,058 mmol) y acetato potásico (14,19 mg, 0,145 mmol) en dioxano (0,5 ml) para dar una suspensión incolora con nitrógeno burbujeado. Se añadió

35

PdCl₂(dppf) (1,058 mg, 1,446 μmol) en nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. La CLEM mostró que la mayoría del material de partida había desaparecido y varios picos. Se usó directamente en la siguiente etapa.



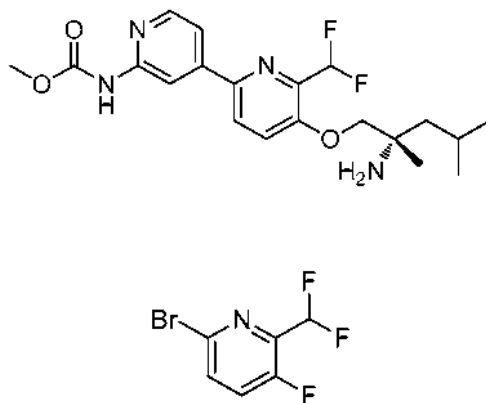
5

Parte B: (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

La mezcla de (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (18,40 mg, 0,048 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), diclorometano (2,74 mg, 3,36 μmol), Na₂CO₃ (0,096 ml, 0,192 mmol) y 4-cloro-6-fluoroquinolina (8,72 mg, 0,048 mmol) en dioxano (0,5 ml) (desgasificado) (vial previo) se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC prep para proporcionar (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (6,7 mg, 35 % durante dos etapas): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,95 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 13,0, 8,0, 3,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 10,3, 2,9 Hz, 1H), 7,44 - 7,17 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,82 (dc, J = 12,8,6,4 Hz, 1H), 1,50-1,37 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,95 (dd, J = 10,2,6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 403,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₃H₂₆F₃N₂O, 403,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,78 min.

20 Ejemplo 117

(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo

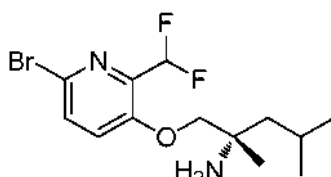


25

Parte A: 6-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina

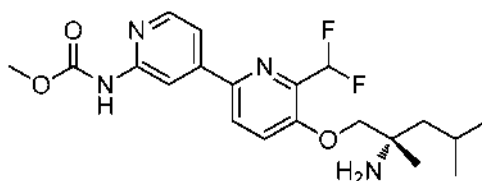
A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 6-bromo-3-fluoropicolinaldehído (459,8 mg, 2,254 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) para dar una solución de color castaño. Después de enfriar a -20 °C, se añadió gota a gota DAST (0,596 ml, 4,51 mmol) en nitrógeno. La mezcla se calentó gradualmente hasta ta. La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La TLC (3/1 de hexano/EtOAc) mostró la conversión completa hasta un punto menos polar. La reacción se detuvo lentamente mediante una solución saturada de NaHCO₃ y se diluyó con éter. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró hasta 6-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina (509 mg, 100 %) en forma de un sólido de color castaño: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,65 (ddt, J = 8,6, 3,5, 1,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 53,4 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -116,97, -127,89.

35



Parte B: (S)-1-((6-bromo-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

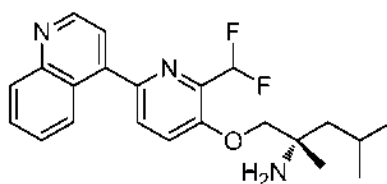
A una botella de presión de 5 ml se le añadió (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (140 mg, 1,067 mmol) en tetrahidrofurano (1,3 ml) para dar una solución incolora. Se añadió gota a gota *terc*-butóxido potásico (1,280 ml, 1,280 mmol) (1,0 M en THF) en nitrógeno. Después de 5 min, se añadió en una porción 6-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina (241 mg, 1,067 mmol). La botella se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite de color castaño (338 mg, 94 %): RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,54 (dt, *J* = 9,0, 1,1 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,74 (t, *J* = 53,9 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 1,7 Hz, 2H), 1,80 (dtd, *J* = 13,3,6,7, 1,1 Hz, 1H), 1,54 (s, 2H), 1,52 - 1,47 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,00 (dd, *J* = 8,3, 6,6 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -117,98.; CLEM (IEN) *m/e* 336,9 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₂₀BrF₂N₂O, 337,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,67 min.



15

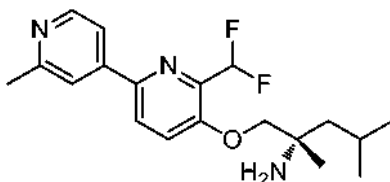
Parte C: (S)-1-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo

A un vial de 2 ml se le añadieron (S)-1-((6-bromo-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (28,4 mg, 0,084 mmol), ácido (2-((metoxicarbonil)amino)piridin-4-il)borónico (41,3 mg, 0,211 mmol) y Na₂CO₃ (0,126 ml, 0,253 mmol) en dioxano (0,6 ml) para dar una suspensión incolora en nitrógeno. Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), tolueno (3,46 mg, 4,21 μmol) en nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C (temp. del baño: 110 °C) durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se pasó a través de un lecho de Na₂SO₄. La solución orgánica se concentró. El residuo se purificó dos veces por HPLC prep para proporcionar (S)-1-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (12,6 mg, 37 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 53,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,93 (dd, *J* = 10,0, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 409,0 (M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₇F₂N₄O₃, 409,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,66 min.

Ejemplo 118**(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

35

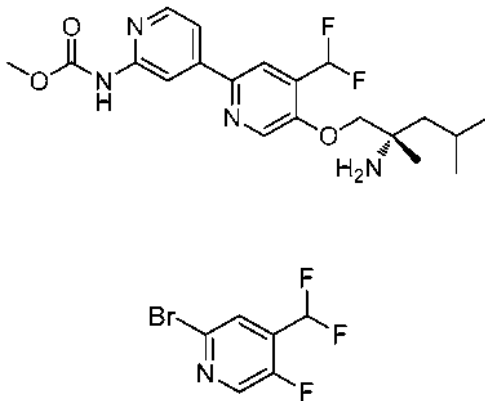
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 117 para proporcionar (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (10,6 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 60 % durante tres etapas): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 9,5, 6,0 Hz, 2H), 7,28 (t, *J* = 53,6 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 1,83 (dt, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,50-1,37 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,95 (dd, *J* = 10,0, 6,7 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 386,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₆F₂N₃O, 386,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,54 min.

Ejemplo 119**(S)-1-((6-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 117 para proporcionar (S)-1-((6-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (18,3 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 92 % durante tres etapas): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,81 (dc, J = 12,8, 6,5 Hz, 1H), 1,50-1,34 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 10,5, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 350,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₆F₂N₃O, 350,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,45 min.

Ejemplo 120

10 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo



Parte A: 2-bromo-4-(difluorometil)-5-fluoropiridina

15 A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 2-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído (605 mg, 2,97 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) para dar una solución de color castaño. Después de enfriar a -20 °C, se añadió gota a gota DAST (0,705 ml, 5,34 mmol) en nitrógeno. La mezcla se calentó gradualmente hasta ta. La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La TLC (3/1 de hexano/EtOAc) mostró la conversión completa hasta un punto menos polar. La reacción se detuvo
20 lentamente mediante una solución saturada de NaHCO₃ y se diluyó con éter. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para proporcionar 2-bromo-4-(difluorometil)-5-fluoropiridina (639 mg, 95 %) en forma de un sólido de color castaño: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,39 (c, J = 1,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,68 (m, 1H), 6,86 (t, J = 54,0 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -117,92, -135,51.



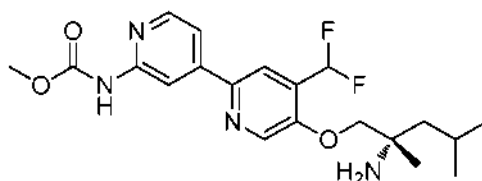
25 **Parte B: (S)-1-((6-bromo-4-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

A una botella de presión de 20 ml se le añadieron (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (146 mg, 1,113 mmol) y 2-bromo-4-(difluorometil)-5-fluoropiridina (251 mg, 1,113 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadió gota a gota *tert*-butóxido potásico (1,335 ml, 1,335 mmol) (1,0 M en THF) en nitrógeno. Después de 5 min de agitación a ta, la botella se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite de color castaño (361 mg, 96 %): RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,13 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,85 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 1,80 (dtd, J = 13,2,6,7, 1,0 Hz, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 2H), 1,50 - 1,47 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,00 (dd, J = 1 A, 6,7 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -119,58; CLEM (IEN) m/e 336,9 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₂₀BrF₂N₂O, 337,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,79 min.

40 **Parte C: (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-(difluorometil)-[2,4 bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo**

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 117 para proporcionar (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (2,5 mg, 0,006 mmol, rendimiento del 6 % durante tres etapas): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,82 (dt, J = 12,9,6,4 Hz, 1H), 1,53 (dd, J = 14,2,

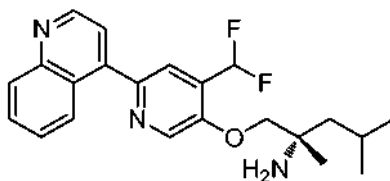
5,3 Hz, 1H), 1,46 (dd, $J = 14,2, 5,8$ Hz, 1H), 1,22 (s, 3H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 408,9 (M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₇F₂N₄O₃, 409,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,66$ min.



5

Ejemplo 121

(S)-1-((4-(difluorometil)-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



10

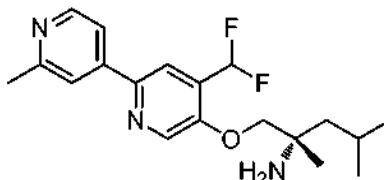
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 117 para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (11,7 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 69 % durante tres etapas): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,39 (t, $J = 53,8$ Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 1,84 (dt, $J = 12,9, 6,3$ Hz, 1H), 1,51 - 1,37 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,96 (dd, $J = 11,7, 6,7$ Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 386,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₆F₂N₃O, 386,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,58$ min.

15

Ejemplo 122

20

(S)-1-((4-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



25

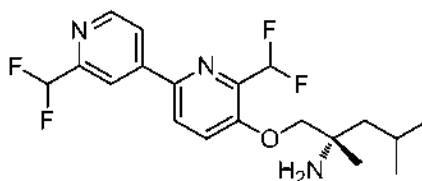
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 117 para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (13,6 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 74 % durante tres etapas): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 53,9$ Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,81 (dt, $J = 12,8, 6,4$ Hz, 1H), 1,45 (cd, $J = 14,2, 5,7$ Hz, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 350,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₆F₂N₃O, 350,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,46$ min.

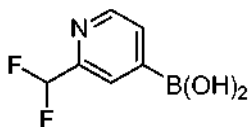
30

Ejemplo 123

35

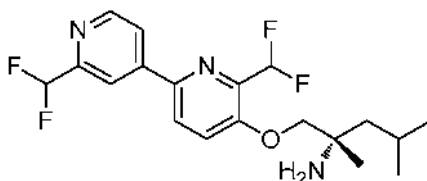
(N)-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina





Parte A: ácido (2-(difluorometil)piridin-4-il)borónico

- 5 A un vial de 20 ml vial se le añadieron clorhidrato de 4-cloro-2-(difluorometil)piridina (180 mg, 0,900 mmol), ácido hipodibórico (121 mg, 1,350 mmol), 2-(diclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (8,58 mg, 0,018 mmol), precatalizador Xphos (7,08 mg, 9,00 μ mol) y acetato potásico (265 mg, 2,70 mmol) en etanol (8,5 ml) para dar una suspensión de color castaño (desgasificada antes de la añadir agentes). La botella se tapó y se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La CLEM mostró el consumo del material de partida y la formación de un nuevo punto: ácido (2-
- 10 (difluorometil)piridin-4-il)borónico. La mezcla se dividió en partes y se usó directamente en la siguiente etapa de reacciones diferentes.

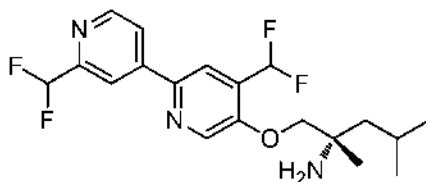


15 Parte B: (S)-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- A un vial de 5 ml se le añadió ácido (2-(difluorometil)piridin-4-il)borónico (25,9 mg, 0,15 mmol). se añadió fosfato potásico tribásico (1 ml, 0,500 mmol). Después de la desgasificación durante 5 min, se añadieron precatalizador Xphos (4 mg, 5,08 μ mol) y (S)-1-((6-bromo-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (26,5 mg, 0,079 mmol) y tetrahidrofurano (1 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante una noche durante 18 h. Los productos volátiles se expulsaron. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC prep para proporcionar (S)-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (29,8 mg, 98 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 53,5 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 54,9 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 1,80 (dp, *J* = 12,5, 6,7, 6,3 Hz, 1H), 1,45 (cd, *J* = 14,1, 5,6 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,92 (dd, *J* = 13,6, 6,6 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -115,43 (d, *J* = 55,2 Hz), -117,78 - -119,55 (m); CLEM (IEN) *m/e* 386,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₄F₄N₃O, 386,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,85 min.
- 25

30 Ejemplo 124

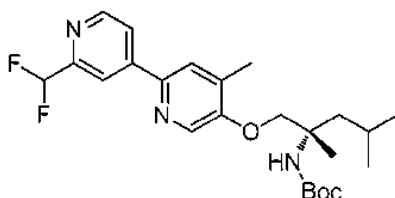
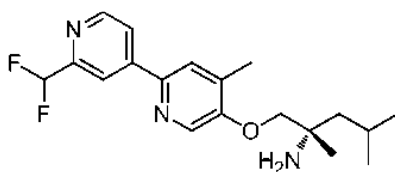
(S)-1-((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



- 35 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 123 para proporcionar (S)-1-((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (25,9 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 53,9 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 54,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 1,81 (dt, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (dd, *J* = 12,3, 6,6 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -115,44 (d, *J* = 54,7 Hz), -116,34 - -119,67 (m); CLEM (IEN) *m/e* 386,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₄F₄N₃O, 386,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,83 min.
- 40

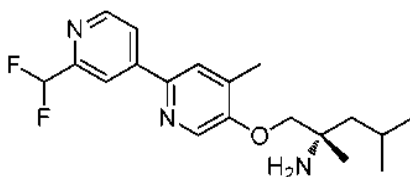
45 Ejemplo 125

(S)-1-((2'-(difluorometil)-4-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Parte A: (1-((2'-(difluorometil)-4-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 5 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 123 para proporcionar (1-((2'-(difluorometil)-4-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (38,5 mg, 0,086 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,71 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,72 (t, J = 55,5 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,32 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,96 - 1,77 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,01 (dd, J = 6,6, 3,5 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -115,81; CLEM (IEN) m/e 450,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₄F₂N₃O₃, 450,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,31 min.

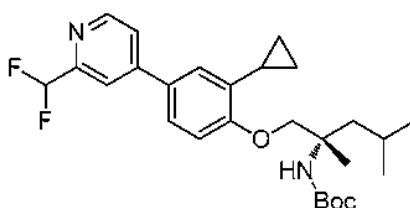
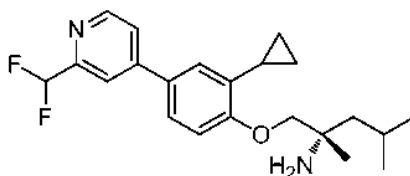


- 15 Parte B: (S)-1-((2'-(difluorometil)-4-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 7, Parte B (34,9 mg, 100 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 - 8,15 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,03 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,83 (dp, J = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 1,60 (dd, J = 14,1, 5,5 Hz, 1H), 1,52 (dd, J = 14,1, 5,6 Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -115,37 (d, J = 54,8 Hz); CLEM (IEN) m/e 350,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₆F₂N₃O, 350,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,80 min.

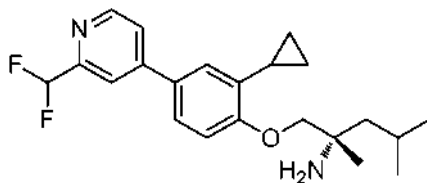
Ejemplo 126

- 25 (S)-1-(2-ciclopropil-4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina



Parte A: (1-(2-ciclopropil-4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 123 para proporcionar (1-(2-ciclopropil-4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (31,4 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (t, J = 55,5 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,19 (tt, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 1,87 (ddt, J = 13,1, 11,4, 6,8 Hz, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,01 (dt, J = 5,5, 2,7 Hz, 8H), 0,74 (td, J = 5,7, 4,0 Hz, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -115,77; CLEM (IEN) m/e 475,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₇H₃₇F₂N₂O₃, 475,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,48 min.

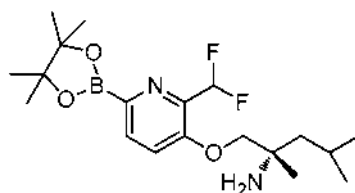
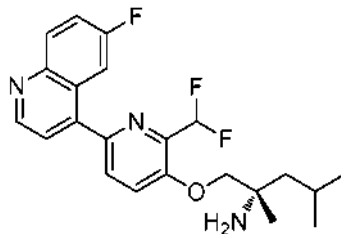


Parte B: (S)-1-(2-ciclopropil-4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 7, Parte B (25,8 mg, 100 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 - 6,84 (m, 2H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 2,26 (td, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 1,82 (sept., J = 6,4 Hz, 1H), 1,50 (cd, J = 14,1, 5,6 Hz, 2H), 1,21 (s, 3H), 0,98 - 0,88 (m, 8H), 0,86 - 0,73 (m, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -115,05 (d, J = 54,9 Hz); CLEM (IEN) m/e 375,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₉F₂N₂O, 375,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,97 min.

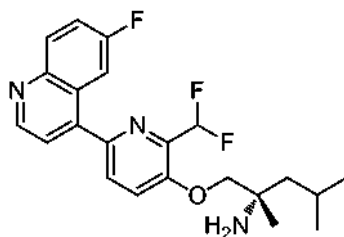
Ejemplo 127

(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Parte A: (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A un vial de 5 ml se le añadieron (S)-1-((6-bromo-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (79,5 mg, 0,236 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (71,8 mg, 0,283 mmol) y acetato potásico (69,4 mg, 0,707 mmol) en dioxano (2,4 ml) para dar una suspensión incolora con nitrógeno burbujeado. Se añadió PdCl₂(dppf) (5,18 mg, 7,07 μmol) en nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 20 h. La CL/EM mostró la conversión completa hasta un nuevo pico. Se dividió en partes y se usaron directamente en la siguiente etapa. CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,52 min.



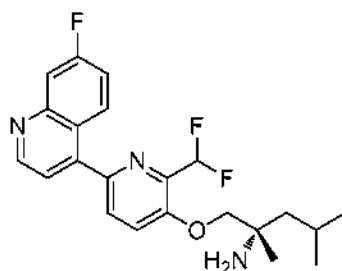
Parte B: (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- 5 Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 116 para proporcionar (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (5,3 mg, 16 % en 2 etapas) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,97 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 9,3, 5,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 10,4, 2,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,59 - 7,43 (m, 3H), 7,09 - 6,72 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 4,01 - 3,84 (m, 2H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,61 - 1,49 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,03 (t ap., J = 7,0 Hz, 6H), dos protones intercambiables no observados;
- 10 CLEM (IEN) m/e 404,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,81 min.

Ejemplo 128

(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

15



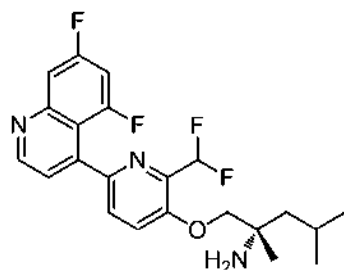
- Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 116 para proporcionar (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (11,1 mg, 35 % en 2 etapas) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,98 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 9,3, 6,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 9,3, 8,0, 2,8 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 1,85 (tt, J = 12,7, 6,4 Hz, 1H), 1,68 - 1,56 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 404,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,68 min.

25

Ejemplo 129

(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

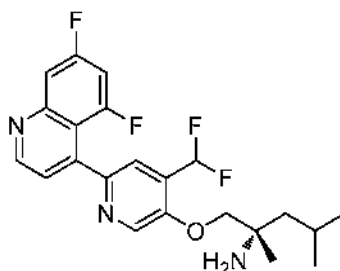
30



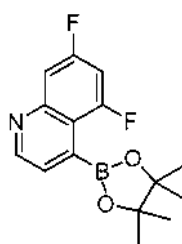
- Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 16 para proporcionar (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (25,9 mg, 75 % en 2 etapas) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 - 9,02 (m, 1H), 7,93 - 7,73 (m, 3H), 7,56 (dt, J = 23,8, 6,1 Hz, 2H), 7,38 - 7,09 (m, 1H), 3,95 (d, J = 22,2 Hz, 2H), 1,84 (dt, J = 18,4, 6,3 Hz, 1H), 1,45 (dtd, J = 23,9, 14,0, 11,7,5,4 Hz, 2H), 1,27-1,14 (m, 3H), 0,96 (ddd, J = 23,9, 13,5,6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 421,9 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₄F₄N₃O, 422,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,82 min.
- 35

Ejemplo 130

(S)-1-((4-(difluorometil)-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



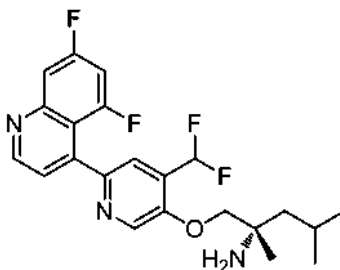
5



10

Parte A: 5,7-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 127. Se obtuvo 5,7-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina que se dividió en partes y se usaron directamente en la siguiente etapa. CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 1,93$ min.



15

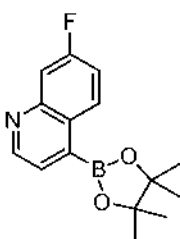
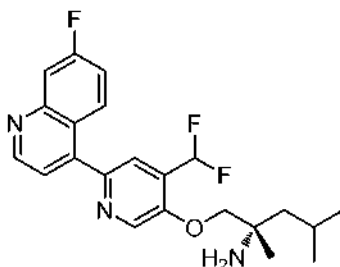
Parte B: (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 16 para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (14,7 mg, 49 % en 2 etapas) en forma de un sólido incoloro. RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,04 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,56 (cd, $J = 8,5, 7,9, 4,9$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 53,9$ Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 1,82 (c, $J = 6,5$ Hz, 1H), 1,43 (cd, $J = 14,0, 5,9$ Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (dd, $J = 14,6, 6,7$ Hz, 6H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -102,43 (d, $J = 9,6$ Hz), -107,91 (d, $J = 9,0$ Hz), -116,03 - -119,87 (m); CLEM (IEN) m/e 422,0 [(M+H) $^+$, calc. $C_{22}H_{24}F_4N_3O$, 422,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,88$ min.

25

Ejemplo 131

(S)-1-((4-(difluorometil)-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

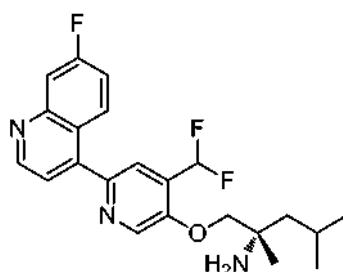


5

Parte A: 7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 127. Se obtuvo 7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina que se dividió en partes y se usaron directamente en la siguiente etapa. CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 1,19$ min.

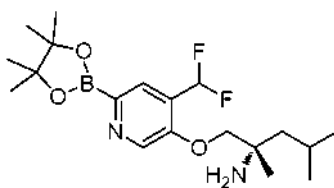
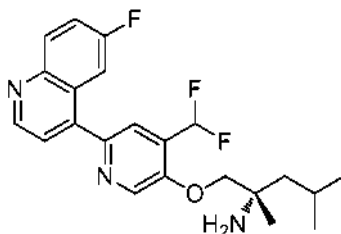
10

15 *Parte B: (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina*

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 16 para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (11,1 mg, 39 % en 2 etapas) en forma de un sólido incoloro. RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9,02 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,30 (ddd, $J = 9,0, 6,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 10,2, 2,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,58 (td, $J = 8,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 53,9$ Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 1,83 (p, $J = 6,5$ Hz, 1H), 1,43 (cd, $J = 14,0, 5,4$ Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,95 (ddd, $J = 13,9, 6,8, 2,1$ Hz, 6H); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -110,25, -115,90 - -119,14 (m); CLEM (IEN) m/e 404,0 [(M+H) $^+$], calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, 404,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,78$ min.

20

25

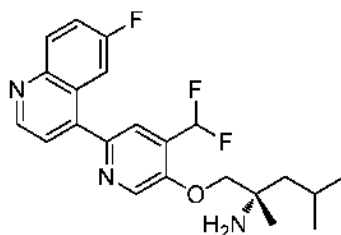
Ejemplo 132**(S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

5

Parte A: (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

10 A un vial de 5 ml se le añadieron (S)-1-((6-bromo-4-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (82,5 mg, 0,245 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'- octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (74,6 mg, 0,294 mmol) y acetato potásico (72,0 mg, 0,734 mmol) en dioxano (2,4 ml) para dar una suspensión incolora con nitrógeno burbujeado. Se añadió PdCl₂(dppf) (5,37 mg, 7,34 μmol) en nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 20 h. La CLEM mostró principalmente el material de partida (mezcla de color rojo oscuro). La temperatura alcanzó 100 °C. Después de 4 h, la CLEM mostró una conversión un poco mejor. La reacción continuó durante otras 16 h a 100 °C. La CLEM mostró mejor conversión pero aún quedaba algo de material de partida. La temperatura alcanzó 110 °C y la reacción continuó durante 5 h. La CLEM mostró solo un poco de material de partida. La reacción continuó a 110 °C durante otras 5 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se dividió en partes y se usaron directamente en la siguiente etapa.

15



20

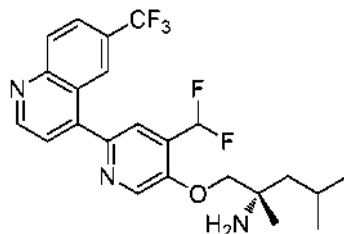
Parte B: (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

25 Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 116 para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (1,6 mg, 5 % en 2 etapas) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 9,3, 5,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 11,0, 2,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,40 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 1,84 (dt, J = 12,8, 6,5 Hz, 1H), 1,46 (cd, J = 14,0, 5,6 Hz, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -112,45, -118,42 (dd, J = 134,0, 57,0 Hz); CLEM (IEN) m/e 404,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,79 min.

