

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 617**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)	A61K 31/444	(2006.01)
C07D 213/74	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)		
C07D 213/73	(2006.01)		
C07F 9/6558	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		
A61K 31/675	(2006.01)		
A61K 31/4545	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2014 PCT/CN2014/071595**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14117718**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2014 E 14746385 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2952510**

54 Título: **Inhibidor de proteína quinasa de 2-aminopiridina sustituida**

30 Prioridad:

02.02.2013 CN 201310051822
02.02.2013 CN 201310051825

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2019

73 Titular/es:

CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO.,LTD (33.3%)
No. 8 North Julong Road Xinpu District Lianyungang, Jiangsu 222006, CN;
CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD. (33.3%) y LIANYUNGANG RUNZHONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (33.3%)

72 Inventor/es:

XIAO, DENGMIN;
XU, XINHE;
LIU, XIJIE;
HU, YUANDONG;
YU, HONGHAO;
LIU, ZHIHUA;
PENG, YONG;
SUN, YINGHUI;
LUO, HONG;
KONG, FANSHENG;
HAN, YONGXIN y
SUN, JIAN

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 716 617 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

Inhibidor de proteína quinasa de 2-aminopiridina sustituida

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados novedosos de 2-aminopiridina que tienen actividades inhibitoras de proteína quinasa, a su fabricación, y a composiciones farmacéuticas de los mismos, así como al uso de los compuestos y las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades asociadas con la proteína

10 quinasa.

Antecedentes

La proliferación, apoptosis, metástasis, y similares de tumores están estrechamente relacionadas con la actividad anómala de proteínas quinasa en una serie de rutas de transducción de señales intracelulares y extracelulares. La actividad anómala de las proteínas quinasa no solo se asocia directamente con un tumor, sino que también conduce a una serie de enfermedades humanas asociadas con la inflamación y respuestas proliferativas, tales como la artritis reumatoide, enfermedades cardiovasculares, enfermedades del sistema nervioso, asma, psoriasis y similares. Actualmente, es conocido que más de cuatrocientas clases de enfermedades humanas están directa o indirectamente asociadas con las proteínas quinasa, de modo que la proteína quinasa se ha convertido en una importante diana de la medicina.

La quinasa del linfoma anaplásico (ALK), como un receptor de la tirosina quinasa, es un miembro de la superfamilia de receptores de insulina y desempeña un papel importante en el crecimiento y desarrollo de células tumorales. Los genes de ALK pueden fusionarse con una variedad de genes de proteína, expresarse para producir proteína ALK, y también pueden generar variaciones tales como mutación, amplificación, y similares. En 1997, se describió originalmente el reordenamiento del gen de ALK oncogénico en el brazo corto del cromosoma 2 de linfoma de células grandes de alobiosis, después de lo cual se halló también en otros tumores malignos incluyendo linfoma difuso de linfocitos B grandes, e histiocitosis de bola de tejidos malignos, así como una variedad de tumores sólidos incluyendo fibroblastoma inflamatorio, carcinoma de células escamosas del esófago, neuroblastoma junto con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) recientemente notificados.

En 2007, se notificó originalmente que el gen de ALK puede codificar y producir ALK mediante fusión con el gen EML4 para formar un gen de fusión, y de ese modo promover el crecimiento de células de cáncer de pulmón. La fusión de EML4-ALK se provoca por la inserción del brazo corto del cromosoma 2, y hasta la fecha se han hallado muchos tipos de variaciones. La prueba muestra que todos los genes de fusión tienen funciones biológicas, y el producto que expresan es una tirosina quinasa quimérica, que comenzó a notificarse gradualmente en el estudio asociado con NSCLC desde 2007.

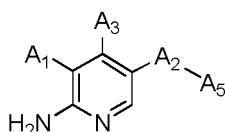
Debido al descubrimiento del gen de fusión de EML4-ALK y el efecto único del inhibidor de ALK en la población de subgrupo del mismo, NSCLC se puede dividir en diferentes subtipos tales como mutación de EGFR, mutación de KRAS, tipo de fusión de gen de EML4-ALK, y similares, de acuerdo con diferentes patogenicias moleculares. En pacientes con NSCLC generales, la tasa positiva de gen de fusión de EML4-ALK es baja en un intervalo de entre aproximadamente el 3% y el 7%. El gen de fusión de EML4-ALK se presenta principalmente en pacientes con adenocarcinoma de pulmón no fumadores, y es mutuamente repulsivo tanto con la mutación de EGFR como la mutación de KRAS. Un estudio en 2010 mostró que la tasa positiva del gen de fusión de EML4-ALK era del 16,13% en pacientes con adenocarcinoma de pulmón chinos, significativamente mayor que la de pacientes europeos y americanos; la tasa positiva era del 19,23% en pacientes con adenocarcinoma de pulmón no fumadores; la tasa de mutación del mismo era de hasta el 42,8% en pacientes con adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones de EGFR y KRAS.

Aunque se ha estudiado una gran cantidad de compuestos con actividad inhibitora de proteína quinasa, y algunos inhibidores de proteína quinasa se han lanzado para la terapia antitumoral, puede surgir resistencia a fármaco. Por lo tanto, es urgente desarrollar nuevos inhibidores de proteína quinasa, tales como inhibidores de quinasa ALK, para la prevención, alivio y/o tratamiento de cánceres mediados por proteínas quinasa (tal como ALK), tales como carcinoma pulmonar de células no pequeñas ALK positivo (NSCLC) y similares.

Divulgación de la invención

60 La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

En el presente documento se desvela también un compuesto de Fórmula (I)



(I)

en donde:

- 5 A₁ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, -O-(CHR¹)-A₄, -CH₂OR², y arilo sustituido con uno o más R³(s);
 R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en metilo y metilo sustituido con uno a tres halógeno(s);
 A₄ se selecciona de entre el grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁴(s);
 R² se selecciona de entre el grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido con uno o más R³(s);
 10 R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en halógeno, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), y -P(O)R⁶R⁷;
 R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, -NR⁶R⁷, y -P(O)R⁶R⁷;
 R⁶ y R⁷ cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o R⁶ y R⁷ se enlazan para formar un heteroalíclicilo de 3-12 miembros con el átomo al que están unidos;
 15 A₂ se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirimidinilo, y pirazolilo, de los que todos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en halógeno y -O-alquilo C₁₋₆ en los que cada hidrógeno del resto alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, o heteroalíclicilo de 3-12 miembros;
 A₅ es un heteroalíclicilo de 3-12 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en:

=O,

alquilo C₁₋₆ no sustituido, y

25 alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, y heteroalíclicilo de 3-12 miembros, y heteroalíclicilo de 3-12 miembros;

A₃ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, -NH-arilo, heteroarilo sustituido con arilo, heteroarilo sustituido con heteroarilo, heteroarilo sustituido con arilalquilo, heteroarilo sustituido con heteroarilalquilo, heteroariletinilo sustituido con arilalquilo, y heteroariletinilo sustituido con heteroarilalquilo, en donde cada uno de arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en:

halógeno,

35 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, o heteroalíclicilo de 3-12 miembros