30

Ejemplo 133

((S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



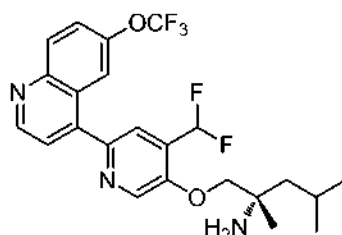
5

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 132 para proporcionar ((S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (2,1 mg, 6 % en 2 etapas) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 1,84 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 1,57-1,41 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 454,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₃H₂₅F₅N₃O, 454,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,02 min.

10

Ejemplo 134

(S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-(trifluorometoxi)quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



15

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 132 para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-(trifluorometoxi)quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (1,5 mg, 4 % en 2 etapas) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,07 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 3,2 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 1,84 (dt, J = 12,7,6,3 Hz, 1H), 1,42 (cd, J = 14,0, 5,6 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 470,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₃H₂₅F₅N₃O₂, 470,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,00 min.

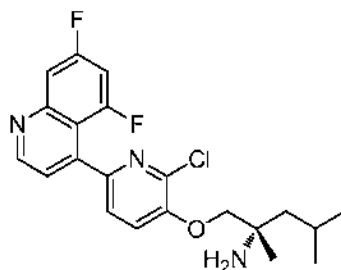
20

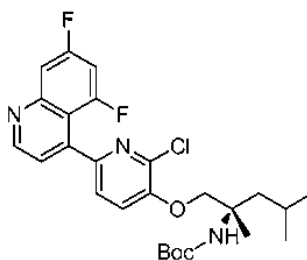
25

Ejemplo 135

(S)-1-((2-cloro-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

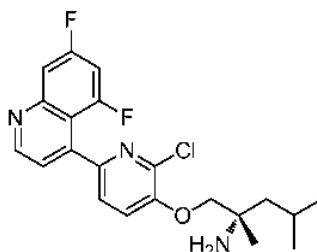
30





Parte A: (1-((2-cloro-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 5 Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 66. Los intermedios fueron como se describieron en el Ejemplo 66 y el Ejemplo 130 para proporcionar (1-((2-cloro-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (12,1 mg, 34 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,97 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 9,5, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,05 (ddd, J = 11,5, 8,8, 2,6 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,96 (dd, J = 13,9, 6,4 Hz, 1H), 1,87 (ddd, J = 13,1, 6,5, 4,9 Hz, 1H), 1,58 (dd, J = 13,9, 4,9 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,04 (s, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -102,47, -107,56.; CLEM (IEN) m/e 506,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₆H₃₁ClF₂N₃O₃, 506,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,36 min.

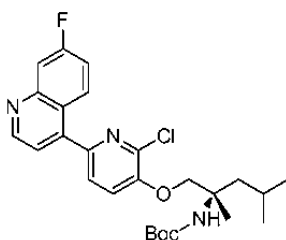
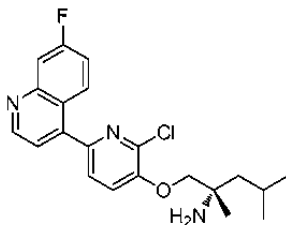


- 15 Parte B: (S)-1-((2-cloro-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 7, Parte B para proporcionar (S)-1-((2-cloro-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina (10,6 mg, 100 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,97 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,77 - 7,62 (m, 1H), 7,40 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,05 (ddd, J = 11,6, 8,8, 2,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 2H), 1,92 - 1,73 (m, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d6) δ -101,38 - -103,03 (m), -105,03 - -107,99 (m); CLEM (IEN) m/e 405,9 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₃ClF₂N₃O, 406,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,84 min.

25 Ejemplo 136

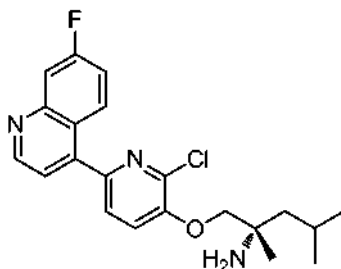
(S)-1-((2-cloro-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina



30

Parte A: (1-((2-cloro-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butil

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 66. Los intermedios fueron como se describieron en el Ejemplo 66 y el Ejemplo 131 para proporcionar (1-((2-cloro-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (12,4 mg, 36 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,98 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 9,4, 6,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,9, 2,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,37 (ddd, J = 9,3, 8,0, 2,7 Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,01 - 1,82 (m, 2H), 1,58 (dd, J = 13,9, 5,0 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,05 (s, 3H), 1,03 (s, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -109,85; CLEM (IEN) m/e 488,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₆H₃₂ClFN₃O₃, 488,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,28 min.

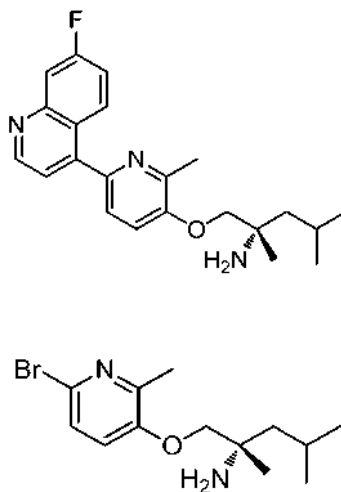


Parte B: (S)-1-((2-cloro-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 7, Parte B para proporcionar (S)-1-((2-cloro-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (11,1 mg, 100 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 9,4, 6,1 Hz, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 3H), 7,63 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,60 (td, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 2H), 1,85 (dc, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,95 (dd, J = 7,5, 5,4 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -110,18; CLEM (IEN) m/e 388,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₄ClFN₃O, 388,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,76 min.

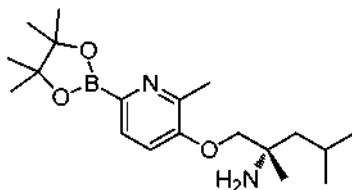
Ejemplo 137

(S)-1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



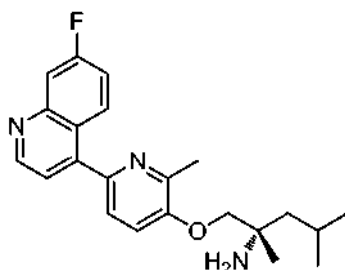
Parte A: (S)-1-((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A una botella de presión de 20 ml se le añadió (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (214,8 mg, 1,637 mmol) en tetrahidrofurano (2,2 ml) para dar una solución incolora. Se añadió gota a gota *terc*-butóxido potásico (2,128 ml, 2,128 mmol) (1,0 M en THF) en nitrógeno. Después de 5 min, se añadió en una porción 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (311 mg, 1,637 mmol). La botella se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 20 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite de color castaño. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice hasta MeOH al 10 % (NH₃ 2 N) en CH₂Cl₂ para proporcionar (S)-1-((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (220 mg, 45 % con una impureza desconocida-sustitución probable en Br). CLEM (IEN) m/e 283,9 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₃H₁₉BrNO, 284,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,70 min (impureza: 1,81 min).



Parte B: (S)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina

- 5 A un vial de 5 ml se le añadieron (S)-1-((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (89,5 mg, 0,267 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (81 mg, 0,321 mmol) y acetato potásico (79 mg, 0,802 mmol) en dioxano (2,8 ml) para dar una suspensión incolora con nitrógeno burbujeadado. Se añadió PdCl₂(dppf) (5,87 mg, 8,02 μmol) en nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h. La CLEM mostró que había una cantidad sustancial de material de partida. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La CLEM mostró que la mayoría del material de partida había desaparecido (el producto secundario de la reacción anterior se mantuvo). Se dividió en partes y se usaron directamente en la siguiente etapa.

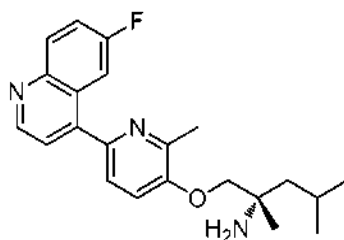


15 Parte C: (S)-1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 132 para proporcionar (S)-1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (1,0 mg, 3 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 9,3, 6,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 10,4, 2,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 3H), 3,98 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,61 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 1,53 (dd, J = 14,0, 5,5 Hz, 1H), 1,30 (s, 3H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H). CLEM (IEN) m/e 368,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₇FN₃O, 368,2]

Ejemplo 138

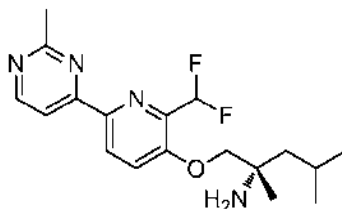
- 25 (S)-1-((6-(6-fluoroquinolin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



- 30 Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 132 con el intermedio del Ejemplo 137 para proporcionar (S)-1-((6-(6-fluoroquinolin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (1,5 mg, 3 %, pureza del 64 % mediante HPLC analítica): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,96 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 9,4, 5,7 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 10,8, 2,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,51 (m, 5H), 6,70 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,77 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,87 - 1,72 (m, 1H), 1,58 - 1,30 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,00 - 0,83 (m, 6H) CLEM (IEN) m/e 368,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₇FN₃O, 368,2].

Ejemplo 139

(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



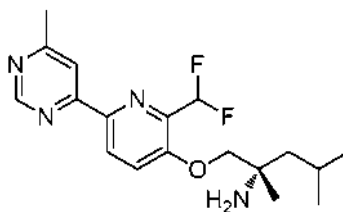
5

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 127 con el intermedio como se ha descrito en el Ejemplo 127 y 4-bromo-2-metilpirimidina para proporcionar (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (15,9 mg, 45 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,81 (dd, J = 12,9, 6,6 Hz, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,93 (dd, J = 11,0, 6,8 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 373,1 [(M+Na)⁺, calc. C₁₈H₂₄F₂N₄NaO, 373,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,73 min.

10

Ejemplo 140

(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



15

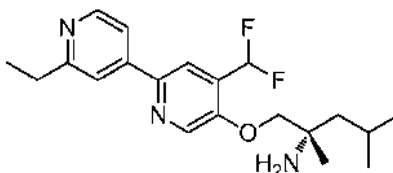
Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 127 con el intermedio como se ha descrito en el Ejemplo 127 y 4-bromo-6-metilpirimidina para proporcionar (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (3,5 mg, 6,8 %): RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,11 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 - 6,72 (t, J = 53,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,88 - 1,75 (m, 1H), 1,66 - 1,52 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,01 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 334,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₈H₂₂F₂N₃O, 334,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,78 min.

20

25

Ejemplo 141

(S)-1-((4-(difluorometil)-2'-etil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



30

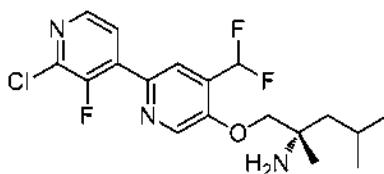
Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 117 con el intermedio como se ha descrito en el Ejemplo 120 y ácido (2-etilpiridin-4-il)borónico para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-2'-etil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (8,0 mg, 39 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 2,84 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,80 (dc, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 1,47-1,35 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (dd, J = 12,6, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 364,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₈F₂N₃O, 364,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,54 min.

35

40

Ejemplo 142

(S)-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-3'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



5

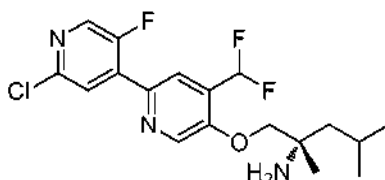
Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 117 con el intermedio como se ha descrito en el Ejemplo 120 y ácido (2-cloro-3-fluoro-piridin-4-il)borónico para proporcionar (S)-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-3'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (10,8 mg, 13 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 1,81 (dt, J = 12,8,6,4 Hz, 1H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (dd, J = 12,4, 6,7 Hz, 7H); CLEM (IEN) m/e 371,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₈H₁₉ClF₃N₂O, 371,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,98 min.

10

Ejemplo 143

15

(S)-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-5'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 117 con el intermedio como se ha descrito en el Ejemplo 120 y ácido (2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)borónico para proporcionar (S)-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-5'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (9,6 mg, 11 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,81 (dt, J = 12,6,6,4 Hz, 1H), 1,46-1,35 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (dd, J = 12,8, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 371,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₈H₁₉ClF₃N₂O, 371,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,97 min.

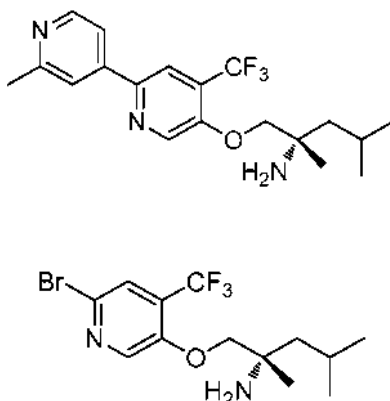
20

25

Ejemplo 144

30

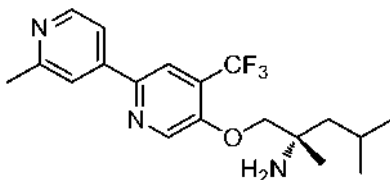
(S)-2,4-dimetil-1-((2'-metil-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina

*Parte A: (S)-1-((6-bromo-4-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina*

A un vial de presión de 20 ml se le añadieron (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (323 mg, 2,462 mmol) y 2-bromo-5-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (601 mg, 2,462 mmol) en tetrahidrofurano (3,3 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadió gota a gota *tert*-butóxido potásico (2,95 ml, 2,95 mmol) (1,0 M en THF) en nitrógeno. Después de 5 min de agitación a ta, el vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La solución orgánica combinada

35

se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite de color castaño. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice hasta MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ para proporcionar (S)-1-((6-bromo-4-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,42 g, 48 %) en forma de un aceite de color castaño: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,19 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,95-3,86 (m, 2H), 1,80 (dt, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,65 (s, 2H), 1,50 (dd, J = 5,7, 4,0 Hz, 2H), 1,25 (s, 3H), 0,99 (dd, J = 9,1, 6,6 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -64,37; CLEM (IEN) m/e 338,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₁₆BrF₃NO, 338,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,88 min.



10

Parte B: (S)-2,4-dimetil-1-((2'-metil-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina

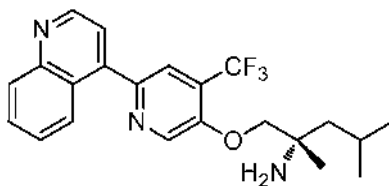
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 117 para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-((2'-metil-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina (25,2 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 61 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,81 (dt, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 6,6, 3,0 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 368,2 (M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₅F₃N₃O, 368,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,48 min.

15

Ejemplo 145

20

(S)-2,4-dimetil-1-((6-(quinolin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina



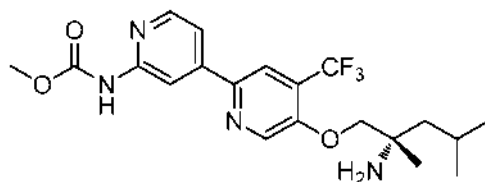
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 117 para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-((6-(quinolin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina (16,2 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 58 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,50 (cd, J = 14,1, 5,5 Hz, 2H), 1,23 (s, 3H), 0,95 (t, J = 6,1 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 404,2 (M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,71 min.

30

Ejemplo 146

35

(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo



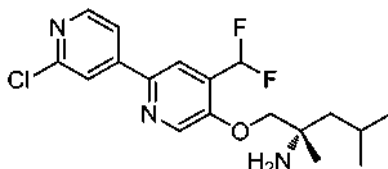
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 117 para proporcionar (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (4,4 mg, 0,010 mmol, rendimiento del 18 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,31 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 3,71 (s, 3H - en pico de disolvente), 1,81 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 6,6, 2,9 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 449,2 (M+Na)⁺, calc. C₂₀H₂₅F₃N₄NaO₃, 449,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,79 min.

40

45

Ejemplo 147

(S)-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



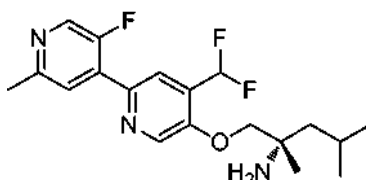
5

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 117 con el intermedio como se ha descrito en el Ejemplo 120 y ácido (2-cloro-piridin-4-il)borónico para proporcionar (S)-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (13,5 mg, 53 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 53,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 1,80 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 1,41 (cd, J = 14,0, 5,5 Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 13,2, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 370,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₂₃ClF₂N₃O, 370,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,91 min.

10

Ejemplo 148

(S)-1-((4-(difluorometil)-5'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



15

A un vial de 2 ml se le añadieron (S)-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-5'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (Ejemplo 143) (7,42 mg, 0,019 mmol), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (2,402 mg, 0,019 mmol) y CS₂CO₃ (9,35 mg, 0,029 mmol) en dioxano (0,2 ml) y agua (0,1 ml) para dar una suspensión incolora en nitrógeno (desgasificada durante 5 min). Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), tolueno (0,787 mg, 0,957 μmol) en nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla se secó, y se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC prep para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-5'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (1,8 mg, 26 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,79 (dc, J = 12,6, 6,2 Hz, 1H), 1,44 (cd, J = 14,0, 5,6 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 351,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₉H₂₂F₃N₂O, 351,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,81 min.

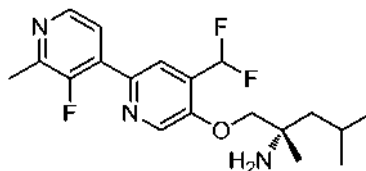
20

25

30

Ejemplo 149

(S)-1-((4-(difluorometil)-3'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



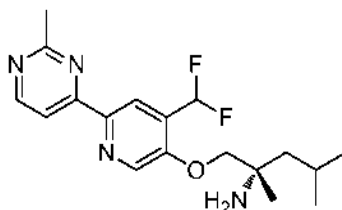
35

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 148 con el Ejemplo 142 como el material de partida para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-3'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (2,0 mg, 25 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 351,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₉H₂₂F₃N₂O, 351,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,78 min.

40

Ejemplo 150

(S)-1-((4-(difluorometil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



5

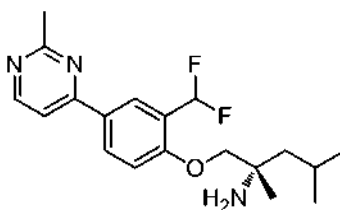
Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 132 para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,8 mg, 2,3 % en 2 etapas) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,08 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,81 (dt, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 1,44 (cd, J = 14,0, 5,5 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 334,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₈H₂₂F₂N₃O, 334,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,83 min.

10

Ejemplo 152

15

(S)-1-(2-(difluorometil)-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 116 con 4-bromo-2-metilpirimidina para proporcionar (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (32,2 mg, 56 % en 2 etapas) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,16 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,80 (dp, J = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 1,48 - 1,35 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 333,2 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₉H₂₃F₂N₂O, 333,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,85 min.

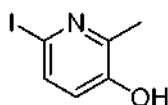
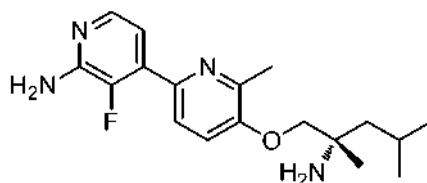
20

25

Ejemplo 153

30

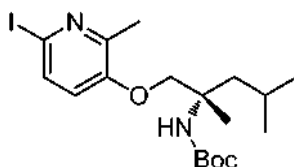
(S)-5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-amina

**Parte A: 6-yodo-2-metilpiridin-3-ol**

A un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadieron 2-metilpiridin-3-ol (4,0 g, 36,7 mmol) y Na₂CO₃ (7,8 g, 73,6 mmol) en agua (100 ml) para dar una solución/suspensión de color ligeramente castaño. Se añadió en una porción I₂ (9,6 g, 37,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Se notaba que quedaba I₂. La mezcla se agitó durante una noche y se guía quedando I₂. La mezcla de reacción se calentó a 42 °C (temp. del baño) durante 5 h (la mayoría del I₂ desapareció). La reacción se neutralizó lentamente con HCl 1 N (150 ml) a pH~5. El precipitado se recogió por

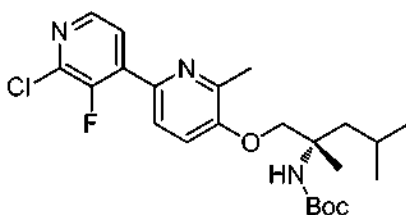
35

filtración, se aclaró con agua, solución acuosa de bisulfito sódico y se secó al vacío para producir un polvo de color gris amarillento (7 g). Los sólidos se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice hasta EtOAc al 30 %/hexano para proporcionar 6-yodo-2-metilpiridin-3-ol (4,58 g, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,42 (dd, *J* = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 235,8 [(M+H)⁺, calc. C₆H₇INO, 236,0]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,14 min.



10 *Parte B: (1-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

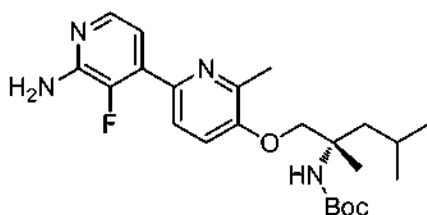
Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 32 para proporcionar (1-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (528 mg, 100 %) en forma de un aceite de color castaño claro: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,83 (tdt, *J* = 13,2, 11, 6,6, 5 Hz, 2H), 1,53 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,00 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 448,9 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₃₀IN₂O₃, 449,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,38 min.



20 *Parte C: (1-((2'-cloro-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 66 para proporcionar (1-((2'-cloro-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (18,9 mg, 17 %): CLEM (IEN) *m/e* 452,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₃H₃₂ClFN₃O₃, 452,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,46 min.

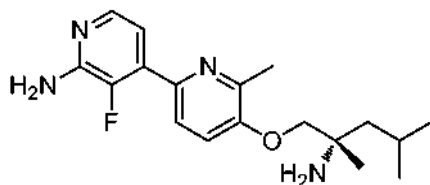
25



Parte D: (1-((2'-amino-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

30 A un vial de presión de 20 ml se le añadieron (1-((2'-cloro-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (18,9 mg, 0,042 mmol) y carbamato de metilo (4,39 mg, 0,059 mmol) en 1,4-dioxano (0,4 ml) para dar una solución incolora. Mientras se desgasificaba, se añadieron PdOAc₂ (0,939 mg, 4,18 μmol), XANTPHOS (4,84 mg, 8,36 μmol), CS₂CO₃ (20,44 mg, 0,063 mmol). El vial se cerró herméticamente en nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 20 h. La CLEM mostró la conversión parcial pero el carbamato se hidrolizó completamente.

35 La mezcla se diluyó con EtOAc, se secó, se filtró y se concentró. El residuo (que contenía una mezcla del material de partida cloruro y el producto de amina hidrolizada) se usó directamente en la siguiente etapa. La amina: CLEM (IEN) *m/e* 433,3 (M+H)⁺, calc. C₂₃H₃₄FN₄O₃, 433,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,99 min; El cloruro: CLEM (IEN) *m/e* 452,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₃H₃₂ClFN₃O₃, 452,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,48 min.



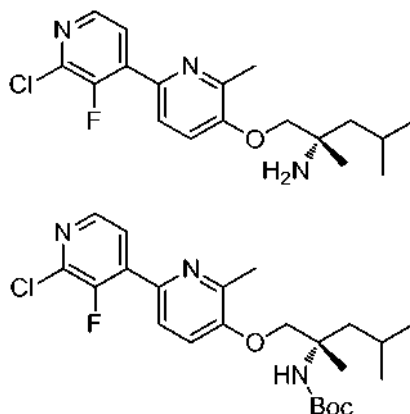
Parte E: (S)-5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-amina

- 5 Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 7, Parte B para proporcionar una mezcla de la amina y el cloruro. La mezcla se purificó por HPLC prep para proporcionar (S)-5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-amina (4,3 mg, 31 % en 2 etapas): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,81 (dc, J = 12,8, 6,5 Hz, 1H), 1,56 - 1,42 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 0,94 (dd, J = 10,3, 6,7 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 333,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₂₆FN₄O, 333,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,48 min.

Ejemplo 154

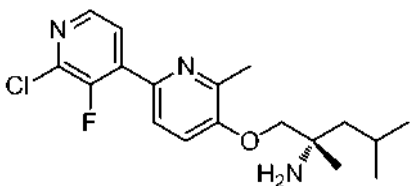
(S)-1-((2'-cloro-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

15



Parte A: (1-((2'-amino-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 20 Se obtuvo como una mezcla con la amina del Ejemplo 153, Parte D. CLEM (IEN) m/e 452,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₃H₃₂ClFN₃O₃, 452,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,48 min.



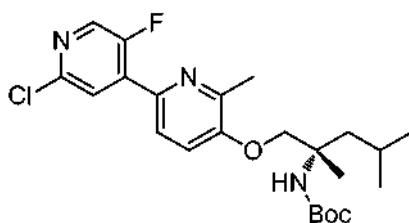
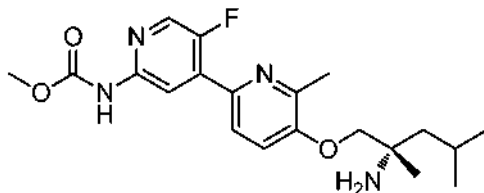
25 Parte B: (S)-1-((2'-cloro-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- La mezcla en bruto del Ejemplo 153, Parte D se desprotegió como se ha descrito previamente en el Ejemplo 7, Parte B para proporcionar una mezcla de la amina y el cloruro. La mezcla se separó y se purificó por HPLC prep para proporcionar (S)-1-((2'-cloro-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina: (2,6 mg, 17 % en 2 etapas): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,51 (s, 3H - OCH₃ protones en pico DMSO - desplazamiento previsto = 2,47 ppm), 1,82 (p, J = 6,2 Hz, 1H), 1,53 - 1,38 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 335,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₈H₂₁ClFN₂O, 335,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,91 min.

35

Ejemplo 155

(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo

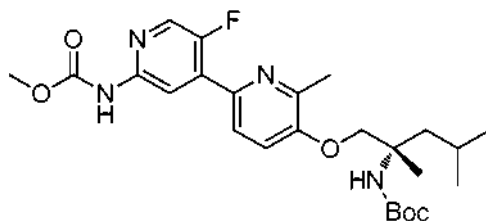


5

Parte A: (1-((2'-cloro-5'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 66 con el intermedio del Ejemplo 153 y ácido (2-cloro-5-fluoro-piridin-4il)borónico para proporcionar (1-((2'-cloro-5'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (13,4 mg, 13 %): CLEM (IEN) *m/e* 452,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₃H₃₂ClFN₃O₃, 452,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,49 min.

10

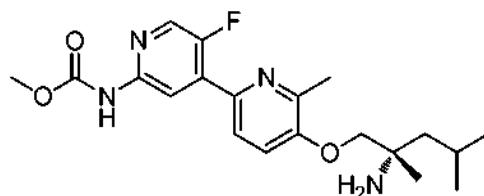


15

Parte B: (5-((2-Boc-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 153 para proporcionar (5-((2-Boc-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (no se observó hidrólisis del carbamato) contaminado con material de partida sobrante ((1-((2'-cloro-5'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo). La mezcla en bruto se llevó sin purificación adicional. Carbamato: CLEM (IEN) *m/e* 491,2 (M+H)⁺, calc. C₂₅H₃₆FN₄O₅, 491,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,30 min.

20

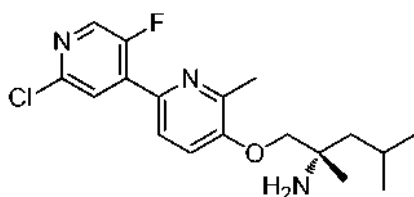
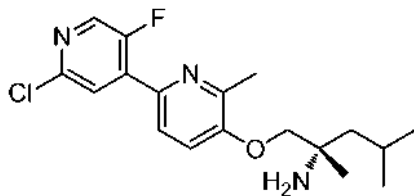


25

Parte C: (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 7, Parte B. La mezcla en bruto se separó y se purificó por HPLC prep para proporcionar (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (0,3 mg, 2,5 % en 2 etapas) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,45 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,87 (dt, *J* = 12,5,6,4 Hz, 1H), 1,73 (dd, *J* = 14,3, 5,6 Hz, 1H), 1,62 (dd, *J* = 14,2, 5,5 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,04 (dd, *J* = 10,9, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 391,4 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₈FN₄O₃, 391,2].

30

Ejemplo 156**(S)-1-((2'-cloro-5'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

5

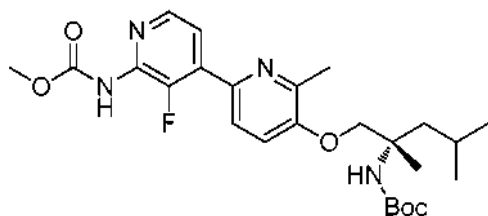
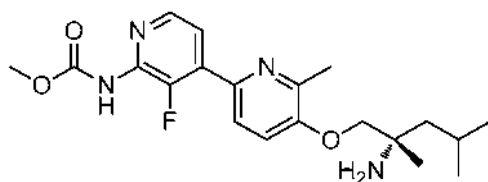
Parte C: (S)-1-((2'-cloro-5'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

Se recuperó de la mezcla obtenida en el Ejemplo 155, Parte C. La mezcla se separó y se purificó por HPLC prep para proporcionar (S)-1-((2'-cloro-5'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (5,2 mg, 49 % en 2 etapas) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,54 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,51 (s, 3H - OCH₃ protones en pico DMSO - desplazamiento previsto = 2,47 ppm), 1,81 (dc, J = 12,6, 6,5 Hz, 1H), 1,49 - 1,36 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,93 (t, J = 6,3 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 335,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₈H₂₁ClFN₂O, 335,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,93 min.

15

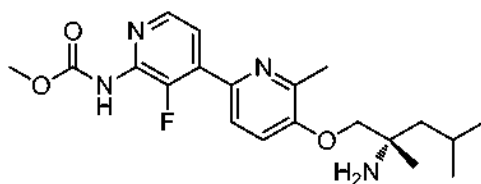
Ejemplo 157**(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo**

20

**Parte A: (5-((2-Boc-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo**

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 153 con ejecución de la reacción a 80 °C durante 30 h resultando el carbamato después de la purificación por HPLC prep (7,1 mg, 19 %): CLEM (IEN) m/e 491,4 (M+H)⁺, calc. C₂₅H₃₆FN₄O₅, 491,3]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,99 min.

30



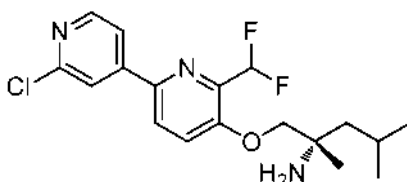
Parte B: (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de(S)-metilo

- 5 Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 7, Parte B para proporcionar (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (5,2 mg, 90 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,81 (dt, J = 12,5, 6,5 Hz, 1H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,93 (t, J = 6,3 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 413,1 [(M+Na)⁺, calc. C₂₀H₂₇FN₄NaO₃, 413,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,66 min.

10

Ejemplo 158

(S)-1-((2'-cloro-6-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



15

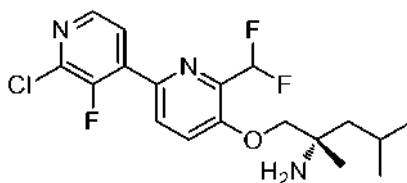
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 117 con ácido (2-cloropiridin-4-il)borónico para proporcionar (S)-1-((2'-cloro-6-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (26,3 mg, 0,068 mmol, 49 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 1,79 (dt, J = 12,6, 6,4 Hz, 1H), 1,43 (cd, J = 14,1, 5,6 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 12,8, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 370,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₆F₂N₃O, 370,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,91 min.

20

Ejemplo 159

25

(S)-1-((2'-cloro-6-(difluorometil)-3'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



30

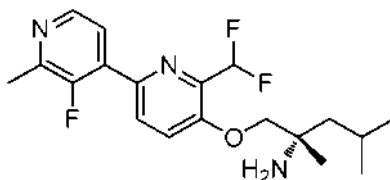
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 117 con ácido (2-cloro-3-fluoropiridin-4-il)borónico para proporcionar (S)-1-((2'-cloro-6-(difluorometil)-3'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (25 mg, 0,064 mmol, 9,6 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (dd, J = 5,3, 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,96 (td, J = 5,3, 2,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,40 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,14 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 0,92 (ddd, J = 9,7, 6,8, 2,3 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 388,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₂₂ClF₃N₃O, 388,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,94 min.

35

Ejemplo 160

(S)-1-((6-(difluorometil)-3'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

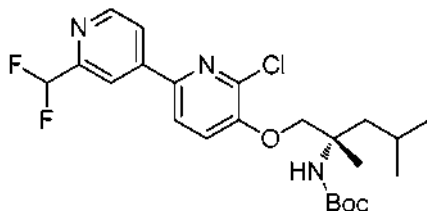
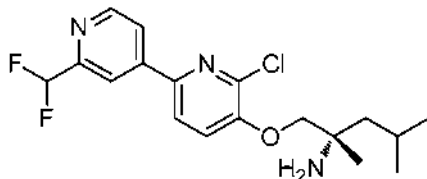
40



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 148 para proporcionar (S)-1-((6-(difluorometil)-3'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (12,8 mg, 0,033 mmol, 55 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 53,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 2,54 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 1,80 (dt, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,50 - 1,36 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 11,5, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 368,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₅F₃N₃O, 368,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,72 min.

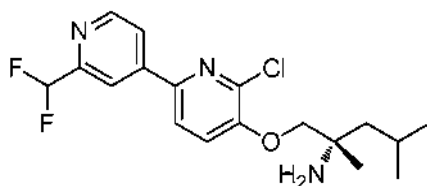
Ejemplo 161

10 ((S)-1-((6-cloro-2'-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



15 *Parte A: (1-((6-cloro-2'-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 66 con los intermedios de yoduro como se ha descrito en el Ejemplo 66 y ácido (2-(difluorometil)piridin-4-il)borónico como se ha descrito en el Ejemplo 123 (concentrado a sequedad y se usó tal cual) para proporcionar (1-((6-cloro-2'-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (70 mg, 19 %): RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,74 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 55,5 Hz, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,38 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,99-1,81 (m, 2H), 1,57-1,52 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -115,83; CLEM (IEN) m/e 470,2 (M+H)⁺, calc. C₂₃H₃₁ClF₂N₃O₃, 470,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 2,50 min.

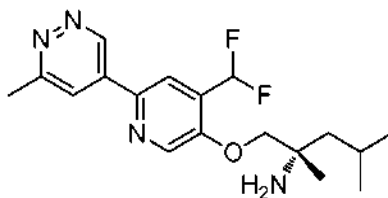


25 *Parte B: ((S)-1-((6-cloro-2'-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina*

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 7, Parte B para proporcionar ((S)-1-((6-cloro-2'-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (40,6 mg, 74 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 1,79 (dt, J = 12,5, 6,6 Hz, 1H), 1,44 (cd, J = 14,1, 5,5 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,91 (t, J = 6,2 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆) δ -115,46 (d, J = 55,0 Hz); CLEM (IEN) m/e 392,1 [(M+Na)⁺, calc. C₁₈H₂₂ClF₂N₃NaO, 392,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,94 min.

Ejemplo 162

(S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-metilpiridazin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



5

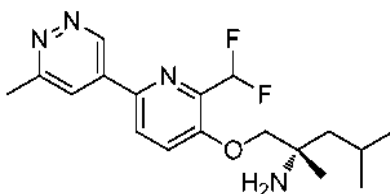
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 117 con 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-metilpiridazin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (23,6 mg, 0,066 mmol, 48 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,42 (cd, J = 13,7, 5,3 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 13,3, 6,7 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 373,2 [(M+Na)⁺, calc. C₁₈H₂₄F₂N₄NaO, 373,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,59 min.

10

Ejemplo 163

15

(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(6-metilpiridazin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



20

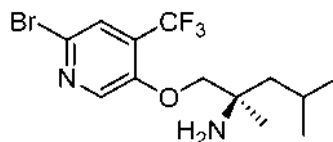
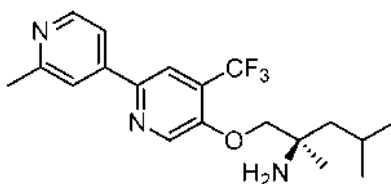
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 117 con 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina para proporcionar (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(6-metilpiridazin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (37,2 mg, 0,105 mmol, 85 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,80 (dt, J = 13,2, 6,3 Hz, 1H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 10,5, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 373,2 [(M+Na)⁺, calc. C₁₈H₂₄F₂N₄NaO, 373,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,62 min.

25

Ejemplo 164

30

(R)-2,4-dimetil-1-((2'-metil-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina

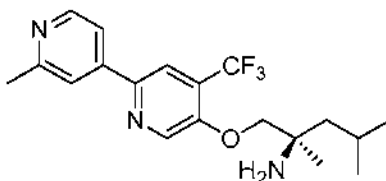


Parte A: (R)-1-((6-bromo-4-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

35

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 144 con el enantiómero R del amino alcohol para proporcionar (R)-1-((6-bromo-4-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,58 g, 97 %) en forma de un aceite de color castaño: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,19 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,49 (dd, J = 5,7, 4,0 Hz, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,99 (dd, J = 9,3, 6,6 Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d)

δ -64,39; CLEM (IEN) m/e 338,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₆BrF₂NO, 338,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,87 min.



5

Parte B: (R)-2,4-dimetil-1-((2'-metil-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina

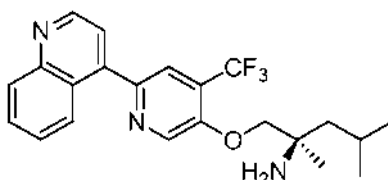
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 144 para proporcionar (R)-2,4-dimetil-1-((2'-metil-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina (7,6 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 23 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,81 (dt, J = 12,9, 6,5 Hz, 1H), 1,40 (dd, J = 5,6, 2,8 Hz, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 6,6, 3,2 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 368,2 (M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₅F₃N₃O, 368,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,44 min.

10

Ejemplo 165

15

(R)-2,4-dimetil-1-((6-(quinolin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 144 para proporcionar (R)-2,4-dimetil-1-((6-(quinolin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina (14,9 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 45 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 1,83 (dc, J = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,42 (dd, J = 5,7, 2,0 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,95 (dd, J = 6,6, 3,5 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 404,2 (M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,66 min.

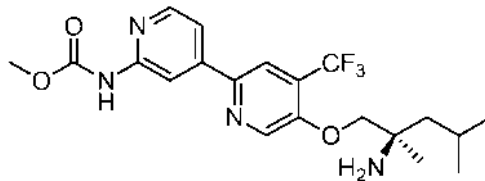
20

25

Ejemplo 166

30

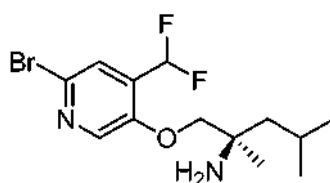
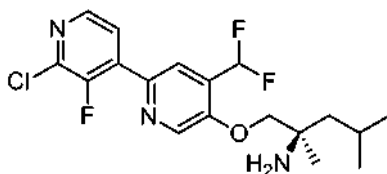
(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (R)-metilo



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 144 para proporcionar (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (R)-metilo (7,8 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 35 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,81 (sept., J = 6,1 Hz, 1H), 1,41 - 1,34 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,92 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 449,1 (M+Na)⁺, calc. C₂₀H₂₅F₃N₄NaO₃, 449,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,72 min.

35

40

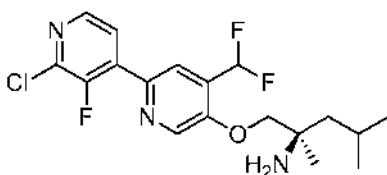
Ejemplo 167*(R)*-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-3'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

5

Parte A: (R)-1-((6-bromo-4-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 142 con el enantiómero *R* del amino alcohol para proporcionar *(R)*-1-((6-bromo-4-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (740 mg, 95 %): CLEM (IEN) *m/e* 336,9 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₂₀BrF₂N₂O, 337,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,83 min. El material se usó tal cual.

10



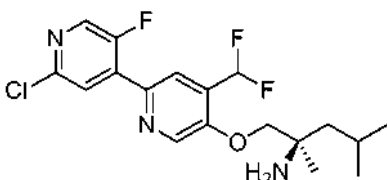
15

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 142 con el intermedio como se ha descrito anteriormente y ácido (2-cloro-3-fluoro-piridin-4-il)borónico (6,7 mg, 11 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 53,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 1,81 (dt, *J* = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,42 (tt, *J* = 14,1, 6,8 Hz, 2H), 1,15 (d, *J* = 3,5 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 371,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₈H₁₉ClF₃N₂O, 371,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,02 min.

20

Ejemplo 168*(R)*-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-5'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

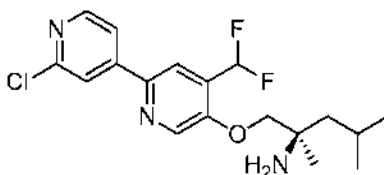
25



Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 142 con el intermedio como se ha descrito en el Ejemplo 167 y ácido (2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)borónico para proporcionar *(R)*-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-5'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (14 mg, 20 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 53,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,81 (sept., *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,48 - 1,35 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 0,93 (dd, *J* = 12,6, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 371,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₈H₁₉ClF₃N₂O, 371,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,98 min.

30

35

Ejemplo 169*(R)*-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

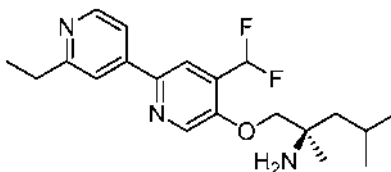
5

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 142 con el intermedio como se ha descrito en el Ejemplo 167 y ácido (2-cloro-piridin-4-il)borónico para proporcionar *(R)*-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (10,2 mg, 49 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 53,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 1,80 (c, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,40 (tt, *J* = 14,0, 7,4 Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (dd, *J* = 12,5, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 353,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₈H₂₀ClF₂N₂O, 353,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,90 min.

10

Ejemplo 170

15

(R)-1-((4-(difluorometil)-2'-etil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

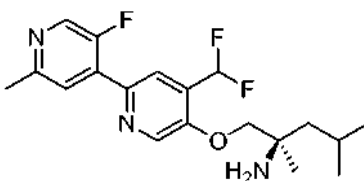
20

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 141 con el intermedio como se ha descrito en el Ejemplo 167 y ácido (2-etilpiridin-4-il)borónico para proporcionar *(R)*-1-((4-(difluorometil)-2'-etil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (12,3 mg, 60 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 - 7,84 (m, 1H), 7,35 (t, *J* = 53,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,84 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,81 (dt, *J* = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 1,42 (cd, *J* = 14,0, 5,5 Hz, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,15 (s, 3H), 0,93 (dd, *J* = 13,5, 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 364,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₈F₂N₃O, 364,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,48 min.

25

Ejemplo 171

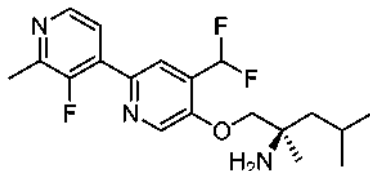
30

(R)-1-((4-(difluorometil)-5'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

35

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 148 con Ejemplo 168 para proporcionar *(R)*-1-((4-(difluorometil)-5'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (1,2 mg, 10 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 53,8 Hz, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,81 (dt, *J* = 12,8, 6,3 Hz, 1H), 1,54-1,39 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 351,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₉H₂₂F₃N₂O, 351,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,80 min.

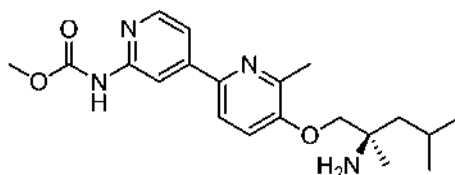
40

Ejemplo 172*(R)*-1-((4-(difluorometil)-3'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

5

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 148 con el Ejemplo 167 como el material de partida para proporcionar *(R)*-1-((4-(difluorometil)-3'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (1,1 mg, 24 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 53,9 Hz, 1H), 4,13 (c, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,54 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 1,81 (dt, *J* = 12,9,6,4 Hz, 1H), 1,57-1,41 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 351,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₉H₂₂F₃N₂O, 351,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,79 min.

10

Ejemplo 173(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (*R*)-metilo

15

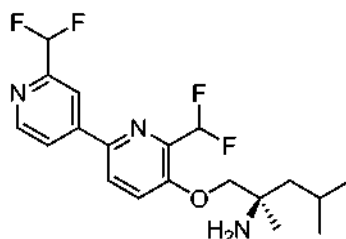
Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 164 usando el enantiómero *R* del amino alcohol para proporcionar (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo (26 mg, 0,050 mmol, 26 %) en forma de una película de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,36 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 373,4 (M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₉N₄O₃, 373,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 1,81 min.

20

25

Ejemplo 174*(R)*-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

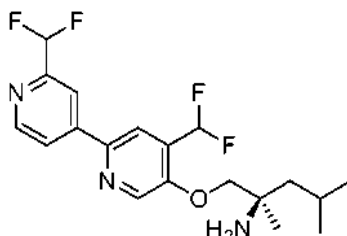
30



Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 123 usando el enantiómero *R* del amino alcohol para proporcionar *(R)*-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (6,6 mg, 0,017 mmol, 15 %) en forma de una película. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 53,5 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 54,9 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,36 (m 2H), 1,81 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,13 (s, 3H) 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 386,4 (M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₄F₄N₃O, 386,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): *t_R* = 2,62 min.

35

40

Ejemplo 175*(R)*-1-((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

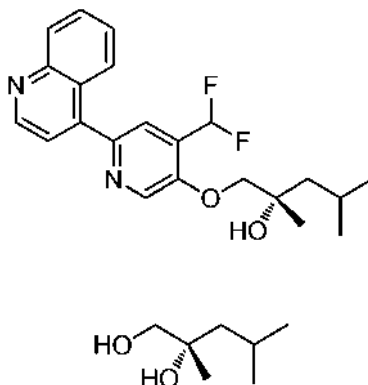
5

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 124 usando el enantiómero *R* del amino alcohol para proporcionar *(R)*-1-((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (9,3 mg, 0,024 mmol, 21 %) en forma de una película. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 53,5 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 54,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,32 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,13 (s, 3H) 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 386,4 (M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₄F₄N₃O, 386,2]; CL/EM tiempo de retención (método D): t_R = 2,66 min.

10

Ejemplo 176

15

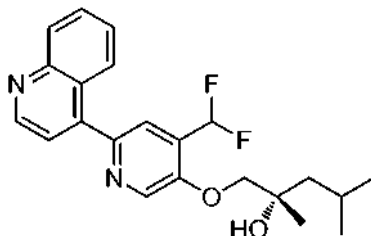
(S)-1-((4-(difluorometil)-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-ol20 *Parte A: (S)-2,4-dimetilpentano-1,2-diol*

A un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadió AD-MIX-ALPHA (3,60 g, 2,60 mmol) en BuOH (13 ml) y agua (13 ml) para dar una solución de color amarillo en agitación vigorosa. La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min y después se enfrió a 0 °C. Apareció un precipitado y se añadió en una porción 2,4-dimetilpent-1-eno (0,364 ml, 2,60 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 6 h y se añadieron 3,86 g (30,6 mmol) de sulfito sódico. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante 30 min. Después, se añadieron CH₂Cl₂ (40 ml) y agua (80 ml) sucesivamente y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó, se filtró y se concentró para proporcionar *(S)*-2,4-dimetilpentano-1,2-diol (308 mg, 90 %) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 3,52 - 3,38 (m, 2H), 1,85 - 1,79 (m, 1H), 1,42 (dd, *J* = 6,0, 2,0 Hz, 2H), 1,22 (s, 3H), 0,99 (dd, *J* = 11,7, 6,6 Hz, 6H). Referencia: S. J. Leiris *et al.* Bioorg. Med. Chem. 2010,18, 3481-3493.

30

35 *Parte B: (S)-1-((6-bromo-4-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-ol*A una botella de presión de 20 ml se le añadieron *(S)*-2,4-dimetilpentano-1,2-diol (125 mg, 0,946 mmol) y 2-bromo-4-

(difluorometil)-5-fluoropiridina (214 mg, 0,946 mmol) en tetrahidrofurano (1,3 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadió gota a gota *tert*-butóxido potásico (1,229 ml, 1,229 mmol) (1,0 M en THF) en nitrógeno. Después de 5 min de agitación a ta, la botella se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proporcionar (S)-1-((6-bromo-4-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-ol (300 mg, 94 %) en forma de un aceite de color castaño. El material se usó tal cual. CLEM (IEN) *m/e* 338,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₁₉BrF₂NO₂, 338,0]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,30 min.



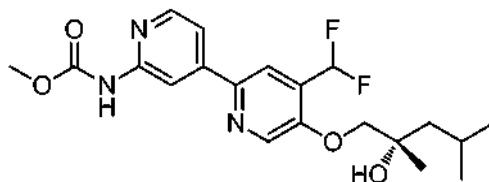
10

Parte C: (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-ol

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 117 para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-ol (3,6 mg, 14 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 4,09 (c, *J* = 9,2 Hz, 2H), 1,86 (dt, *J* = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 1,50 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,27 (s, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 387,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₅F₂N₂O₂, 387,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,06 min.

20 Ejemplo 177

(4-(difluorometil)-5-((2-hidroxi-2,4-dimetilpentil)oxi)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo



25

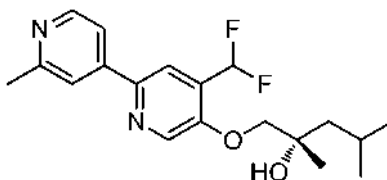
Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 117 con el intermedio del Ejemplo 176 (1,8 mg, 6,5 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,05 (c, *J* = 9,3 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,83 (dt, *J* = 12,6, 6,3 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 410,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₆F₂N₃O₄, 410,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,07 min.

30

Ejemplo 178

(S)-1-((4-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-ol

35

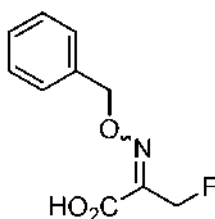
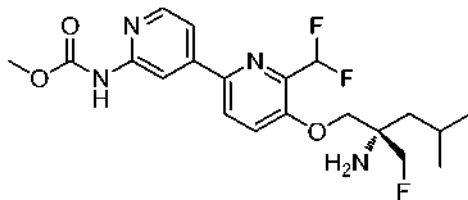


Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 117 con el intermedio del Ejemplo 176 para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-ol (2,2 mg, 7,2 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,04 (c, *J* = 9,2 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,83 (dt, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,46 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,94 (dd, *J* = 6,7, 1,6 Hz, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 351,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₅F₂N₂O₂, 351,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,91 min.

45

Ejemplo 179

(5-((2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentil)oxi)-6-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo

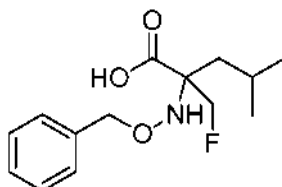


5

Parte A: ácido (E/Z)-2-((benciloxi)imino)-3-fluoropropanoico

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron O-bencilhidroxilamina (1,5338 g, 12,45 mmol) y 3-fluoro-2-oxopropanoato sódico (1,595 g, 12,45 mmol) en etanol (36 ml) para dar una suspensión de color blanco. La mezcla se calentó a 80 °C durante 15 h. El etanol se retiró por destilación. El sólido de color blanquecino se disolvió en EtOAc y 15 ml de HCl 1 N. La capa se separó. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. La solución orgánica combinada se secó y se concentró para proporcionar ácido (E/Z)-2-((benciloxi)imino)-3-fluoropropanoico (2,51 g, 96 %) en forma de un sólido de color castaño. La CLEM indicó probables isómeros E/Z (aproximadamente relación Va). El material se usó tal cual.

15



Parte B: ácido 2-((benciloxi)amino)-2-(fluorometil)-4-metilpent-4-enoico

20

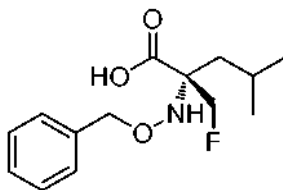
A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron ácido (E/Z)-2-((benciloxi)imino)-3-fluoropropanoico (2,32 g, 10,99 mmol) y 3-bromo-2-metilpropeno (4,43 ml, 43,9 mmol) en THF (10,00 ml) y NH₄Cl acuoso (50 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadió en porciones, cinc (3,59 g, 54,9 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta un semisólido denso. La primera cromatografía sobre gel de sílice hasta EtOAc al 50 %/hexano no purificó el producto deseado y la 2ª cromatografía sobre gel de sílice hasta MeOH al 10 %/CH₂Cl₂ (Fr~0,3) proporcionó ácido 2-((benciloxi)amino)-2-(fluorometil)-4-metilpent-4-enoico (2,33 g, 76 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,44 - 7,31 (m, 5H), 6,94 (s, 1H), 4,98 (p, J = 1,6 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,87 - 4,61 (m, 4H), 2,40 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 1,77 (s, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -233,34; CLEM (IEN) m/e 290,1 [(M+Na)⁺, calc. C₁₄H₁₈FNNaO₃, 290,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,04 min.

30

El compuesto racémico (2 g) se separó mediante cromatografía de fluidos supercríticos quirales (Columna: ChiralPak AD-H, 30 x 250 mm, 5 μm); Fase móvil: EtOH al 10 %/CO₂ al 90 % para dar los dos enantiómeros.

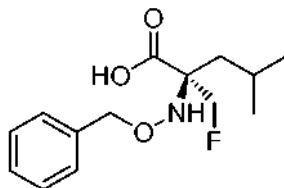
35

Condiciones analíticas de cromatografía de fluidos supercríticos: Columna: ChiralPak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm; presión BPR: 10 MPa (100 bar); Temperatura: 35 °C; Caudal: 2,0 ml/min; Fase móvil: EtOH al 20 %/CO₂ al 80 %; Longitud de onda del detector: UV 205 nm.



Enantiómero 1 (0,9 g, recuperado el 90 %, e.e.% > 99,9 %, $\alpha_D = +7,87^\circ$ (CHCl₃, 3,05 mg/ml)): 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-bencilo HPLC tiempo de retención = 3,00 min.

5

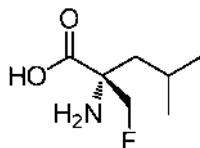


Enantiómero 2 (0,9 g, recuperado el 90 %, e.e.% = 92,6 %, $\alpha_D = -9,20^\circ$ (CHCl₃, 3,15 mg/ml)): 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (R)-bencilo HPLC tiempo de retención = 3,52 min.

10

Las estructuras absolutas se asignaron basándose en la comparación de las rotaciones ópticas del alcohol amino libre a continuación con los análogos de des-F, y se probaron más a fondo por los datos de biología de los ejemplos finales (los análogos hechos del enantiómero S (1) fueron más potentes que los análogos hechos a partir del enantiómero R (2) como se vio con los otros ejemplos).

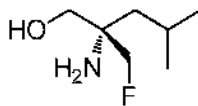
15



Parte C: ácido (S)-2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentanoico

20 A un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadió ácido (S)-2-((benciloxi)amino)-2-(fluorometil)-4-metilpent-4-enoico (0,89 g, 3,33 mmol) en MeOH (30 ml) para dar una solución incolora. Se añadió Pd-C (0,709 g, 0,666 mmol). La mezcla se agitó en hidrógeno (globo) durante 16 h. La CLEM mostró la completa desaparición del material de partida. La mezcla se filtró y se enjuagó con MeOH. La solución transparente filtrada se concentró para proporcionar ácido (S)-2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentanoico (510 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 4,62 (ddd, $J = 62,0, 47,4, 10,0$ Hz, 2H), 1,94-1,66 (m, 3H), 1,01 (dd, $J = 6,3, 3,9$ Hz, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Metanol-d₄) δ -229,19; $\alpha_D = +21,61^\circ$ (MeOH, 2,85 mg/ml).

25

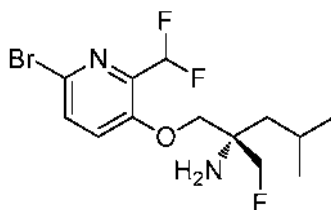


30 *Parte D: (S)-2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentan-1-ol*

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió ácido (S)-2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentanoico (496 mg, 3,04 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) para dar una solución incolora en nitrógeno. Se añadió BH₃.THF (12,16 ml, 12,16 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante el fin de semana durante 66 h. La TLC mostró (MeOH al 10 %/CH₂Cl₂, mancha de I₂) un nuevo pico por encima de la línea de base. La reacción se detuvo con MeOH. Los productos volátiles se retiraron. El residuo se trató con 30 ml de HCl 1 N y se calentó a 50 °C durante 1 h. Después de enfriarse, la mezcla se basificó con 40 ml de NaOH 1 N y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. La solución orgánica combinada se secó y se concentró para dar (S)-2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentan-1-ol (377 mg, 83 %) en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 4,31 (dd, $J = 47,7, 0,9$ Hz, 2H), 3,53 (dd, $J = 10,8, 1,3$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 10,8, 3,0$ Hz, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,00 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -227,90; $\alpha_D = -1,00^\circ$ (CHCl₃, 2,40 mg/ml).

35

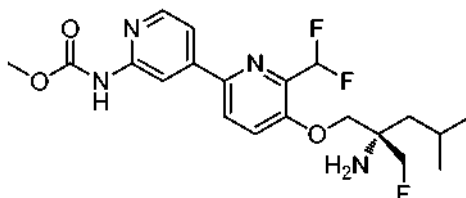
40



Parte E: (S)-1-((6-bromo-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina

- 5 A una botella de presión de 2 ml se le añadieron (S)-2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentan-1-ol (65,7 mg, 0,440 mmol) y 6-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina (100 mg, 0,440 mmol) en tetrahidrofurano (0,6 ml) para dar una solución incolora. Se añadió *tert*-butóxido potásico (0,528 ml, 0,528 mmol) (1,0 M en THF) en nitrógeno. La botella se cerró herméticamente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró hasta un aceite de color castaño (140 mg, 90 %): RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,56 (dt, *J* = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,68 (t, *J* = 53,8 Hz, 1H), 4,50 - 4,25 (m, 2H), 3,93 (ddd, *J* = 32,5, 8,5, 1,8 Hz, 2H), 1,87 (dc, *J* = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 1,52 - 1,44 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -117,34, -225,58; CLEM (IEN) *m/e* 355,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₁₉BrF₃N₂O, 355,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,69 min.

15



Parte F. (5-((2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentil)oxi)-6-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo

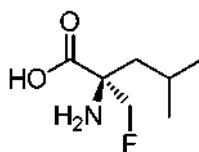
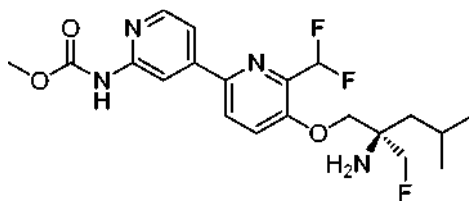
- 20 Preparado como se ha descrito previamente para el Ejemplo 117 pero a 80 °C durante 5 h para proporcionar el producto del título (9,7 mg, 36 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 53,5 Hz, 1H), 4,33 (dc, *J* = 47,8, 8,9 Hz, 2H), 4,07 - 3,92 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,89 (dd, *J* = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 1,50-1,31 (m, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 427,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₆F₃N₄O₃, 427,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,66 min.

25

Ejemplo 180

(5-((2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentil)oxi)-6-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (R)-metilo

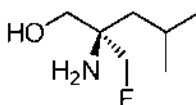
30



Parte A: ácido (R)-2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentanoico

- 35 Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 179, Parte C para proporcionar ácido (R)-2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentanoico (512 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄)

δ 4,62 (ddd, $J = 62,0, 47,4, 10,0$ Hz, 2H), 1,94 - 1,66 (m, 3H), 1,01 (dd, $J = 6,3, 3,9$ Hz, 6H); RMN ^{19}F (376 MHz, Metanol- d_4) δ -229,19; $\alpha_D = -20,29^\circ$ (MeOH, 2,70 mg/ml).

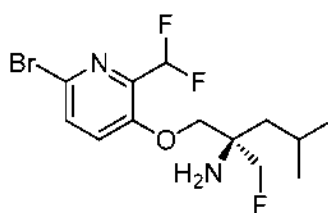


5

Parte B: (R)-2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentan-1-ol

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 179, Parte D para proporcionar (R)-2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentan-1-ol (362 mg, 80 %) en forma de un aceite incoloro: RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 4,31 (d, $J = 47,7$ Hz, 2H), 3,53 (dd, $J = 10,8, 1,3$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 10,8, 3,0$ Hz, 1H), 1,79 (tt, $J = 12,8, 6,4$ Hz, 4H), 1,38 (td, $J = 5,6, 1,8$ Hz, 2H), 1,00 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 1,9$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (376 MHz, Cloroformo- d) δ -227,87; $\alpha_D = +1,11^\circ$ (CHCl_3 , 2,70 mg/ml).

10

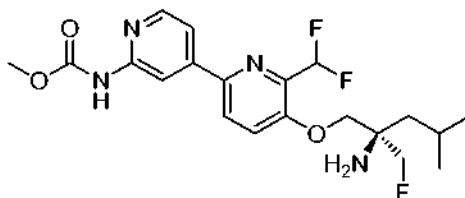


15

Parte C: (R)-1-((6-bromo-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 179, Parte E para proporcionar (R)-1-((6-bromo-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina (145 mg, 96 %) en forma de un aceite incoloro: RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,56 (dt, $J = 8,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,69 (t, $J = 53,8$ Hz, 1H), 4,49 - 4,26 (m, 2H), 3,93 (ddd, $J = 32,8, 8,6, 1,8$ Hz, 2H), 1,88 (dp, $J = 12,8, 6,4$ Hz, 1H), 1,56 - 1,41 (m, 4H), 1,03 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); RMN ^{19}F (376 MHz, Cloroformo- d) δ -117,50, -225,55; CLEM (IEN) m/e 355,1 [(M+H) $^+$, calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$, 355,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,68$ min.

20



25

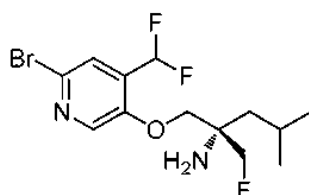
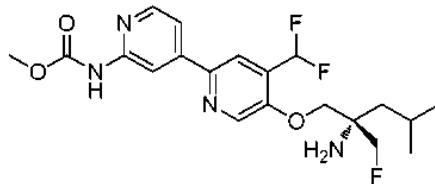
Parte D: (5-((2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentil)oxi)-6-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (R)-metilo

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 179 para proporcionar (5-((2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentil)oxi)-6-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (R)-metilo (8,8 mg, 33 %): RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 53,5$ Hz, 1H), 4,33 (dc, $J = 47,7, 9,0$ Hz, 2H), 4,11 - 3,93 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,89 (p, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,50 - 1,32 (m, 2H), 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 427,3 [(M+H) $^+$, calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 427,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,62$ min.

35

Ejemplo 181

(5-((2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentil)oxi)-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo

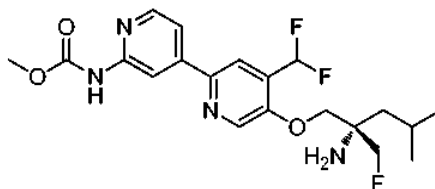


5

Parte A: (S)-1-((6-bromo-4-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina

Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 19 para proporcionar (S)-1-((6-bromo-4-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina (157 mg, 98 %) en forma de un aceite de color castaño: RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,16 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,80 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 4,35 (ddd, J = 47,4, 36,8, 9,0 Hz, 2H), 4,01 (cd, J = 8,7, 1,7 Hz, 2H), 1,87 (dp, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 1,48 - 1,43 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -119,66, -226,04; CLEM (IEN) m/e 355,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₁₉BrF₃N₂O, 355,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,78 min.

15



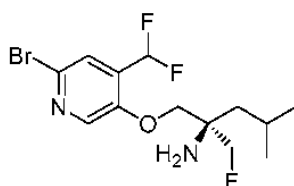
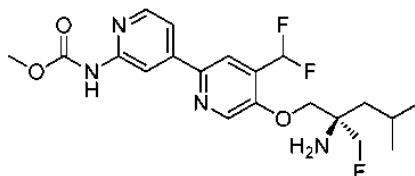
Parte B: (5-((2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentil)oxi)-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo

Preparado como se ha descrito previamente para el Ejemplo 179 para proporcionar el producto del título (4,0 mg, 17 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 4,45 - 4,23 (m, 2H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,90 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 1,40 (cd, J = 13,9, 5,7 Hz, 2H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 427,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₆F₃N₄O₃, 427,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,67 min.

25

Ejemplo 182

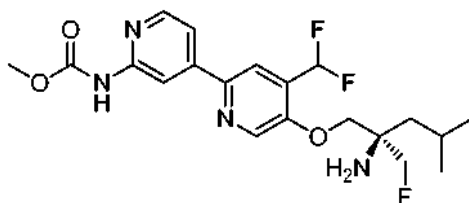
(5-((2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentil)oxi)-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (R)-metilo



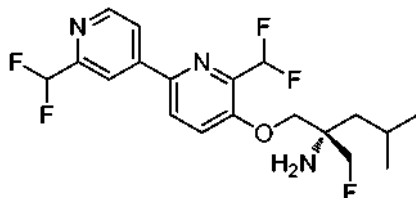
30

Parte A: (R)-1-((6-bromo-4-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina

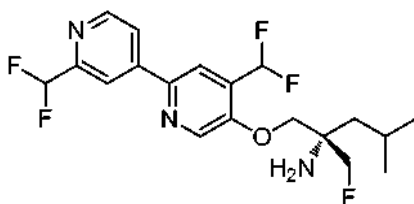
Preparado como se ha descrito previamente en el Ejemplo 19 para proporcionar (R)-1-((6-bromo-4-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina (163 mg, 100 %) en forma de un aceite de color castaño: RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,17 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,80 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 4,35 (ddd, J = 47,5, 36,9, 9,0 Hz, 2H), 4,01 (cd, J = 8,7, 1,7 Hz, 2H), 1,87 (dp, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 4H), 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, Cloroformo-d) δ -119,62, -226,06; CLEM (IEN) m/e 355,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₁₉BrF₃N₂O, 355,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,79 min.

*Parte B: (5-((2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentil)oxi)-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (R)-metilo*

Preparado como se ha descrito previamente para el Ejemplo 179 para proporcionar (5-((2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentil)oxi)-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (R)-metilo (3,4 mg, 13 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 53,9 Hz, 1H), 4,43 - 4,24 (m, 2H), 4,20 - 4,04 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,90 (dt, J = 12,6, 6,2 Hz, 1H), 1,40 (cd, J = 14,4, 5,7 Hz, 2H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 427,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₆F₃N₄O₃, 427,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,65 min.

Ejemplo 183*(S)-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina*

Preparado como se ha descrito previamente para el Ejemplo 179 pero durante 3 h para proporcionar (S)-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina (10 mg, 28 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,14 (m, 1H), 7,00 (d, J = 54,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,23 (m, 2H), 4,10-3,96 (m, 2H), 1,90 (dt, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,49 - 1,32 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 404,3 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₃F₅N₃O, 404,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,90 min.

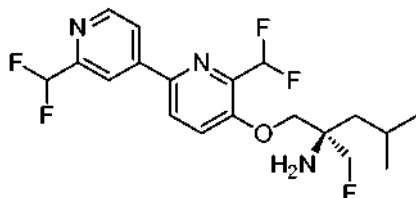
Ejemplo 184*(S)-1-((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina*

Preparado como se ha descrito previamente para el Ejemplo 179 pero durante 3 h para proporcionar (S)-1-((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina (15,1 mg, 45 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 53,8 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 54,9 Hz, 1H), 4,43 - 4,25 (m, 2H), 4,21 - 4,04 (m, 2H), 1,90 (dt, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 404,3 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₃F₅N₃O,

404,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,86$ min.

Ejemplo 185

5 (R)-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina

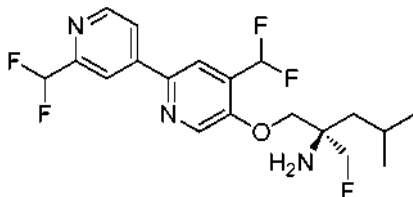


10 Preparado como se ha descrito previamente para el Ejemplo 179 pero durante 3 h para proporcionar (R)-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina (10 mg, 28 %): RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,80 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,40 - 7,15 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 54,9$ Hz, 1H), 4,44 - 4,23 (m, 2H), 4,11 - 3,95 (m, 2H), 1,90 (dt, $J = 12,7, 6,3$ Hz, 1H), 1,49 - 1,32 (m, 2H), 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 404,3 [(M+H) $^+$, calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$, 404,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,87$ min.

15

Ejemplo 186

(R)-1-((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina



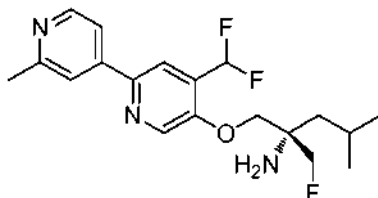
20

25 Preparado como se ha descrito previamente para el Ejemplo 179 para proporcionar (R)-1-((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina (7,7 mg, 16 %): RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,79 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 53,8$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 54,8$ Hz, 1H), 4,45 - 4,24 (m, 2H), 4,21 - 4,03 (m, 2H), 1,90 (p, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,50 - 1,33 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 404,3 [(M+H) $^+$, calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$, 404,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,87$ min.

Ejemplo 187

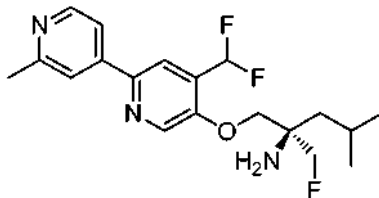
30

(S)-1-((4-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina



35 Preparado como se ha descrito previamente para el Ejemplo 179 para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina (16,8 mg, 50 %): RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 53,9$ Hz, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 2H), 4,18 - 4,03 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,90 (dt, $J = 13,1, 6,5$ Hz, 1H), 1,40 (cd, $J = 14,3, 5,7$ Hz, 2H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 368,3 [(M+H) $^+$, calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, 368,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,39$ min.

40

Ejemplo 188*(R)*-1-((4-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina

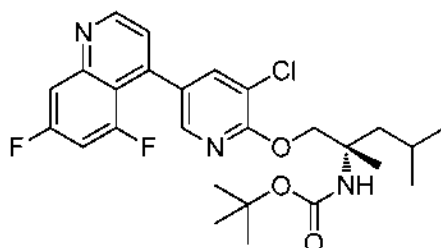
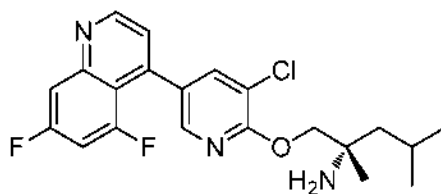
5

Preparado como se ha descrito previamente para el Ejemplo 179 para proporcionar *(R)*-1-((4-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina (20,5 mg, 59 %): RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 53,9 Hz, 1H), 4,44 - 4,24 (m, 2H), 4,18 - 4,02 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,90 (dt, *J* = 12,9, 6,3 Hz, 1H), 1,40 (cd, *J* = 14,2, 5,8 Hz, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 368,3 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₅F₃N₃O, 368,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,47 min.

10

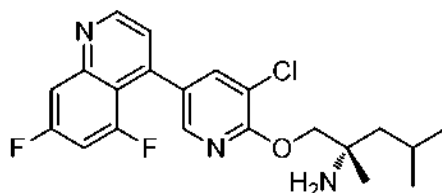
Ejemplo 189

15

(S)-*N*-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida20 *Parte A*: (1-((3-cloro-5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 77. Se obtuvo (1-((3-cloro-5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (33,4 mg, 48 %). CLEM (IEN) *m/e* 506,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₆H₃₁F₂N₃ClO₃, 506,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,48 min.

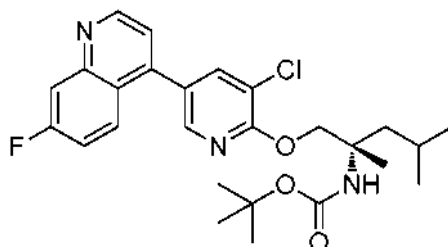
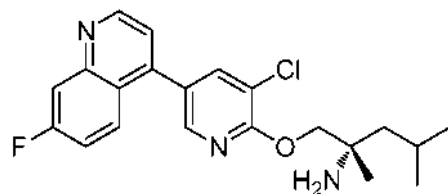
25

*Parte B*: (*S*)-*N*-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida30 La desprotección de TFA se llevó a cabo como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (*S*)-*N*-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida (27 mg, 100 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J* = 12,5, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 3,12 (dt, *J* =

11,9,5,4 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,81 (dc, $J = 13,0, 6,5$ Hz, 1H), 1,33 (ddd, $J = 13,5,8,5,5,0$ Hz, 1H), 1,26 (ddd, $J = 13,5, 8,5, 5,5$ Hz, 1H), 0,92 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 406,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₃F₂N₃Cl₁O₁, 406,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 2,03$ min.

5 Ejemplo 190

(S)-1-((3-cloro-5-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

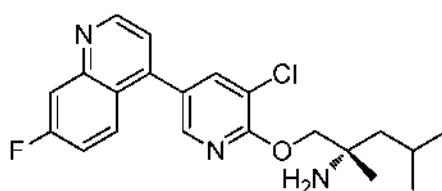


10

Parte A: (1-((3-cloro-5-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

El Intermedio 7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte C. El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (1-((3-cloro-5-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (10,6 mg, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,97 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,91 - 7,80 (m, 3H), 7,37 (ddd, $J = 9,3, 8,0, 2,5$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 1,93 - 1,83 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,02 (m, 6H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -109,18 (s, 1F). CLEM (IEN) m/e 488,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₆H₃₂F₁N₃Cl₁O₃, 488,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 2,39$ min.

20



Parte B: (S)-1-((3-cloro-5-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

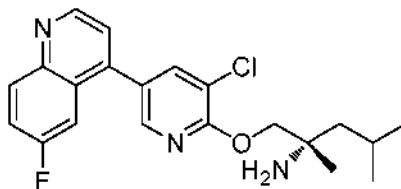
25

La desprotección de TFA se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((3-cloro-5-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (4,4 mg, rendimiento del 50 %). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 - 8,97 (m, 1H), 8,38 - 8,29 (m, 1H), 8,25 - 8,16 (m, 1H), 8,04 - 7,83 (m, 2H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 4,27 - 4,13 (m, 2H), 1,95 - 1,79 (m, 1H), 1,56 - 1,40 (m, 2H), 1,26 - 1,16 (m, 3H), 1,03 - 0,91 (m, 6H). CLEM (IEN) m/e 409,9 [(M+Na)⁺, calc. C₂₁H₂₃F₁N₃Cl₁O₁Na₁, 410,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,85$ min.

30

Ejemplo 191

(S)-1-((3-cloro-5-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



5

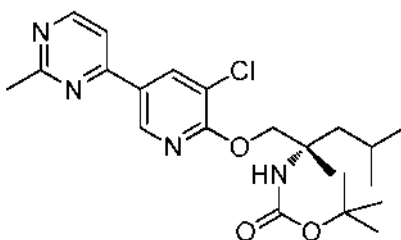
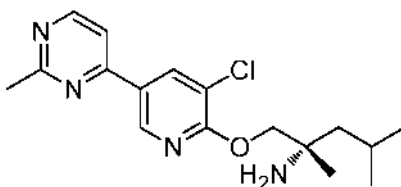
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 191 para proporcionar (S)-1-((3-cloro-5-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (9,4 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 50 % para la etapa final) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 - 8,97 (m, 1H), 8,38 - 8,29 (m, 1H), 8,25 - 8,16 (m, 1H), 8,04 - 7,83 (m, 2H), 7,65 - 7,51 (m, 2H), 4,27 - 4,13 (m, 2H), 1,95 - 1,79 (m, 1H), 1,56 - 1,40 (m, 2H), 1,26 - 1,16 (m, 3H), 1,03 - 0,91 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) *m/e* 388,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₄FN₃ClO, 388,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): *t_R* = 1,82 min.

10

Ejemplo 192

15

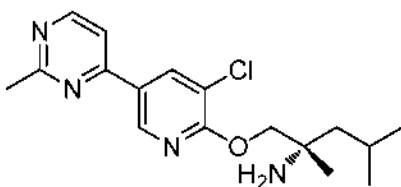
(S)-1-((3-cloro-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



20 **Parte A:** (1-((3-cloro-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

El Intermedio (1-((3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte C. El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. (El producto en bruto se llevó a la siguiente etapa). CLEM (IEN) *m/e* 457,1 [(M+Na)⁺, calc. C₂₃H₃₁N₄ClO₃Na, 457,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,41 min.

25



30 **Parte B:** (S)-1-((3-cloro-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

30

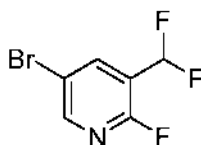
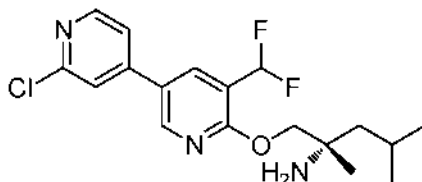
La desprotección de TFA se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 32 para obtener (S)-1-((3-cloro-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina 10,1 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 51 % en dos etapas). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,94 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,85 - 1,78 (m, 1H), 1,42 (dd, *J* = 9,0, 5,3 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,92 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 318,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₇H₂₁N₃ClO, 318,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R*

35

= 1,83 min.

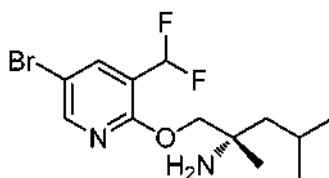
Ejemplo 193

5 (S)-1-((2'-cloro-5-(difluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



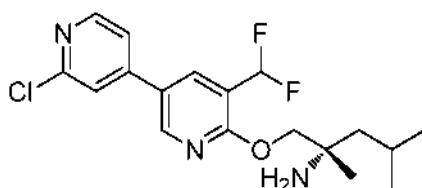
10 Parte A: 5-Bromo-3-(difluorometil)-2-fluoropiridina

A una solución de 5-bromo-2-fluoronicotinaldehído (0,8212 g, 4,03 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) a 0 °C se le añadió DAST (1,064 ml, 8,05 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se calentó a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 3 h. La reacción se vertió en una solución 1 N de NaOH enfriada con hielo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo DCM (2X). Las capas de DCM se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoropiridina en bruto (0,81 g, 3,58 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,43 - 8,38 (m, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 1H), 6,82 (t, J = 52,0 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -74,33 (s a, 1F), -115,87 (s, 2F); CLEM (IEN) m/e 205,9 [(M-F)⁺, calc. C₆H₃BrNF₂, 205,9]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,88 min.



20 Parte B: (S)-1-((5-bromo-3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

25 A (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,3359 g, 2,56 mmol) y 5-bromo-3-(difluorometil)-2-fluoropiridina (0,579 g, 2,56 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se les añadió *terc*-butóxido potásico (3,07 ml, 3,07 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y la solución en bruto se diluyó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó con agua (3X), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con metanol al 0-10 % en CH₂Cl₂) para obtener (S)-1-((5-bromo-3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,63 g, 0,923 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un líquido amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,31 - 8,27 (m, 1H), 7,96 - 7,93 (m, 1H), 6,97 - 6,64 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,98 (m, 6H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -117,61 (s, 2F); CLEM (IEN) m/e 320,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₃H₁₇BrNF₂O, 320,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,99 min.

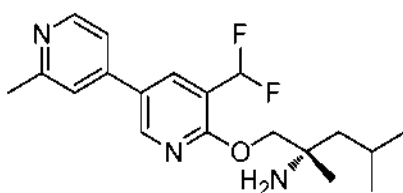


Parte C: (S)-1-((2'-cloro-5-(difluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

Una mezcla de una solución 2 N de carbonato sódico (0,050 ml, 0,099 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) diclorometano (2,022 mg, 2,476 μ mol), 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,018 g, 0,074 mmol) y (S)-1-((5-bromo-3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,0167 g, 0,050 mmol) en dioxano (0,8 ml) (desgasificado) se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se filtró a través de celite y se purificó por HPLC prep de fase inversa. Se obtuvo (S)-1-((2'-cloro-5-(difluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (13,1 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 72 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 55,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,48 - 1,37 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,91 (m, 6H). CLEM (IEN) *m/e* 353,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₈H₂₀N₂ClF₂O, 353,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,96 min.

Ejemplo 194

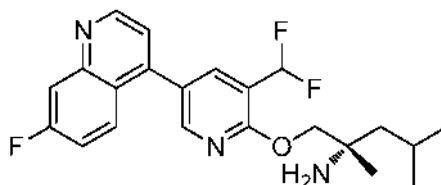
(S)-1-((5-(difluorometil)-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 193 para proporcionar (S)-1-((5-(difluorometil)-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (9,2 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 45 % para la etapa final) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,11 (m, 1H), 4,24 - 4,11 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,44 (cd, *J* = 13,9, 5,5 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) *m/e* 350,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₆F₂N₃O, 350,2]; CL/EM tiempo de retención (método E): *t_R* = 2,62 min.

Ejemplo 195

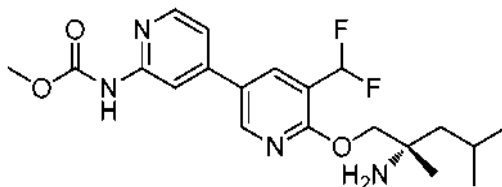
(S)-1-((3-(difluorometil)-5-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

**Parte A: (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

El Intermedio 7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte C. El producto final se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 193 para obtener (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (13,9 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 34 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 - 7,85 (m, 2H), 7,59 (td, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 55,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,94 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 387,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₂₂H₂₂N₂F₃O, 387,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,86 min.

Ejemplo 196

(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(difluorometil)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo



5

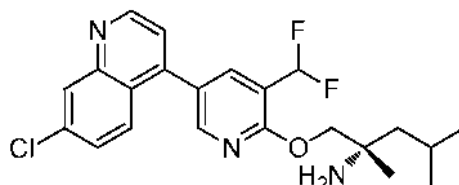
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(difluorometil)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (8,0 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 40 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,56 (s a, 1H), 8,34 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,24 (s a, 1H), 8,13 (s a, 2H), 7,19 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,11 - 6,73 (m, 1H), 4,26 (s a, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,77 (m 1H), 1,50 (s a, 2H), 1,25 (s a, 3H), 1,00 (t, J=7,4 Hz, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 431,1 [(M+Na)⁺, calc. C₂₀H₂₆N₄F₂O₃Na, 431,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,78 min.

10

Ejemplo 197

15

(S)-1-((5-(7-cloroquinolin-4-il)-3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



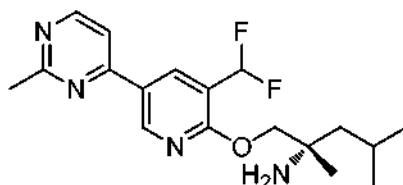
El intermedio (S)-1-((5-(7-cloroquinolin-4-il)-3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte C. El intermedio 4-bromo-7-cloroquinolina se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte B. La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (S)-1-((5-(7-cloroquinolin-4-il)-3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (7,8 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 34 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 2H), 1,83 (dt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 1,49 - 1,38 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,97 - 0,92 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 442,0 [(M+Na)⁺, calc. C₂₂H₂₄ClN₃F₂O₃Na, 442,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,09 min.

25

Ejemplo 198

30

(S)-1-((3-(difluorometil)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



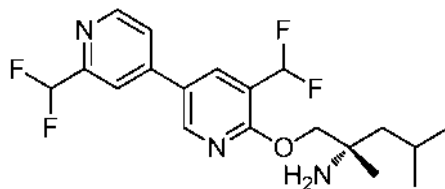
35

El intermedio (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte C. La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (7,7 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 37 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,92 (m, 6H); CLEM (IEN) m/e 334,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₈H₂₂N₃F₂O, 334,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,91 min.

40

Ejemplo 199

(S)-1-((2',5-bis(difluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



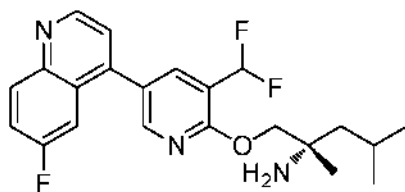
5

El intermedio (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte C. La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (S)-1-((2',5-bis(difluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (9,2 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 39 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) *m/e* 369,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₉H₂₁N₂F₄O, 369,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,91 min.

15

Ejemplo 200

(S)-1-((3-(difluorometil)-5-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



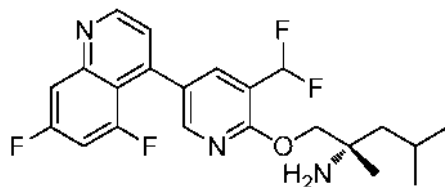
20

El Intermedio 6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte B y C. La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (27,2 mg, 0,067 mmol, rendimiento del 39 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 9,2, 5,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 1H), 7,61 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 10,1, 2,8 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) *m/e* 426,2 [(M+Na)⁺, calc. C₂₂H₂₄N₃F₃ONa, 426,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,93 min.

25

Ejemplo 201

(S)-1-((3-(difluorometil)-5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



35

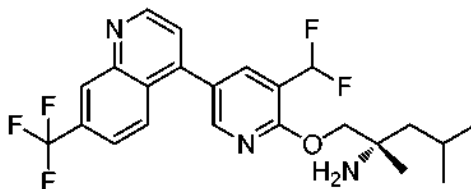
El intermedio de (1-((3-cloro-5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo se preparó en el Ejemplo 189. La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (13,0 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 37 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,51 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 1,81 (dt, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 1,41 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) *m/e* 405,7 [(M-NH₂)⁺, calc. C₂₂H₂₁N₂F₄O, 405,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,02 min.

40

45

Ejemplo 202

(S)-1-((3-(difluorometil)-5-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



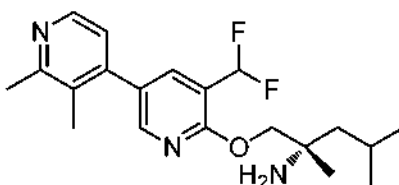
5

El intermedio 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7-(trifluorometil)quinolina se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte C. La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (25,3 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 37 %), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 55,0 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,49 - 1,38 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,95 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 437,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₂₃H₂₂N₂F₅O, 437,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,13 min.

10

Ejemplo 203

(S)-1-((5-(difluorometil)-2',3'-dimetil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



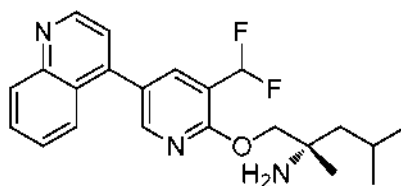
20

El intermedio 2,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte C. La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (S)-1-((5-(difluorometil)-2',3'-dimetil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (20,4 mg, 0,056 mmol, rendimiento del 26 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (d, J=4,0 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,38 - 7,11 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,52 (s a, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,42 (dd, J = 10,5, 5,3 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,93 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 347,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₂₀H₂₅N₂F₂O, 347,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,48 min.

25

Ejemplo 204

(S)-1-((3-(difluorometil)-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



30

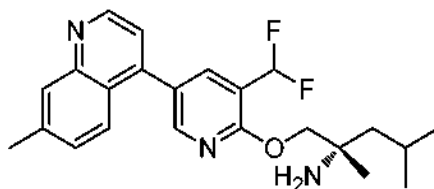
La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (17,4 mg, 0,045 mmol rendimiento del 66 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,34 (s a, 2H), 8,21 (s a, 1H), 8,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,63 - 7,40 (m, 1H), 4,64-4,39 (m, 2H), 1,89 - 1,73 (m, 2H), 1,65 (dd, J = 13,7, 4,6 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 386,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₆N₃F₂O, 386,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,68 min.

35

40

Ejemplo 205

(S)-1-((3-(difluorometil)-5-(7-metilquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



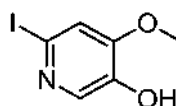
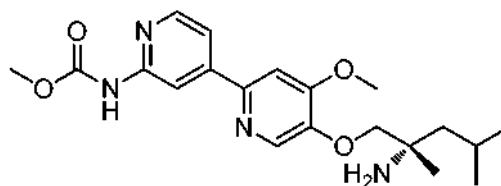
5

Una mezcla de una solución 2 N de carbonato sódico (0,146 ml, 0,291 mmol), (S)-1-((5-(7-cloroquinolin-4-il)-3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,0611 g, 0,146 mmol) (Ejemplo 197), 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,018 g, 0,146 mmol) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) diclorometano (5,94 mg, 7,28 μ mol) en dioxano (1 ml) (desgasificado) se calentó a 110 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua tres veces. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por HPLC prep de fase inversa para proporcionar (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(7-metilquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (1,1 mg, 2,5 mol, rendimiento del 2 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,93 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 2H), 7,32 (t, $J = 55,0$ Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,95 (m, 6H). (La supresión de agua por RMN también suprimió la señal del éter OCH_2); CLEM (IEN) m/e 400,2 [(M+H) $^+$], calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{F}_2\text{O}$, 400,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,72$ min.

20

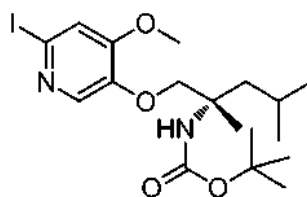
Ejemplo 206

(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metoxi-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo

25 *Parte A: 6-Yodo-4-metoxipiridin-3-ol*

Se añadió n-BuLi (0,319 ml, 0,797 mmol) a la solución de THF (4 ml) de dietilcarbamato de 2,6-diyodo-4-metoxipiridin-3-ilo (0,316 g, 0,664 mmol) (Ref: J.Org. Chem. 2002, 67, 3272-3276) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 20 min, la reacción se detuvo mediante la adición de NH_4Cl (sat.). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 min. Los productos se retiraron a presión reducida y el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-25 % en hexanos) para dar 6-yodo-4-metoxipiridin-3-ol (0,033 g, 0,131 mmol, rendimiento del 20 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,95 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), un protón intercambiable no observado; CLEM (IEN) m/e 251,9 [(M+H) $^+$], calc. $\text{C}_6\text{H}_7\text{INO}_2$, 252,0]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 0,85$ min.

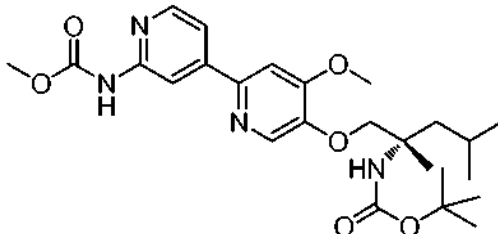
35



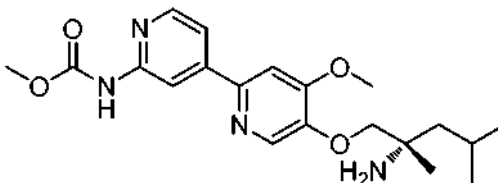
Parte B: (1-((6-yodo-4-metoxipiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Preparación como se ha descrito en el Ejemplo 53, Parte A. El material en bruto se llevó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 465,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₃₀N₂O₄, 465,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,24 min.

5

**Parte C: (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metoxi-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo protegido con Boc**

- 10 La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metoxi-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo protegido con Boc (2,3 mg, 4,71 μmol, rendimiento del 22 % durante dos etapas). CLEM (IEN) *m/e* 489,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₅H₃₇N₄O₆, 489,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,14 min.



15

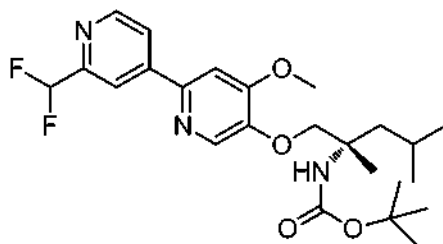
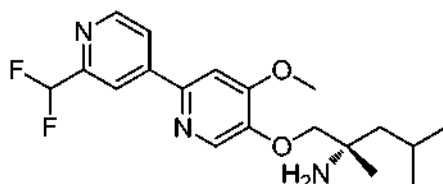
Parte D: (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metoxi-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo

- 20 La desprotección de TFA se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metoxi-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (1,2 mg, 3,09 μmol, rendimiento del 66 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,39 (dd, *J* = 9,0, 5,7 Hz, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,93 (m, 6H), un protón intercambiable no observado. CLEM (IEN) *m/e* 389,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₉N₄O₄, 389,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,56 min.

25

Ejemplo 207

(S)-1-((2'-(difluorometil)-4-metoxi-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

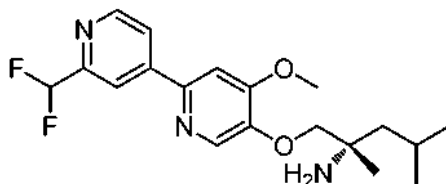


30

Parte A: (1-((2'-(difluorometil)-4-metoxi-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193 para proporcionar (1-((2'-(difluorometil)-4-

metoxi-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (12,9 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 13 %). CLEM (IEN) *m/e* 466,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₄F₂N₃O₄, 466,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,65 min.



5

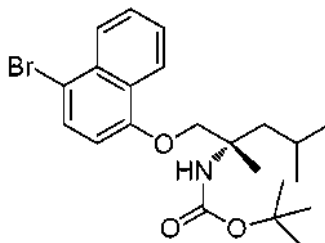
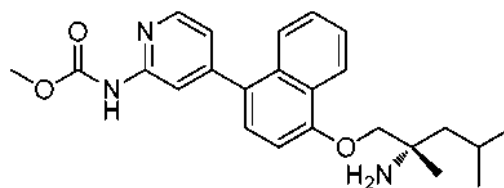
Parte B: (*S*)-1-((2'-(difluorometil)-4-metoxi-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

La desprotección de TFA se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (*S*)-1-((2'-(difluorometil)-4-metoxi-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (5,0 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 53 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,26 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,03 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,56 - 1,42 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 0,94 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados. CLEM (IEN) *m/e* 366,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₆F₂N₃O₂, 366,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,70 min.

15

Ejemplo 208

(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)naftalen-1-il)piridin-2-il)carbamato de (*S*)-metilo

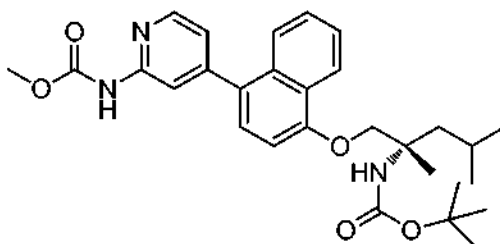


20

Parte A: (1-((4-bromonaftalen-1-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

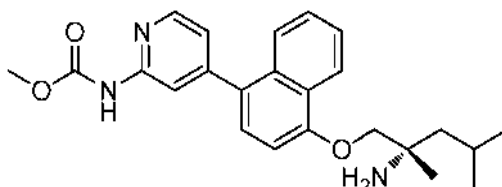
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 53, Parte A. Se obtuvo (1-((4-bromonaftalen-1-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (37 mg, 0,085 mmol, rendimiento del 19 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,29 (dd, *J* = 7,8, 0,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,35 (m, 3H), 6,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 1,86 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,69 (dd, *J* = 13,9, 5,1 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,42 - 1,38 (m, 9H), 1,01 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 458,1, 460,1 patrón Br [(M+Na)⁺, calc. C₂₂H₃₀BrNNaO₃, 458,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,60 min.

30



Parte B: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)naftalen-1-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo protegido con Boc

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)naftalen-1-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo protegido con Boc (12,0 mg, 0,024 mmol, rendimiento del 69 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,37 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,73 (s a, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 1,03 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados. CLEM (IEN) m/e 508,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₉H₃₈N₃O₅, 508,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,30 min.

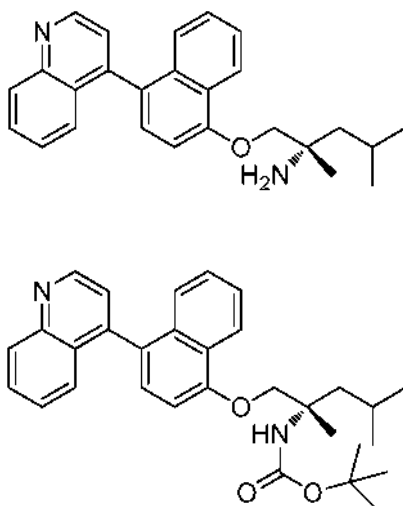


Parte C: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)naftalen-1-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

La desprotección de TFA se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)naftalen-1-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (9,2 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 95 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,86 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,54 (dd, J = 9,7, 5,7 Hz, 2H), 1,25 (s, 3H), 0,94 (m, 6H), tres protones intercambiables no observados. CLEM (IEN) m/e 408,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₀N₃O₃, 408,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,78 min.

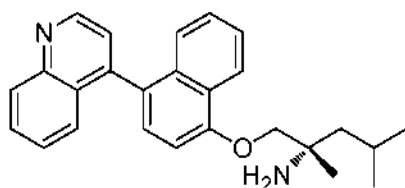
Ejemplo 209

(S)-2,4-dimetil-1-((4-(quinolin-4-il)naftalen-1-il)oxi)pentan-2-amina



Parte A: (2,4-dimetil-1-((4-(quinolin-4-il)naftalen-1-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

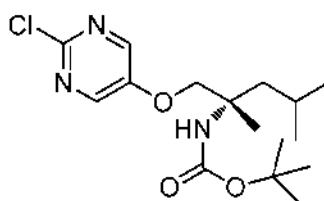
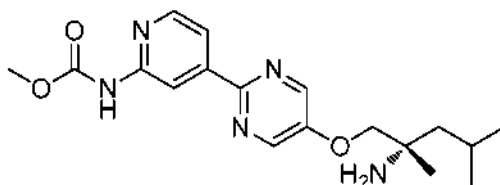
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (2,4-dimetil-1-((4-(quinolin-4-il)naftalen-1-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (8,0 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 40 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9,03 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (ddd, J = 8,4, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 2H), 7,43 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 4H), 6,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 8,4, 4,6 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,08 - 1,03 (m, 6H), un protón intercambiable no observado; CLEM (IEN) m/e 485,2 [(M+H)⁺, calc. C₃₁H₃₇N₂O₃, 485,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,26 min.



Parte B: (S)-2,4-dimetil-1-((4-(quinolin-4-il)naftalen-1-il)oxi)pentan-2-amina La desprotección de TFA se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-2,4-dimetil-1-((4-(quinolin-4-il)naftalen-1-il)oxi)pentan-2-amina (6,3 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 98 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,65 - 1,50 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,01 - 0,94 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 385,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₆H₂₉N₂O, 385,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,70 min.

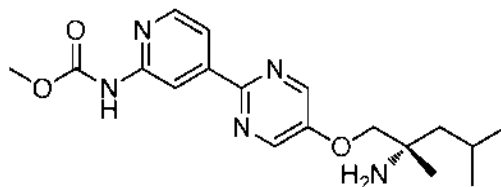
Ejemplo 210

(4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)pirimidin-2-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



Parte A: (1-((2-cloropirimidin-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 53, Parte A. Se obtuvo (1-((2-cloropirimidin-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (25,0 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 49 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,32 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,93 - 1,74 (m, 2H), 1,44 (dd, J = 13,9, 4,9 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,36 (s, 3H), 0,99 (dd, J = 6,5, 4,5 Hz, 6H).



Parte B: (4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)pirimidin-2-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

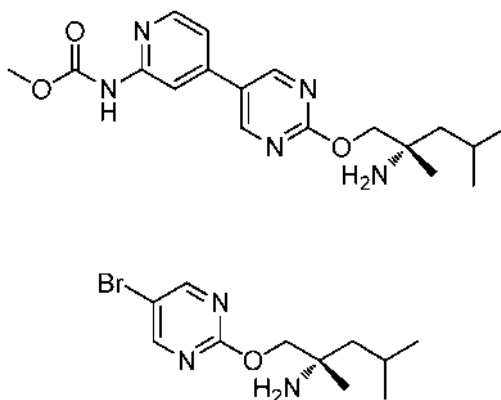
Una mezcla de una solución 2 N de carbonato sódico (0,073 ml, 0,145 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) diclorometano (2,97 mg, 3,64 μmol), (1-((2-cloropirimidin-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo y ácido (2-((metoxicarbonil)amino)piridin-4-il)borónico (0,025 g, 0,128 mmol) en dioxano (1 ml) (desgasificado) se calentó a 120 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua tres veces. La capa de acetato de etilo se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se diluyó con DCM (3 ml) y se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por HPLC prep de fase inversa. Se obtuvo (4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)pirimidin-2-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (1,9 mg, 5,07 mol, rendimiento del 7 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,39 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,46 - 1,36 (m,

2H), 1,15 (s, 3H), 0,94 (m, 6H), tres protones intercambiables no observados. CLEM (IEN) m/e 360,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₂₆N₅O₃, 360,4]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,55 min.

Ejemplo 211

5

(4-(2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)pirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo



10 *Parte A: (S)-1-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina*

Se añadió *tert*-butóxido potásico (0,242 ml, 0,242 mmol) a una solución de (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,0265 g, 0,202 mmol) en THF (0,8 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 min, se añadió 5-bromo-2-cloropirimidina (0,047 g, 0,242 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se detuvo añadiendo agua. Los productos volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con metanol en DCM del 0 al 10 %). Se obtuvo (S)-1-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,014 g, 0,050 mmol, rendimiento del 25 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,53 (s, 2H), 4,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 2H), 1,48 (dd, *J* = 5,6, 3,9 Hz, 2H), 1,22 (s, 3H), 0,98 (m, 6H). CLEM (IEN) m/e 310,1 [(M+Na)⁺, calc. C₁₁H₁₈BrN₃O₂, 310,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,67 min.

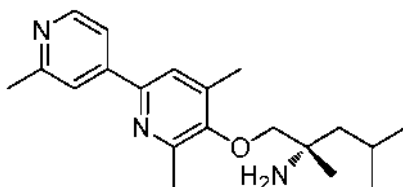
25

Parte B: (4-(2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)pirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (4-(2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)pirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (8,4 mg, 0,023 mmol, rendimiento del 47 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,60 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 5,3, 0,5 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,11 (dd, *J* = 5,4, 1,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,84 - 3,69 (m, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,56 (dd, *J* = 14,3, 5,0 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 359,9 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₂₆N₅O₃, 360,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,76 min.

Ejemplo 212

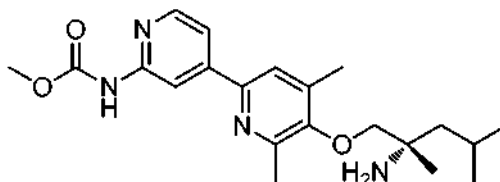
(S)-2,4-dimetil-1-((2',4,6-trimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina



La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (S)-2,4-dimetil-1-((2',4,6-trimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina (10,3 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 57 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,57 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,08 (s a, 2H); 1,88 (tt, J = 12,7, 6,4 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,8 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 328,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₃₀N₃O, 328,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,44 min.

Ejemplo 213

- 10 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo

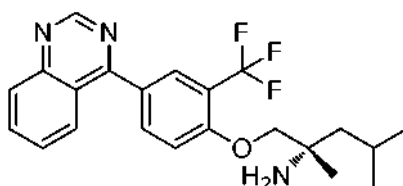


- 15 La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (S)-5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (8,0 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 38 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,52 (s a, 2H), 8,33 - 8,17 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 - 3,52 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,56 (s a, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,88 (dquin, J = 12,1, 6,4 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H); CLEM (IEN) m/e 387,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₃₁N₄O₃, 387,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,54 min.

20

Ejemplo 214

- (S)-2,4-dimetil-1-(4-(quinazolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina

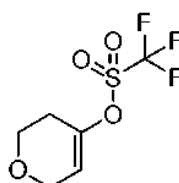
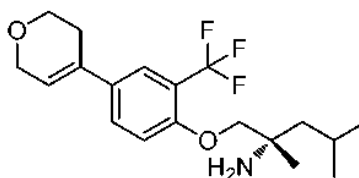


25

- 30 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 19. Se obtuvo (S)-2,4-dimetil-1-(4-(quinazolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina (8,5 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 19 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,34 (s, 1H), 8,17 - 8,03 (m, 5H), 7,79 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,97 - 0,89 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 404,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404,4]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,01 min.

Ejemplo 215

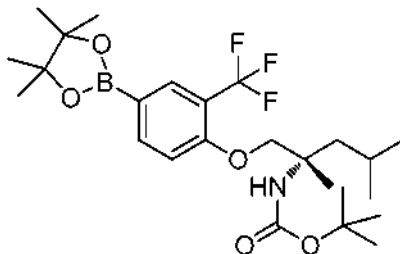
- 35 (S)-1-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Parte A: trifluorometanosulfonato de 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo

Se añadió KHMDS (6,66 ml, 3,33 mmol) a la solución de THF (7 ml) de dihidro-2*H*-piran-4(3*H*)-ona (0,2224 g, 2,221 mmol) y 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida (0,952 g, 2,67 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua (3X). La capa de éter dietílico se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El material en bruto se llevó sin purificación adicional.

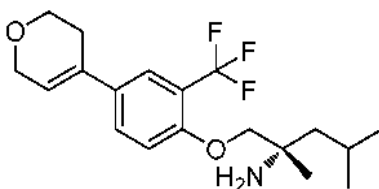
5



Parte B: (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

10

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte C. El material en bruto se llevó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 523,2 [(M+Na)⁺, calc. C₂₅H₃₉BF₃NO₅Na, 524,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,61 min.



15

Parte C: (S)-1-(4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

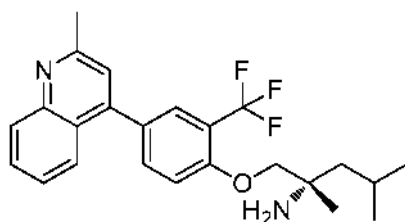
Una mezcla de una solución 2 N de carbonato sódico (0,106 ml, 0,212 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) diclorometano (6,06 mg, 7,42 μmol), trifluorometanosulfonato de 3,6-dihidro-2*H*-piran-4-ilo (98 mg, 0,424 mmol) y (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (53,1 mg, 0,106 mmol) en dioxano (2 ml) (desgasificado) se calentó a 120 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua tres veces. La capa de acetato de etilo se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (3 ml) y TFA (2 ml, 26,0 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar (S)-1-(4-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (2,7 mg, 0,213 mmol, rendimiento del 7 % durante tres etapas). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,24 (m, 1H), 4,21 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 3,83 - 3,79 (m, 4H), 2,42 (s, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 1H), 1,42 - 1,37 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,89 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) *m/e* 358,3 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₇F₃NO₂, 358,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,99 min.

30

Ejemplo 216

(S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina

35



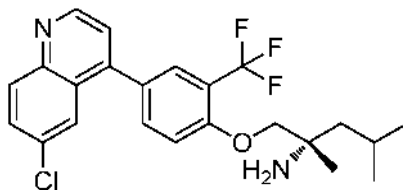
Una mezcla de una solución 2 N de carbonato sódico (0,157 ml, 0,314 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II) diclorometano (8,97 mg, 10,99 μmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,079 g, 0,157 mmol) (preparado en el Ejemplo 215, Parte B) y 4-cloro-2-metilquinolina (0,05 ml, 0,248 mmol) en dioxano (1 ml) (desgasificado) se calentó a 120 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua tres veces. La capa de acetato de etilo se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (3 ml) y se añadió

40

TFA (2 ml, 26,0 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el material se purificó por HPLC de fase inversa/EM para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina (14,8 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 22 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 4H), 7,55 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 3,94 - 3,87 (m, 2H), 3,47 (s a, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,95 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 417,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₂₈F₃N₂O, 417,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,26 min.

Ejemplo 217

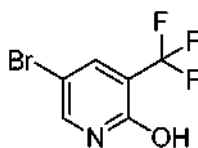
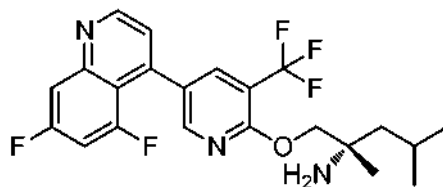
(S)-1-(4-(6-cloroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



La preparación fue como se ha descrito en el Ejemplo 19. El intermedio 6-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte B y Parte C. Se obtuvo (S)-1-(4-(6-cloroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (3,9 mg, 8,66 μmol, rendimiento del 7 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 2H), 1,83 (dt, *J* = 12,7, 6,1 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 419,9 [(M-NH₂)⁺, calc. C₂₃H₂₂ClF₃NO, 420,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,07 min.

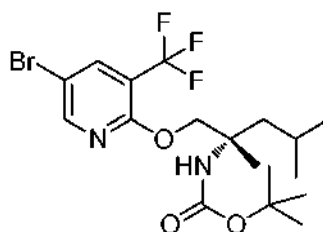
Ejemplo 218

(S)-1-((5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Parte A: 5-Bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol

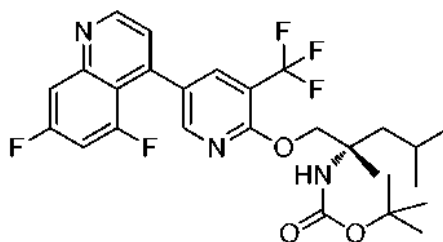
Se añadió en porciones NBS (2,334 g, 13,11 mmol) a una solución de 3-(trifluorometil)piridin-2-ol (1,6449 g, 10,09 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua tres veces. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol en bruto (2,12 g, 6,57 mmol, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. El material se llevó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 241,8 [(M+H)⁺, calc. C₆H₄BrF₃NO, 241,9]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,57 min.



Parte B: (1-((5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 5 Una mezcla de carbonato potásico (0,113 g, 0,814 mmol), 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,1593 g, 0,543 mmol) y 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (0,197 g, 0,814 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua tres veces. La capa de acetato de etilo se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo en hexano del 0 al 10 %) para dar (1-((5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,059 g, 0,111 mmol, rendimiento del 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,59-4,52 (m, 2H), 4,39 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,37 (s, 3H), 0,97 (m, 6H); RMN ¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d) δ -64,11 (s, 3F). CLEM (IEN) m/e 476,9 [(M+Na)⁺, calc. C₁₈H₂₆BrF₃N₂O₃Na, 477,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,54 min.

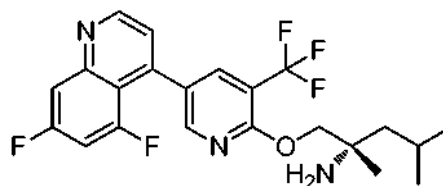
15



Parte C: (1-((5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

20

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (1-((5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (26,0 mg, 0,048 mmol, rendimiento del 80 %). CLEM (IEN) m/e 540,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₇H₃₁F₅N₃O₃, 540,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,53 min.



25

Parte D: (S)-1-((5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina

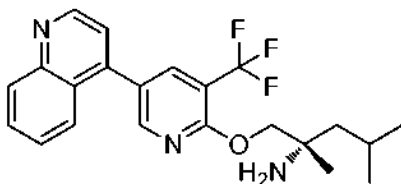
30

La desprotección de TFA se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina (12,5 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 56 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,34 (s, 1H), 8,17 - 8,03 (m, 5H), 7,79 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,43 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,97 - 0,89 (m, 6H). CLEM (IEN) m/e 440,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₃F₅N₃O, 440,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,04 min.

35

Ejemplo 219

(S)-2,4-dimetil-1-((5-(quinolin-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina



5

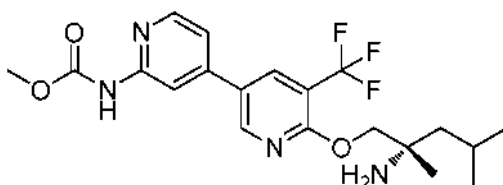
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 218. Se obtuvo (S)-2,4-dimetil-1-((5-(quinolin-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina (6,1 mg, 0,015 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,66 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 2H), 1,84 (dt, J = 12,7, 6,1 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,94 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 404,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404,4]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,77 min.

10

Ejemplo 220

15

(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo



20

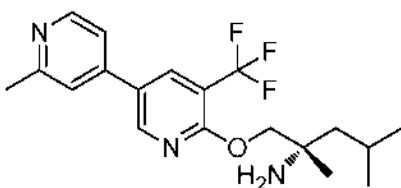
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 218. Se obtuvo (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (N)-metilo (13,8 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,35 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,38 - 8,32 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,17 (c, J = 10,3 Hz, 2H), 3,38 (s a, 3H), 1,85 - 1,74 (m, 1H), 1,38 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,91 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 427,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₀H₂₆F₃N₄O₃, 427,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,84 min.

25

Ejemplo 221

30

(S)-2,4-dimetil-1-((2'-metil-5-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)pentan-2-amina



Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 218. Se obtuvo (S)-2,4-dimetil-1-((2'-metil-5-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)pentan-2-amina (4,6 mg, 0,012 mmol, rendimiento del 68 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,87 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,16 (c, J = 10,1 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,37 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,91 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 368,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₅F₃N₃O, 368,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,57 min.

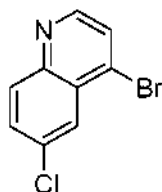
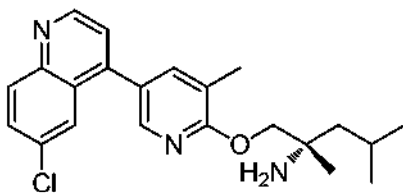
35

40

Ejemplo 222

(S)-1-((5-(6-cloroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

5

*Parte A: 4-Bromo-6-cloroquinolina*

10

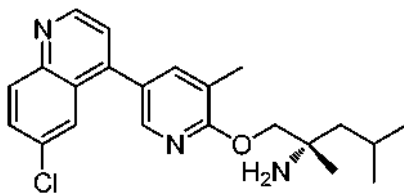
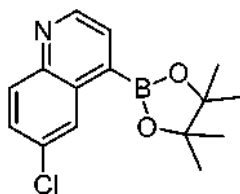
Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte B. Se obtuvo 4-Bromo-6-cloroquinolina (0,322 g, 1,33 mmol, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,68 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H). CLEM (IEN) *m/e* 243,7 [(M+H)⁺, calc. C₉H₅BrNCl, 243,5]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,07 min.

15

Parte B: 7-Cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte C. Se llevó sin purificación adicional. CLEM (IEN) *m/e* 207,9 [(M-NH₂)⁺, calc. C₉H₇BNClO₂, 207,0]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,21 min.

20

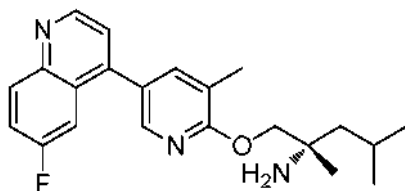
*Parte C: (S)-1-((5-(6-cloroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina*

El intermedio (S)-1-((5-bromo-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina se preparó como en el Ejemplo 52, Parte A. La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (S)-1-((5-(6-cloroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (56,7 mg, 0,143 mmol, rendimiento del 26 % en dos etapas). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,94 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,54 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,64 - 4,42 (m, 2H), 1,93 - 1,75 (m, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) *m/e* 366,9 [(M-NH₂)⁺, calc. C₂₂H₂₄N₂ClO, 367,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,88 min.

35

Ejemplo 223

(S)-1-((5-(6-fluoroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



5

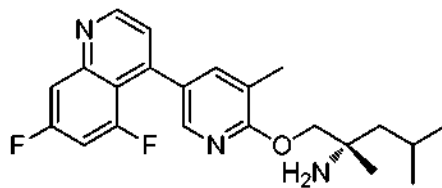
El intermedio (S)-1-((5-bromo-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 52, Parte A. El borolato correspondiente se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte C. La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (S)-1-((5-(6-fluoroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (9,7 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 14 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,92 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 8,31 - 8,16 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,93 - 1,78 (m, 1H), 1,63 - 1,49 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) *m/e* 368,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₇N₃FO, 368,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,78 min.

10

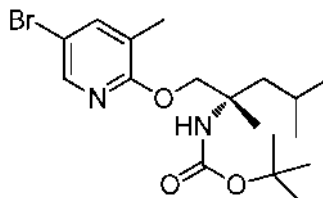
15

Ejemplo 224

(S)-1-((5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

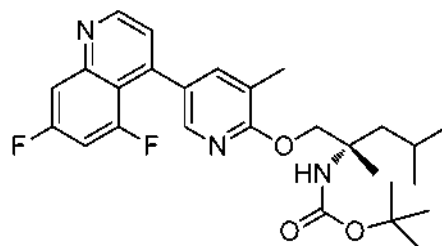


20

*Parte A: (1-((5-bromo-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

25

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 53, Parte A. Se obtuvo (S)-1-((5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (3,06 g, 7,32 mmol, rendimiento del 86 %). CLEM (IEN) *m/e* 422,9 [(M+Na)⁺, calc. C₁₈H₂₉BrN₂O₃Na, 423,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,48 min.

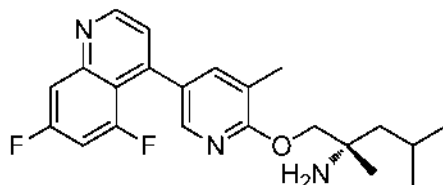


30

Parte B: (1-((5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

35

La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (1-((5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (43,8 mg, 0,090 mmol, rendimiento del 59 %). CLEM (IEN) *m/e* 486,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₇H₃₄N₃F₂O₃, 486,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,44 min.



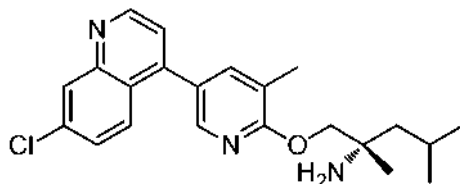
Parte C: (S)-1-((5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- 5 La desprotección de TFA se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (33,9 mg, 0,088 mmol, rendimiento del 98 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 1H), 7,45 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,45 - 4,31 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,66 (dd, J = 14,1, 5,3 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 386,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₆N₃F₂O, 386,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,84 min.

Ejemplo 225

(S)-1-((5-(7-cloroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

15



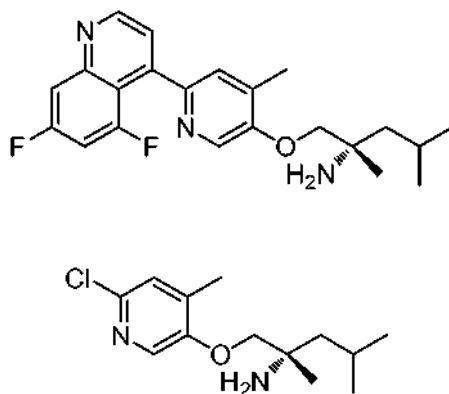
- 20 El intermedio (S)-1-((5-bromo-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 52, Parte A. El borolato correspondiente se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte C. La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (S)-1-((5-(7-cloroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (22,5 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 51 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,95 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 384,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₇N₃ClO, 384,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,98 min.

25

Ejemplo 226

(S)-1-((6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

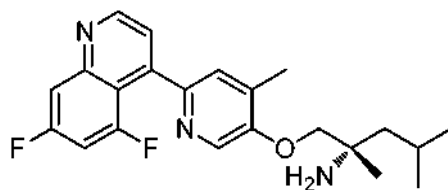
30



- 35 Parte A: (S)-1-((6-cloro-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- Una mezcla de TFA (0,4 ml, 5,19 mmol) y (1-((6-cloro-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,064 g, 0,179 mmol, 0,179 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La CLEM mostró la conversión completa a (S)-1-((6-cloro-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina. El disolvente se retiró al vacío y el material se usó sin purificación adicional. CLEM (IEN) m/e 257,1 [(M+H)⁺, calc. C₁₃H₂₂ClN₂O, 257,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,64 min.

40



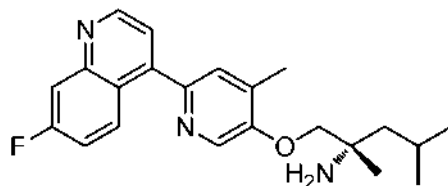
Parte B: (S)-1-((6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- 5 El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (S)-1-((6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (12,2 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 43 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,48 (dd, J = 13,0, 5,3 Hz, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,95 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 386,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₆F₂N₃O, 386,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,79 min.

Ejemplo 227

(S)-1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

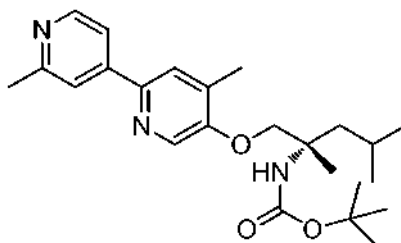
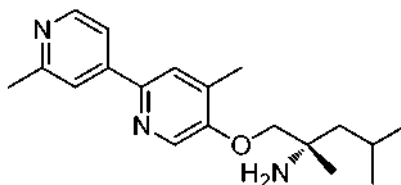
15



- Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 226. Se obtuvo (S)-1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (6,0 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 63 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 9,3, 6,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 10,3, 2,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,63 (s a, 1H), 1,57 - 1,50 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 0,95 (dd, J = 11,7, 6,7 Hz, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 368,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₇FN₃O, 368,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,67 min.

Ejemplo 228

(S)-1-((2',4'-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

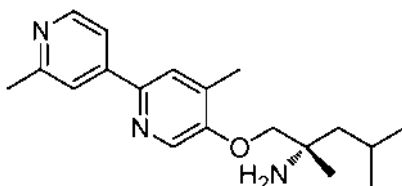


30

Parte A: (1-((2',4'-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación. CLEM (IEN) m/e 414,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₆N₃O₃, 414,3]; CL/EM tiempo de

retención (método B): $t_R = 2,02$ min.

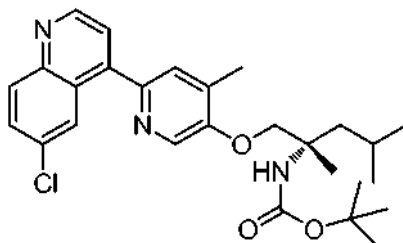
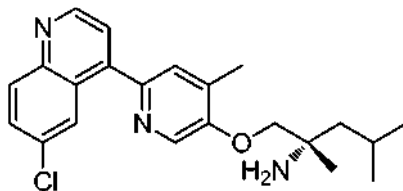


5 **Parte B:** (S)-1-((2',4-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

La desprotección de TFA como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((2',4-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (2,2 mg, 6,95 μ mol, rendimiento del 17 % en dos etapas). RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,50 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,88 (s a, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (s a, 1H), 1,45 - 1,38 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,93 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 314,1 [(M+H) $^+$, calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}$, 314,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,50$ min.

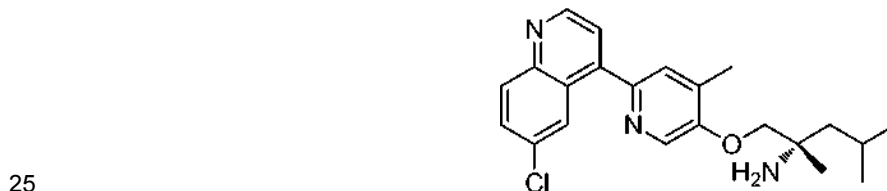
Ejemplo 229

15 (S)-1-((6-(6-cloroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



20 **Parte A:** (1-((6-(6-cloroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación. CLEM (IEN) m/e 483,9 [(M+H) $^+$, calc. $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 484,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 2,24$ min.



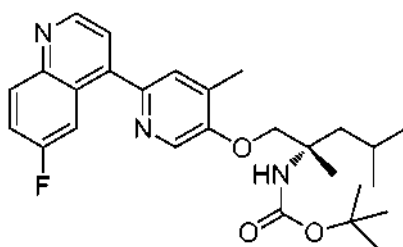
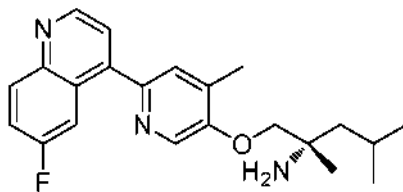
25 **Parte B:** (S)-1-((6-(6-cloroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

La desprotección de TFA como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((6-(6-cloroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (6,8 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 16 % en dos etapas). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,00 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 8,8$, 2,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,84 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 1,45 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,95 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 383,9 [(M+H) $^+$, calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}$, 384,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,81$ min.

35

Ejemplo 230

(S)-1-((6-(6-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

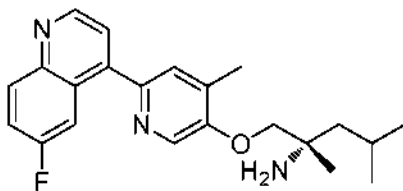


5

Parte A: (1-((6-(6-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (1-((6-(6-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (33,2 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 35 %). CLEM (IEN) *m/e* 468,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₇H₃₅FN₃O₃, 468,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,22 min.

10



15

Parte B: (S)-1-((6-(6-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

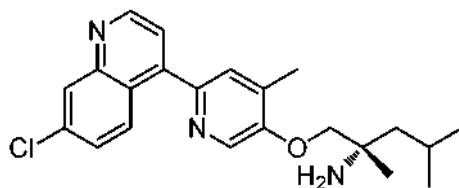
La desprotección de TFA como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((6-(6-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (21,7 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 82 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 9,2, 5,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 11,0, 2,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,69 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 1,56 (dd, *J* = 14,1, 5,3 Hz, 1H), 1,33 (s, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) *m/e* 368,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₇FN₃O, 368,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,67 min.

20

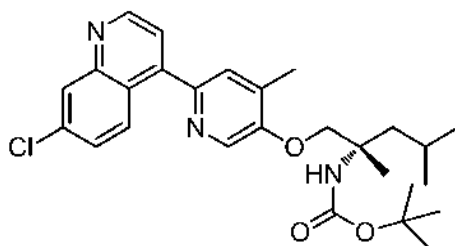
25

Ejemplo 231

(S)-1-((6-(7-cloroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

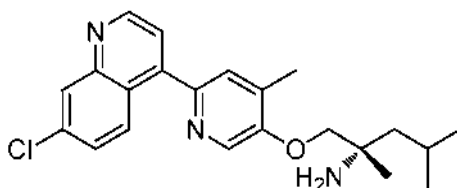


30



Parte A: (1-((6-(7-cloroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 5 El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación. CLEM (IEN) *m/e* 484,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₇H₃₅ClN₃O₃, 484,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,32 min.



10

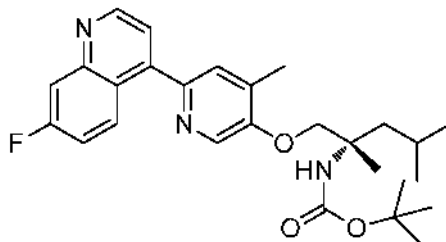
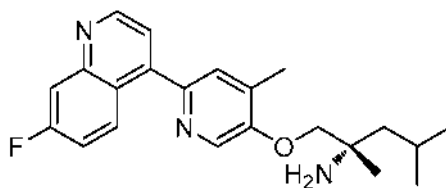
Parte B: (S)-1-((6-(7-cloroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- La desprotección de TFA como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (1-((6-(7-cloroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (15,5 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 34 % en dos etapas). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,18 (dd, *J* = 9,2, 5,5 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 11,0, 2,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,69 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 1,56 (dd, *J* = 14,1, 5,3 Hz, 1H), 1,33 (s, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) *m/e* 384,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₇ClN₃O, 384,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,84 min.

20

Ejemplo 232

(S)-1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

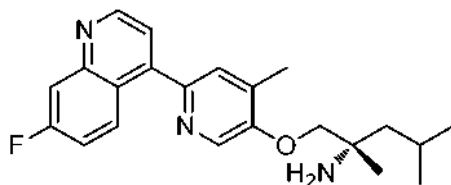


25

Parte A: (1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (56 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 27 %). CLEM (IEN) *m/e* 468,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₇H₃₅FN₃O₃, 468,3]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,24 min.

30



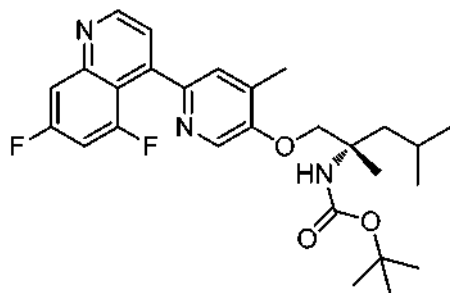
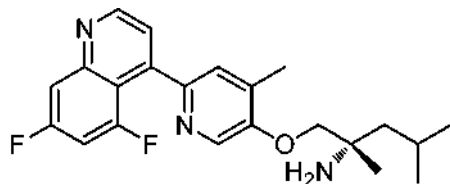
Parte B: (S)-1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- 5 La desprotección de TFA como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (36,4 mg, 0,095 mmol, rendimiento del 89 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 9,3, 6,3 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 10,3, 2,8 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,55 (td, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,86 - 1,78 (m, 1H), 1,63 (s a, 1H), 1,57 - 1,50 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 0,95 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 368,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₇FN₃O, 368,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,67 min.

Ejemplo 233

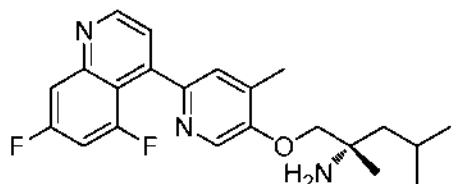
(S)-1-((4-cloro-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

15



Parte A: (1-((4-cloro-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 20 El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (1-((4-cloro-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (50,6 mg, 0,062 mmol, rendimiento del 62 %). CLEM (IEN) m/e 506,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₆H₃₁ClF₂N₃O₃, 506,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,43 min.



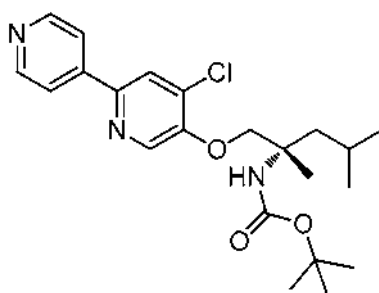
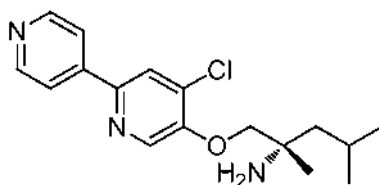
25

Parte B: (S)-1-((4-cloro-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- 30 La desprotección de TFA como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((4-cloro-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (16,2 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 40 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,95 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 406,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₃ClF₂N₃O, 406,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,82 min.

Ejemplo 234

(S)-1-((4-cloro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



5

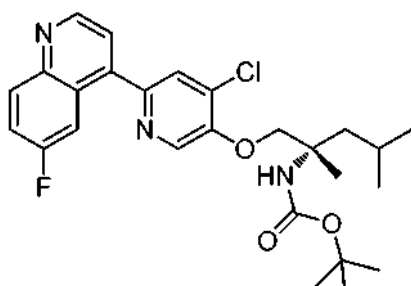
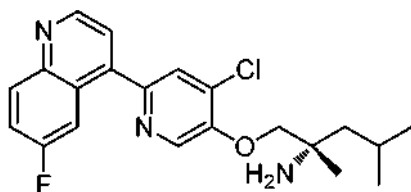
Parte A: (1-((4-cloro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

10 El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (1-((4-cloro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (24,6 mg, 0,059 mmol, rendimiento del 25 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,72 (s a, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,83 (s, 3H), 4,59 (s, 1H), 4,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,95 - 1,80 (m, 2H), 1,56 (dd, J = 13,9, 4,9 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,01 (m, 6H). CLEM (IEN) *m/e* 420,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₃₁ClN₃O₃, 420,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,07 min.



15

20 *Parte B: (S)-1-((4-cloro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina* La desprotección de TFA como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((4-cloro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (7,2 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 96 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,18 (s, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,66 - 1,60 (m, 1H), 1,52 (dd, J = 14,1, 5,3 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 303,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₇H₂₀ClN₂O, 303,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,44 min.

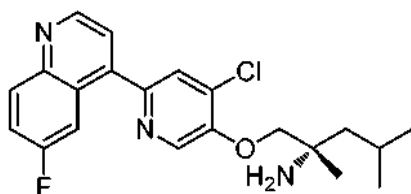
Ejemplo 235**(S)-1-((4-cloro-6-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

5

Parte A: (1-((4-cloro-6-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butil

El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (1-((4-cloro-6-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (62,0 mg, 0,109 mmol, rendimiento del 45 %). CLEM (IEN) *m/e* 488,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₆H₃₂ClFN₃O₃, 488,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,37 min.

10

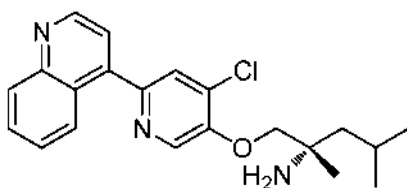


15

Parte B: (S)-1-((4-cloro-6-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

La desprotección de TFA como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((4-cloro-6-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (42,3 mg, 0,109 mmol, rendimiento del 86 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 9,2, 5,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,03 (dd, *J* = 11,0, 2,9 Hz, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 1,86 (dt, *J* = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,60 (dd, *J* = 14,1, 5,7 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 0,97 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) *m/e* 388,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₄ClFN₃O, 388,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,75 min.

20

Ejemplo 236**(S)-1-((4-cloro-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

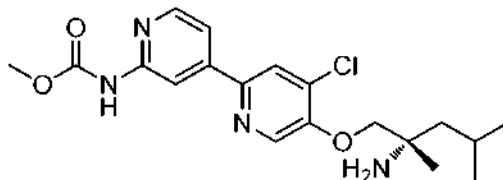
30

Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 233. Se obtuvo (S)-1-((4-cloro-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (2,6 mg, 6,82 mol, rendimiento del 16 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,56

(m, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,86 (dt, $J = 13,0, 6,3$ Hz, 1H), 1,49 (cd, $J = 13,9, 5,5$ Hz, 2H), 1,22 (s, 3H), 0,96 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 370,0 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₅ClN₃O, 370,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,75$ min.

5 Ejemplo 237

(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-cloro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo



10

El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D.

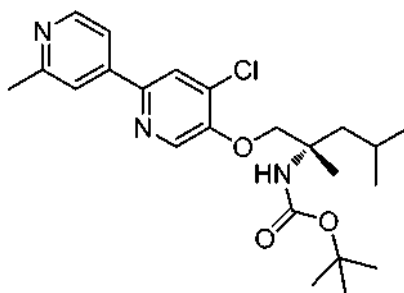
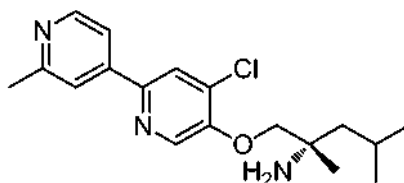
Se obtuvo (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-cloro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (8,1 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 35 %). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,01 - 3,96 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 1,17 - 1,12 (m, 3H), 0,95 - 0,89 (m, 6H), tres protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 393,0 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₆ClN₄O₃, 393,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 1,63$ min.

15

20 Ejemplo 238

20

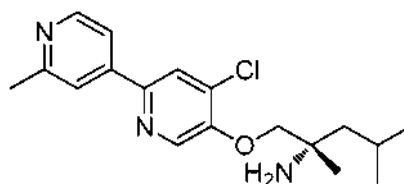
(S)-1-((4-cloro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



25 *Parte A: (1-((4-cloro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (1-((4-cloro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (107,4 mg, 0,247 mmol, rendimiento del 49 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,57 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 5,3, 1,3$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,55 (dd, $J = 13,9, 4,9$ Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,00 (m, 6H), un protón intercambiable no observado; CLEM (IEN) m/e 434,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₃H₃₃ClN₃O₃, 433,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): $t_R = 2,07$ min.

30



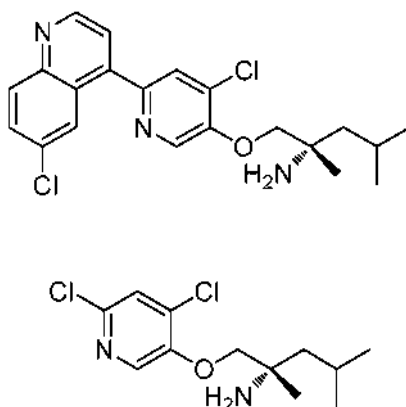
35

Parte B: (S)-1-((4-cloro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

La desprotección de TFA como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((4-cloro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (271,7 mg, 0,806 mmol, rendimiento del 81 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,59 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 5,3, 1,3 Hz, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,83 (dt, J = 12,7, 6,1 Hz, 1H), 1,53 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,04 - 0,96 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 334,3 [(M+H)⁺, calc. C₁₈H₂₅ClN₃O, 334,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,49 min.

10 **Ejemplo 239**

(S)-1-((4-cloro-6-(6-cloroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

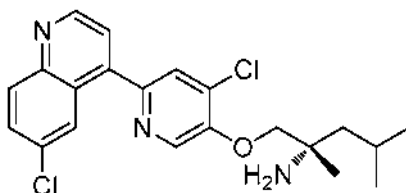


15

Parte A: bis(2,2,2-trifluoroacetato) de (S)-1-((4,6-dicloropiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

Se añadió TFA (2 ml, 26,0 mmol) a una solución de (1-((4,6-dicloropiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,146 g, 0,387 mmol) en DCM (4 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se llevó sin purificación adicional. CLEM (IEN) m/e 259,9 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₂H₁₆Cl₂NO, 260,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,73 min.

20



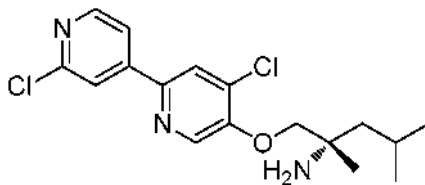
25 **Parte B:** (S)-1-((4-cloro-6-(6-cloroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (S)-1-((4-cloro-6-(6-cloroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (8,4 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 22 % en dos etapas). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J= 4,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 1,89 - 1,80 (m, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,95 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 403,8 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₄Cl₂N₃O, 404,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,91 min.

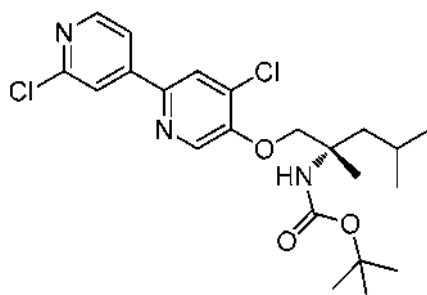
35

Ejemplo 240

(S)-1-((2',4-dicloro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

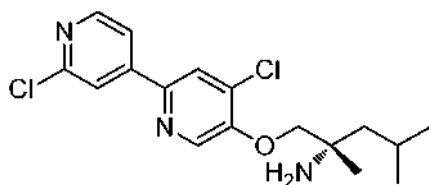


5

*Parte A: (1-((2',4-dicloro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

10

El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (1-((2',4-dicloro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (12,6 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 7 %). CLEM (IEN) *m/e* 476,1 [(M+Na)⁺, calc. C₂₂H₂₉Cl₂N₃O₃Na, 476,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): *t_R* = 2,52 min.



15

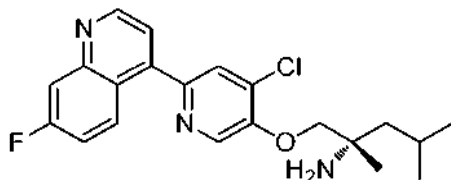
Parte B: (S)-1-((2',4-dicloro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina La desprotección de TFA como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((2',4-dicloro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (4,9 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 1,82 (dquin, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 1,41 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) *m/e* 337,0 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₇H₁₉Cl₂N₂O, 337,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,98 min.

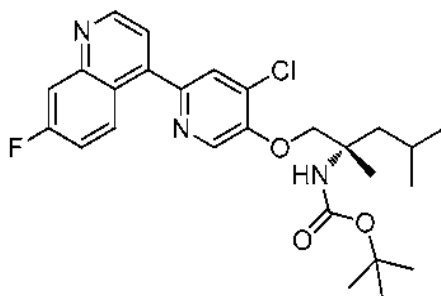
20

Ejemplo 241

25

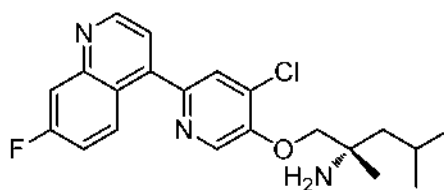
(S)-1-((4-cloro-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina





Parte A: (1-((4-cloro-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butil

- 5 El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (1-((4-cloro-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (30,5 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 20 %). CLEM (IEN) m/e 488,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₆H₃₂ClFN₃O₃, 488,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,37 min.



10

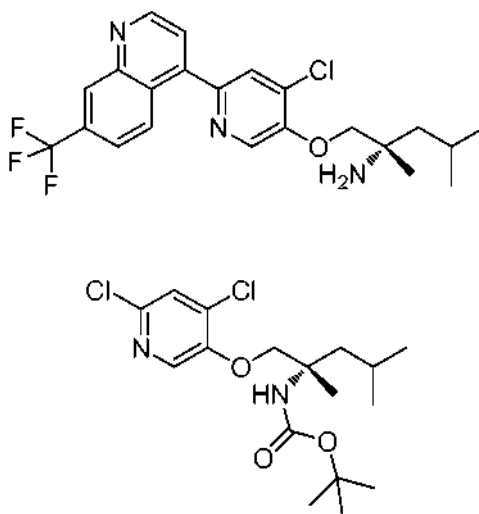
Parte B: (S)-1-((4-cloro-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- 15 La desprotección de TFA como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((4-cloro-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (4,4 mg, 0,011 mmol, rendimiento del 18 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 9,4, 6,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,85 (dt, J = 12,7, 6,5 Hz, 1H), 1,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,96 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 388,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₁H₂₄ClFN₃O, 388,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 1,82 min.

20

Ejemplo 242

(S)-1-((4-cloro-6-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

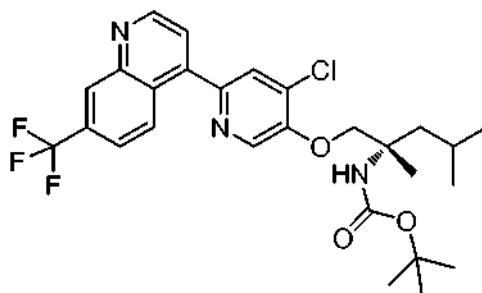


25

Parte A: (1-((4,6-dicloropiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 30 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 53, Parte A. Se obtuvo (1-((4,6-dicloropiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (765,6 mg, 2,03 mmol, rendimiento del 74 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,05 - 8,02 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,30 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,91 - 1,75 (m, 2H),

1,58 - 1,48 (m, 1H), 1,41 - 1,38 (m, 12H), 0,98 (m, 6H). CLEM (IEN) m/e 399,0 [(M+Na)⁺, calc. C₁₇H₂₆Cl₂NaN₂O₃, 399,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,41 min.

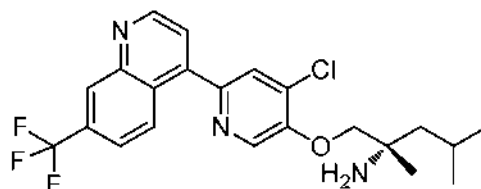


5

Parte B: (1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (26,3 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 33 %). CLEM (IEN) m/e 538,1 [(M+H)⁺, calc. C₂₇H₃₂ClF₃N₃O₃, 538,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): t_R = 2,51 min.

10



15 Parte C: (S)-1-((4-cloro-6-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

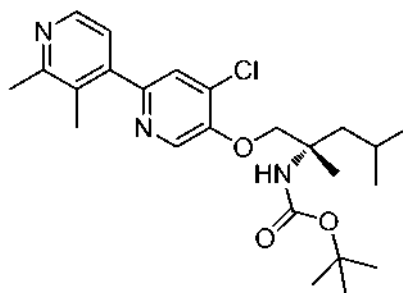
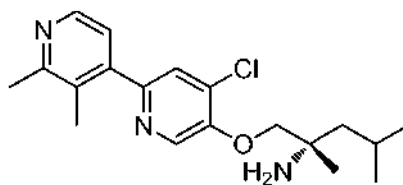
La desprotección de TFA como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((4-cloro-6-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (17,7 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 83 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,14 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,85 (dt, J = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 1,45 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,95 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) m/e 438,3 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₄ClF₃N₃O, 438,1]; CL/EM tiempo de retención (método A): t_R = 1,66 min.

20

Ejemplo 243

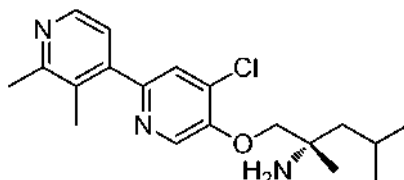
25

(S)-1-((4-cloro-2',3'-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Parte A: (1-((4-cloro-2', 3'-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo (1-((4-cloro-2',3'-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (23 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 7 %). CLEM (IEN) *m/e* 448,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₄H₃₅ClN₃O₃, 448,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,14 min.

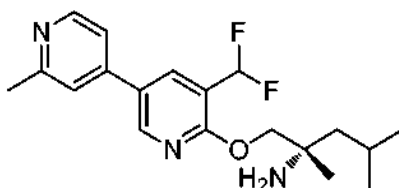


10 Parte B: (S)-1-((4-cloro-2', 3'-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

La desprotección de TFA como se ha descrito en el Ejemplo 32. Se obtuvo (S)-1-((4-cloro-2',3'-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (1,5 mg, 4,14 mol, rendimiento del 8 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,46 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (s a, 1H), 4,08 (s a, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,61 (s a, 1H), 1,43 - 1,25 (m, 2H), 1,15 (s a, 3H), 0,91 - 0,66 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) *m/e* 348,2 [(M+H)⁺, calc. C₁₉H₂₇ClN₃O, 348,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,34 min.

Ejemplo 244

20 (S)-1-((5-(difluorometil)-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

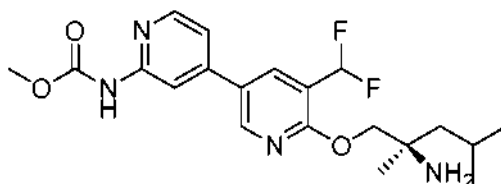


La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (S)-1-((5-(difluorometil)-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (9,8 mg, 0,028 mmol, rendimiento del 49 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 1,44 (cd, *J* = 13,9, 5,5 Hz, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); CLEM (IEN) *m/e* 333,2 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₉H₂₃N₂F₂O, 333,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,46 min.

30

Ejemplo 245

(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(difluorometil)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (R)-metilo

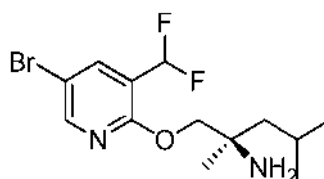
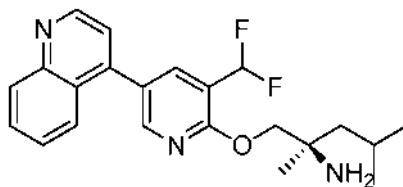


35

El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D.

Se obtuvo (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(difluorometil)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (R)-metilo (13,3 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 54 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,39 - 7,14 (t, *J* = 44,0 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,40 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,92 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 392,2 [(M-NH₂)⁺, calc. C₂₀H₂₄F₂N₃O₃, 392,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,70 min.

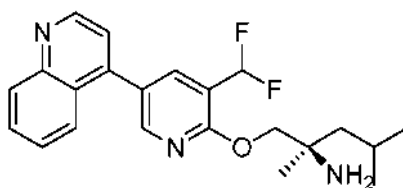
45

Ejemplo 246*(R)*-1-((3-(difluorometil)-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

5

Parte A: (R)-1-((5-bromo-3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

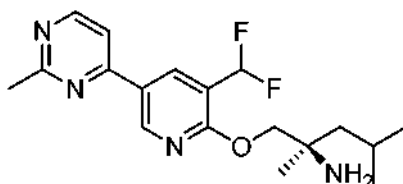
10 Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo *(R)*-1-((5-bromo-3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (275 mg, 0,465 mmol, rendimiento del 55 %). CLEM (IEN) *m/e* 320,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₃H₁₇BrF₂O, 320,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,95 min.

15 *Parte B: (R)*-1-((3-(difluorometil)-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

20 El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo *(R)*-1-((3-(difluorometil)-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (6,3 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 24 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,98 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 2H), 7,87 - 7,80 (m, 2H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,49 - 1,38 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (m, 6H), dos protones intercambiables no observados; CLEM (IEN) *m/e* 386,2 [(M+H)⁺, calc. C₂₂H₂₆F₂N₃O, 386,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,65 min.

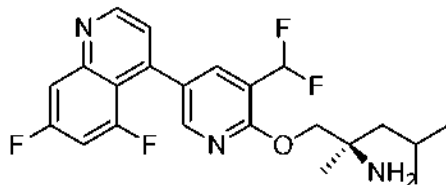
Ejemplo 247

25

(R)-1-((3-(difluorometil)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

30 El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo *(R)*-1-((3-(difluorometil)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (7,7 mg, 0,022 mmol, rendimiento del 37 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,16 (t, *J* = 55,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,41 (dd, *J* = 9,0, 5,7 Hz, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,92 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 334,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₁₈H₂₂F₂N₃O, 334,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,81 min.

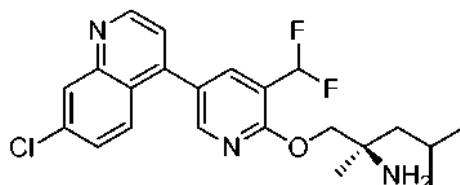
35

Ejemplo 248*(R)*-1-((3-(difluorometil)-5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

5

El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D. Se obtuvo *(R)*-1-((3-(difluorometil)-5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (8,4 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 21 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,61 (ddd, *J* = 12,3, 9,5, 2,4 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,14 (t, *J* = 55,0 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,42 (dd, *J* = 7,9, 5,7 Hz, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,94 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 405,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₂₂H₂₁F₄N₂O, 405,2]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 2,01 min.

10

Ejemplo 249*(R)*-1-((5-(7-cloroquinolin-4-il)-3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

15

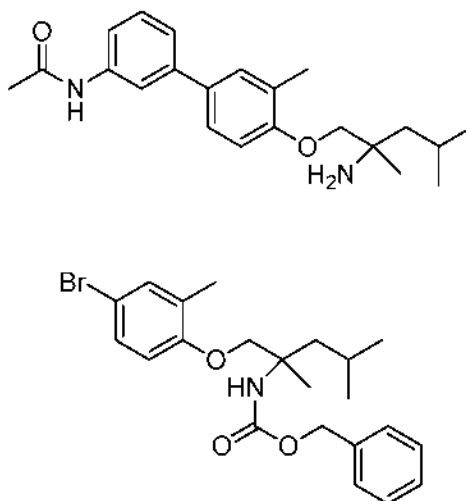
20 El acoplamiento de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 77, Parte D.

Se obtuvo *(R)*-1-((5-(7-cloroquinolin-4-il)-3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (16,9 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 34 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,01 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,16 (t, *J* = 55,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 1,85 - 1,77 (m, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (m, 6H); CLEM (IEN) *m/e* 403,1 [(M-NH₂)⁺, calc. C₂₂H₂₂ClF₂N₂O, 403,1]; CL/EM tiempo de retención (método B): *t_R* = 1,97 min.

25

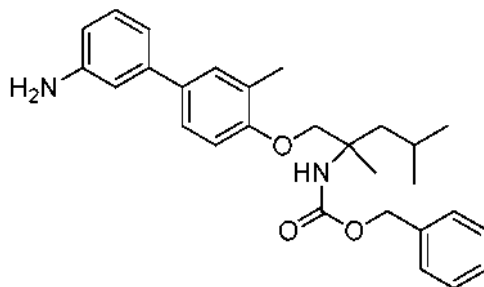
Ejemplo 250 (no de acuerdo con la invención) N-(4'-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida

30



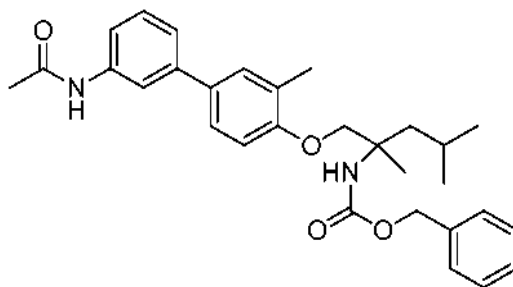
35 **Parte A:** (1-(4-bromo-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo Preparado como se ha descrito en el Ejemplo 29, Parte A. Se obtuvo (1-(4-bromo-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo (33 mg, 0,076 mmol, rendimiento del 27 %). CLEM (IEN) *m/e* 456,1 [(M+Na)⁺, calc. C₂₂H₂₈BrNO₃Na, 456,1]; CL/EM tiempo de

retención (método B): $t_R = 2,55$ min.



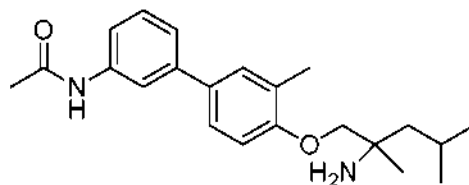
5 *Parte B: (1-((3'-amino-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo*

La reacción de Suzuki se realizó como se ha descrito en el Ejemplo 193. Se obtuvo (1-((3'-amino-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo (21,1 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 62 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,38 - 7,29 (m, 7H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 6,88 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H), 6,65 (ddd, $J = 7,9, 2,3, 0,9$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,73 (s a, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,72 - 1,65 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 0,98 (m, 6H); CLEM (IEN) m/e 447,5 [(M+H) $^+$], calc. $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$, 447,6]; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 2,38$ min.



15 *Parte C: (1-((3'-acetamido-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo*

Se añadió cloruro de acetilo (1 gota) a una solución de (1-((3'-amino-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo (0,0221 g, 0,049 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente antes de la adición de trietilamina (1 gota). La reacción se agitó durante 2 h, se concentró a presión reducida. El residuo se llevó sin purificación adicional. CLEM (IEN) m/e 489,5 [(M+H) $^+$], calc. $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$, 489,3]; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 2,39$ min.



25 *Parte D: N-(4'-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida*

Una mezcla de Pd/C (3 mg, 2,82 μmol) y (1-((3'-acetamido-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de bencilo (23,94 mg, 0,049 mmol) en etanol (3 ml) se hidrogenó a través de un globo de H_2 a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep de fase inversa. Se obtuvo N-(4'-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-il)acetamida (11,4 mg, 0,031 mmol, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,99 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 4H), 6,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 3,1$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,85 - 1,78 (m, 1H), 1,46 - 1,41 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,93 (t, $J = 6,3$ Hz, 6H); CLEM (IEN) m/e 338,4 [(M-NH $_2$) $^+$], calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_2$, 338,2]; CL/EM tiempo de retención (método A): $t_R = 2,03$ min.

DATOS BIOLÓGICOS

*Métodos*5 *Ensayo de la quinasa AAK1*

Se llevaron a cabo los ensayos en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen final del ensayo era de 30 μ l preparado a partir de adiciones de 15 μ l de enzima, sustratos (péptido fluoresceinado (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂ y ATP) y compuestos de ensayo en el tampón de ensayo (10 mM Tris-HCL pH 7.4, 10 mM MgCl₂. Tween-20 al 0,01 % y DTT 1,0 mM). Las reacciones se iniciaron mediante la combinación de GST-Xa-hAAK1 expresada en bacterias con sustratos y compuestos de prueba. Se incubaron las reacciones a temperatura ambiente durante 3 horas y se terminaron añadiendo 60 μ l de tampón EDTA 35 mM a cada muestra. Las reacciones se analizaron en el calibrador LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Se calcularon los datos de inhibición mediante comparación con las reacciones del control inactivadas con EDTA para una inhibición del 100 % y las reacciones de solo vehículo para una inhibición del 0 %. La concentración final de reactivos en los ensayos era ATP, 22 μ M; (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂, 1,5 μ M; GST-Xa-hAAK1, 3,5 nM; y DMSO, al 1,6 %. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración requerida que inhibe el 50 % de actividad de la quinasa (CI₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones. Los valores de la CI₅₀ se derivaron mediante análisis por regresión no lineal. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	CI ₅₀ de AAK1 (nM)
1	2,7
2	3,0
3	0,30
4	2,8
5	0,50
6	0,47
7	0,42
8	0,53
9	-
10	10
11	3,3
12	1,6
13	1,1
14	0,87
15	0,81
16	6,6
17	24
18	5,0
19	0,36

ES 2 700 549 T3

20	0,34
21	0,74
22	0,65
23	0,76
24	0,63
25	1,0
26	0,69
27	1,0
28	1,2
29	0,67
30	1,4
31	4,5
32	4,5
33	0,32
34	15
35	0,77
36	0,89
37	0,51
38	0,79
39	3,2
40	8,7
41	3,8
42	3,3
43	0,64
44	2,8
45	1,2
46	0,86
47	0,77
48	4,6
49	2,6
50	0,38

ES 2 700 549 T3

63	24
64	1,1
65	42
66	0,65
67	4,7
68	2,6
69	0,76
70	2,3
71	0,55
72	0,53
73	0,51
74	0,07
75	34
76	1,7
77	0,92
78	0,49
79	16
80	19
81	7,8
82	0,85
83	1,8
84	2,2
85	0,32
86	1,2
87	0,87
88	0,46
89	0,66
90	2,6
91	12,1
92	5,4
93	33

ES 2 700 549 T3

94	4,7
95	39
96	3,0
97	142
98	10
99	31
100	6,8
101	27
102	1,3
103	0,68
104	0,83
105	0,72
106	0,62
107	50
108	106
109	340
110	3,5
111	650
112	970
113	43
114	1400
115	13
116	0,93
117	1,0
118	0,85
119	3,2
120	0,51
121	0,30
122	0,51
123	2,2
124	1,2

ES 2 700 549 T3

125	1,6
126	0,80
127	6,2
128	3,5
129	1,4
130	1,4
131	0,82
132	1,5
133	0,92
134	4,4
135	3,5
136	4,8
137	27
138	35
139	0,77
140	470
141	1,8
142	4,1
143	0,45
144	1,3
145	0,24
146	0,19
147	0,56
148	0,34
149	1,5
150	24
151	
152	0,68
153	1,9
154	6,8
155	57

ES 2 700 549 T3

156	110
157	19
158	5,4
159	1,5
160	0,8
161	1,7
162	530
163	1100
164	254
165	21
166	20
167	1040
168	58
169	101
170	285
171	48
172	1295
173	42
174	54
175	17
176	53
177	8,7
178	150
179	2,0
180	24
181	1,9
182	8,7
183	8,8
184	3,3
185	66
186	18

ES 2 700 549 T3

187	2,2
188	92
189	0,49
190	1,2
191	0,99
192	9,6
193	2,9
194	1,5
195	0,25
196	0,20
197	0,31
198	2,2
199	1,0
200	1,2
201	0,64
202	3,1
203	21
204	0,23
205	0,70
206	4,3
207	19
208	4,6
209	21
210	79
211	491
212	1024
213	22
214	0,86
215	197
216	25
217	0,56

ES 2 700 549 T3

218	1,0
219	0,59
220	0,38
221	4,1
222	1,2
223	0,88
224	1,1
225	0,74
226	0,93
227	0,93
228	22
229	1,0
230	1,1
231	0,47
232	0,41
233	0,73
234	3,2
235	0,36
236	0,98
237	1,4
238	2,1
239	0,39
240	2,2
241	0,86
242	1,9
243	1071
244	262
245	11
246	26
247	234
248	74

249	27
250	659
251	1098

Ratones Knockout para AAK1

5 Los ratones homocigotos (-/-) para la alteración del gen AAK1 se prepararon mediante dos métodos; captura génica y recombinación homóloga.

10 La captura génica es un método de mutagénesis de inserción aleatoria que utiliza un fragmento de ADN que codifica un gen informador o marcador seleccionable como mutágeno. Los vectores de captura génica se han diseñado para integrarse en intrones o genes de una manera que permite que la maquinaria de empalme celular empalme los exones codificados en vectores con los ARNm celulares. Habitualmente, los vectores de captura génica contienen secuencias de marcadores seleccionables que están precedidas por secuenciasceptoras de empalme fuertes y no están precedidas por un promotor. Por lo tanto, cuando tales vectores se integran en un gen, la maquinaria de empalme celular empalma los exones del gen atrapado en el extremo 5' de la secuencia del marcador seleccionable. Normalmente, dichos genes marcadores seleccionables solo pueden expresarse si el vector que codifica el gen se ha integrado en un intrón. Los eventos de captura génica resultantes se identifican posteriormente mediante la selección de células que pueden sobrevivir al cultivo selectivo.

20 Las células madre embrionarias (células Lex-1 de la cepa murina A129 derivada) se mutaron mediante un proceso que implica la inserción de al menos una porción de una secuencia de vector genéticamente modificada en el gen de interés, las células madre embrionarias mutadas se microinyectaron en blastocistos que posteriormente se introdujeron en hospedadores pseudopreñados femeninos y se llevaron a término utilizando métodos establecidos. Véase, por ejemplo, "Mouse Mutagenesis", 1998, Zambrowicz et al., eds., Lexicon Press, The Woodlands, TX. Los animales quiméricos resultantes se criaron posteriormente para producir descendientes capaces de la transmisión de la línea germinal de un alelo que contiene la mutación diseñada en el gen de interés.

25 Los ratones con ruptura del gen AAK1 también se hicieron por recombinación homóloga. En este caso, el segundo exón codificante del gen AAK1 murino (véase Número de Acceso GenBank NM_177762) se eliminó mediante métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos con números 5.487.992, 5.627.059 y 5.789.215.

30 Se estudiaron ratones homocigotos (-/-) para la alteración del gen AAK1 junto con ratones heterocigotos (+/-) para la alteración del gen AAK1 y compañeros de camada de tipo silvestre (+/+). Durante este análisis, los ratones fueron sometidos a un tratamiento médico utilizando un conjunto integrado de procedimientos de diagnóstico médico diseñados para evaluar la función de los principales sistemas de órganos en un sujeto mamífero. Se estudiaron ratones "knockout" homocigotos (-/-) junto con sus compañeros de camada heterocigotos (+/-) y de tipo silvestre (+/+). La interrupción del gen AAK1 se confirmó por análisis Southern. La expresión del homólogo murino de AAK1 se detectó mediante RT-PCR en cerebro murino; médula espinal; ojo; timo; bazo; pulmón; riñón; hígado; músculo esquelético; hueso; estómago, intestino delgado y colon; corazón; tejido adiposo; pulmón asmático; hígado LPS; sangre; corazón con banda; árbol aórtico; próstata; y glándula mamaria (virgen de 5 semanas, virgen madura, 12 DPC, 3 días postparto (lactante), 3 días después del destete (involución temprana) y 7 días después del destete (involución tardía).

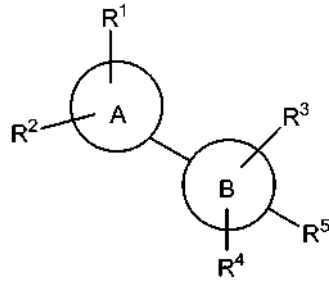
45 Los AAK1 homocigotos (-/-) y sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+) se probaron utilizando el test de la formalina en pata para evaluar sus respuestas nociceptivas agudas y tónicas. Para estas pruebas, se utilizaron los analizadores automáticos de nocicepción (comprados en el laboratorio Ozaki de la Universidad de California, San Diego). Se colocó una banda de metal alrededor de la pata trasera izquierda de cada ratón 30 minutos antes de la prueba. Después del período de aclimatación de 30 minutos, se inyectan por vía subcutánea 20 µl de formalina al 5 % en la superficie dorsal de la pata trasera izquierda. Los ratones se alojaron individualmente en cámaras cilíndricas durante 45 minutos. Se preparó una solución de formalina al 5 % fresca diluyendo formaldehído (Formalde-fresh al 20 %, Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ) con agua destilada. Los compuestos de investigación se administraron 30 minutos antes de la inyección de formalina.

55 Una computadora registró movimientos por minuto, movimientos totales para la fase I (fase aguda = primeros 8 minutos) y movimientos totales para la fase II (fase tónica = tiempo entre los minutos 20 y 40) a través de un campo electromagnético. Véase Yaksh TL, Ozaki G, McCumber D, Rathbun M, Svensson C, Malkmus S, Yaksh MC. *An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay. J Appl Physiol.*, 2001; 90:2386-402. Como se muestra en la Figura 1, los datos de fase 1 y fase 2 se obtuvieron utilizando ratones homocigotos (-/-) hembras (n = 16), hembras de tipo silvestre (n = 15), ratones homocigotos (-/-) machos (n = 9) y machos de tipo silvestre (n = 18). En todos los grupos y en ambas fases, los ratones AAK1 homocigotos (-/-) mostraron un retroceso de pata registrado significativamente menor que sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+).

Será evidente para un experto en la materia que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y que puede realizarse de otras maneras específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma.

REIVINDICACIONES

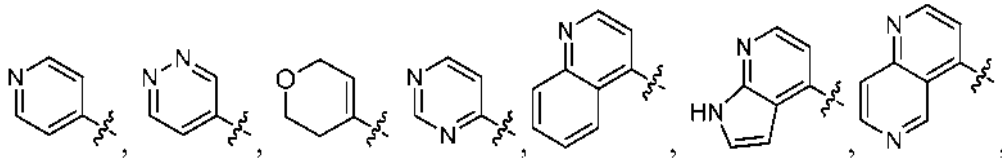
1. Un compuesto de fórmula (I)



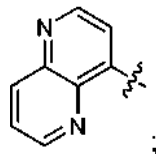
(I),

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

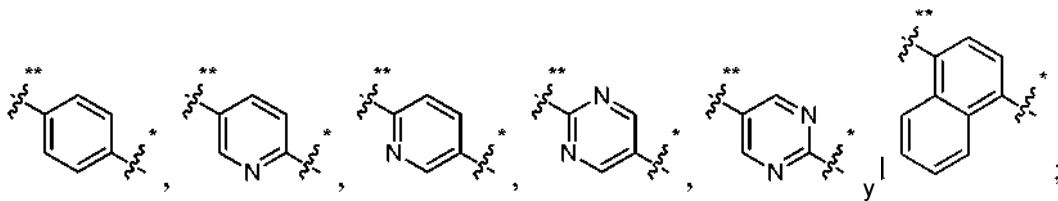
A se selecciona entre



y



en donde " " representa el punto de unión a B;
B se selecciona entre



en las que "*" indica el punto de unión a R5 y "*" indica el punto de unión al anillo A;

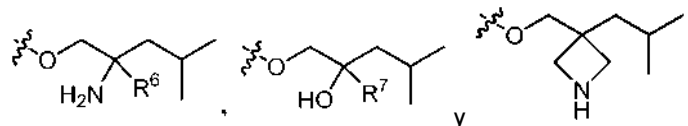
R¹ se selecciona entre hidrógeno, amino, -CO₂H, difluorometilo, etilo, halo, hidroximetilo, metoxi, metilo, -NHC(O)CH₃, -NHCO₂CH₃, trifluorometoxi y trifluorometilo;

R² se selecciona entre hidrógeno, ciano, -CH₂OH, halo y metilo;

R³ se selecciona entre hidrógeno, ciano, ciclopropilo, difluorometilo, halo, hidroximetilo, metoxi, metilo, metilsulfonilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, -CH₂N(CH₃)₂, y un anillo aromático de cinco miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halo y metilo;

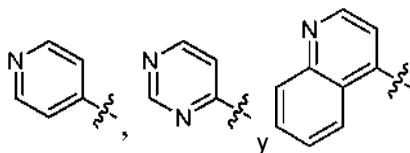
R⁵ se selecciona entre



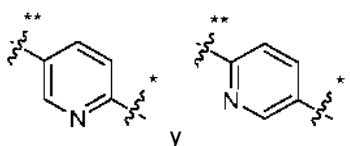
R⁶ se selecciona entre hidrógeno, etilo, fluorometilo, difluorometilo, metilo y trifluorometilo; y

R⁷ es metilo.

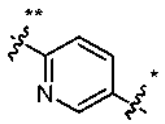
- 5 2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A se selecciona entre



- 10 3. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde B se selecciona entre

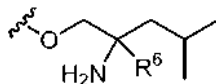


- 15 4. Un compuesto de la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde B es



5. Un compuesto de la reivindicación 1 en la que R⁵ es

20



6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

- 25 (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida;
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-metoxifenil)piridin-2-il)acetamida;
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)acetamida;
 (S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(2-aminopiridin-4-il)benzonitrilo;
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida;
 30 (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamida;
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-metilfenil)piridin-2-il)acetamida;
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)acetamida;
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3,5-difluorofenil)piridin-2-il)acetamida;
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-cloro-5-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida;
 35 (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida;
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-2,5-difluorofenil)piridin-2-il)acetamida;
 (4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
 (4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-(isoxazol-5-il)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(2-metilpiridin-4-il)benzonitrilo;
 40 (S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(2-metoxipiridin-4-il)benzonitrilo;
 (S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzonitrilo;
 (S)-1-(2-(isoxazol-5-il)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-amina;
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida;
 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
 45 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)acetamida;
 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(difluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida;
 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(difluorometil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamida;
 50 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;

- (S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida;
 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)carbamato de metilo;
 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)piridin-2-il)carbamato de metilo;
 5 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,3-dimetilfenil)piridin-2-il)carbamato de metilo;
 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(hidroximetil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-ciclopropilfenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-5-(hidroximetil)piridin-2-il)acetamida;
 (S)-1-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 10 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-(difluorometil)piridin-4-il)benzonitrilo;
 (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-(4-(3-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-(4-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 15 (S)-1-(4-(2-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-(4-(2,3-difluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;
 (S)-1-(4-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;
 20 (S)-1-(4-(3-metoxipiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-(4-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metilpiridin-4-il)benzonitrilo;
 (S)-1-(2-ciclopropil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 25 (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo;
 (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metil-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-ciano-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metil-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloro-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 30 (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metoxi-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-1-((2'-cloro-5-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((2'-(difluorometil)-5-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2'-(difluorometil)-[3,4'-bipiridina]-5-carbonitrilo;
 (S)-1-((5-cloro-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 35 (S)-1-((2',5-dimetil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((5-metoxi-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo;
 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-1-((2',6-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 40 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-cloro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-1-((6-cloro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(quinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;
 (S)-2,4-dimetil-1-(2-(trifluorometil)-4-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina;
 45 (S)-1-(4-(7-fluoroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-(4-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-(4-(6-fluoroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-(2-ciclopropil-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 1-(2-cloro-6-fluoro-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 50 (S)-1-((5-(7-fluoroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)nicotinonitrilo;
 (S)-1-((3-cloro-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((3-metoxi-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1,6-naftiridin-4-il)nicotinonitrilo;
 55 (S)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina;
 (S)-2,4-dimetil-1-((4-metil-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina;
 (S)-1-((2-cloro-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-(4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-(4-(1,6-naftiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 60 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1,6-naftiridin-4-il)benzonitrilo;
 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1,5-naftiridin-4-il)benzonitrilo;
 (S)-1-(4-(7-cloroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)quinolin-7-carbonitrilo;
 (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina;
 65 (S)-1-(2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-(4-(2-fluoropiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;

- (S)-1-(2-fluoro-4-(2-fluoropiridin-4-il(fenoxi))-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-fluoropiridin-4-il)benzonitrilo;
(S)-1-((2-fluoro-5-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)quinolin-7-carbonitrilo;
5 (S)-1-((5-fluoro-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((3-fluoro-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-fluoropiridin-3-il)quinolin-7-carbonitrilo;
(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)-3-fluoropiridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
(S)-6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2'-metil-[3,4'-bipiridina]-5-carbonitrilo;
10 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(7-metilquinolin-4-il)benzonitrilo;
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(3-fluoro-2-metilpiridin-4-il)benzonitrilo;
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(quinolin-4-il)benzonitrilo;
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(5-fluoro-2-metilpiridin-4-il)benzonitrilo;
(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)-5-fluoropiridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
15 (S)-1-((6-fluoro-2',4-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(5-((3-isobutilazetidid-3-il)metoxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de metilo;
(S)-2-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-5-(6-metilpiridazin-4-il)benzonitrilo;
(S)-1-(2-(isoxazol-5-il)-4-(quinolin-4-il)fenoxi)-4-metilpentan-2-amina;
ácido (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilnicotínico;
20 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(metilsulfonil)fenil)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
(S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(metilsulfonil)fenoxi)pentan-2-amina;
(S)-2,4-dimetil-1-(2-(metilsulfonil)-4-(quinolin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina;
(S)-1-(2-(difluorometil)-4-(6-fluoroquinolin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
25 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((6-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
(S)-1-((4-(difluorometil)-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
30 (S)-1-((4-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((2'-(difluorometil)-4-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-(2-ciclopropil-4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
35 (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((4-(difluorometil)-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((4-(difluorometil)-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
40 (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-(trifluorometoxi)quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((2-cloro-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((2-cloro-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
45 (S)-1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((6-(6-fluoroquinolin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((4-(difluorometil)-2'-etil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
50 (S)-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-3'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-5'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-2,4-dimetil-1-((2'-metil-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina;
(S)-2,4-dimetil-1-((6-(quinolin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina;
(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
55 (S)-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((4-(difluorometil)-5'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((4-(difluorometil)-3'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((4-(difluorometil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-(2-(difluorometil)-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
60 (S)-5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-amina;
(S)-1-((2'-cloro-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
(S)-1-((2'-cloro-5'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3'-fluoro-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
65 (S)-1-((2'-cloro-6-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-((2'-cloro-6-(difluorometil)-3'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;

- (S)-1-((6-(difluorometil)-3'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((6-cloro-2'-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-metilpiridazin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(6-metilpiridazin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 5 (R)-2,4-dimetil-1-((2'-metil-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina;
 (R)-2,4-dimetil-1-((6-(quinolin-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina;
 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (R)-metilo;
 (R)-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-3'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (R)-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-5'-fluoro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 10 (R)-1-((2'-cloro-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (R)-1-((4-(difluorometil)-2'-etil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (R)-1-((4-(difluorometil)-5'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (R)-1-((4-(difluorometil)-3'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 15 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (R)-metilo;
 (R)-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (R)-1-((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (4-(difluorometil)-5-((2-hidroxi-2,4-dimetilpentil)oxi)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-1-((4-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-ol;
 (5-((2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentil)oxi)-6-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 20 (5-((2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentil)oxi)-6-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (R)-metilo;
 (5-((2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentil)oxi)-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (5-((2-amino-2-(fluorometil)-4-metilpentil)oxi)-4-(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (R)-metilo;
 (S)-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina;
 (S)-1-((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina;
 25 (R)-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina;
 (R)-1-((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina;
 (S)-1-((4-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina;
 (R)-1-((4-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2-(fluorometil)-4-metilpentan-2-amina;
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-4-metilpentil)oxi)-3-fluorofenil)piridin-2-il)acetamida;
 30 (S)-1-((3-cloro-5-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((3-cloro-5-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((3-cloro-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((2'-cloro-5-(difluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((5-(difluorometil)-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 35 (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(difluorometil)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-1-((5-(7-cloroquinolin-4-il)-3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((2',5-bis(difluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 40 (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((5-(difluorometil)-2',3'-dimetil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((3'-(difluorometil)-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 45 (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(7-metilquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metoxi-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-1-((2-(difluorometil)-4-metoxi-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)naftalen-1-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-2,4-dimetil-1-((4-(quinolin-4-il)naftalen-1-il)oxi)pentan-2-amina;
 50 (4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)pirimidin-2-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
 (4-(2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)pirimidin-5-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-2,4-dimetil-1-((2',4,6-trimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina;
 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4,6-dimetil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(quinazolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;
 55 (S)-1-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;
 (S)-1-(4-(6-cloroquinolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-2,4-dimetil-1-((5-(quinolin-4-il)-3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina;
 60 (6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-2,4-dimetil-1-((2'-metil-5-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)pentan-2-amina;
 (S)-1-((5-(6-cloroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((5-(6-fluoroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 65 (S)-1-((5-(7-cloroquinolin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;

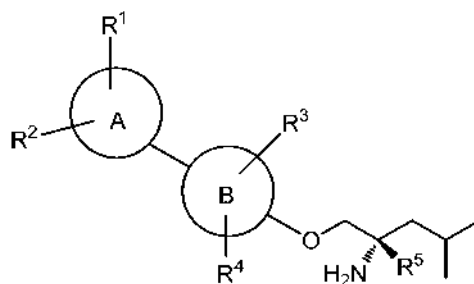
- (S)-1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((2',4-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((6-(6-cloroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((6-(6-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 5 (S)-1-((6-(7-cloroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((6-(7-fluoroquinolin-4-il)-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((4-cloro-6-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((4-cloro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((4-cloro-6-(6-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 10 (S)-1-((4-cloro-6-(quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-cloro-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-1-((4-cloro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((4-cloro-6-(6-cloroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((2',4-dicloro-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 15 (S)-1-((4-cloro-6-(7-fluoroquinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((4-cloro-6-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((4-cloro-2',3'-dimetil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((5-(difluorometil)-2'-metil-[3,4'-bipiridin]-6-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (R)-metil 6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(difluorometil)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato;
 20 (R)-1-((3-(difluorometil)-5-(quinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (R)-1-((3-(difluorometil)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (R)-1-((3-(difluorometil)-5-(5,7-difluoroquinolin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina; y
 (R)-1-((5-(7-cloroquinolin-4-il)-3-(difluorometil)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 seleccionado entre

- (S)-1-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 30 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilpiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;
 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;
 (S)-1-((4-(difluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 35 (S)-2,4-dimetil-1-((2'-metil-4-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina;
 (S)-1-((4-(difluorometil)-3'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((6-(difluorometil)-3'-fluoro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
 (S)-1-((3-(difluorometil)-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina; y
 (S)-1-((4-cloro-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

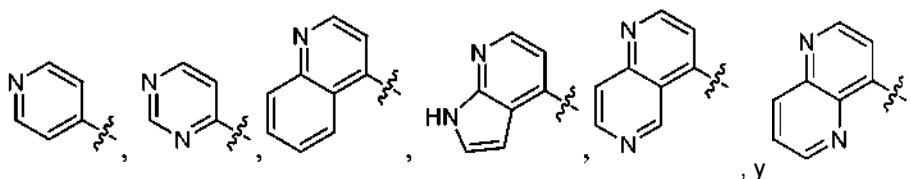
8. Un compuesto de fórmula (II)




(II),

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A se selecciona entre



en las que “” representa el punto de unión a B;
B se selecciona entre fenilo y piridinilo;

- 5 R¹ se selecciona entre hidrógeno, difluorometilo, halo, metoxi, metilo, -NHC(O)CH₃, -NHCO₂CH₃ y trifluorometilo;
R² se selecciona entre hidrógeno, -CH₂OH y halo;
R³ se selecciona entre hidrógeno, ciano, ciclopropilo, difluorometilo, halo, hidroximetilo, metoxi, metilo,
trifluorometoxi, trifluorometilo y un anillo aromático de cinco miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos
seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
10 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halo y metilo; y
R⁵ se selecciona entre hidrógeno, etilo, fluorometilo, difluorometilo, metilo y trifluorometilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 que es (S)-1-((2',6-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 10. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o el manejo de una enfermedad o de un trastorno mediados por la actividad de AAK1.

25 12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad o el trastorno se seleccionan de enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.

13. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el dolor es dolor neuropático.

30 14. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el dolor neuropático es fibromialgia o neuropatía periférica.

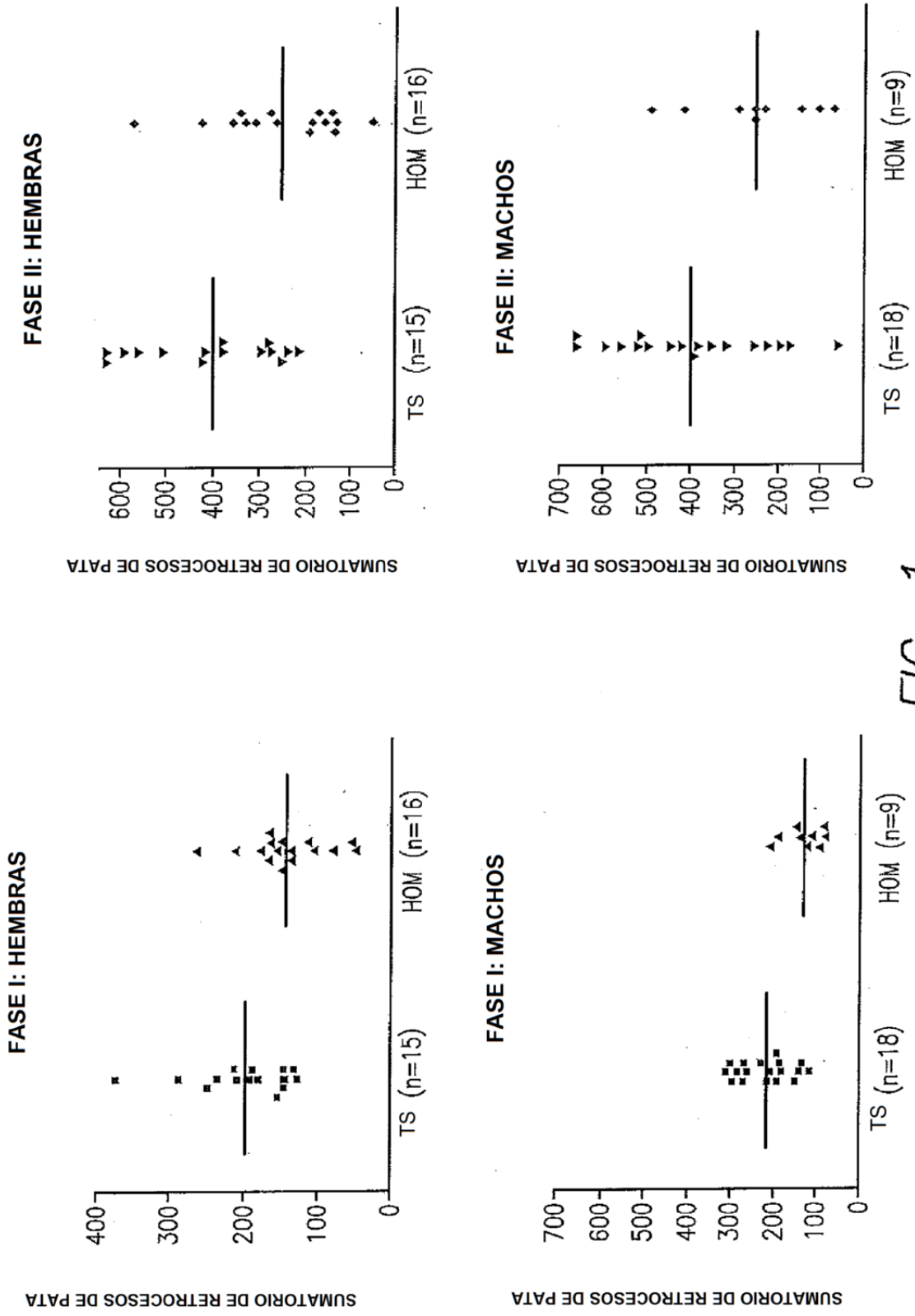


FIG. 1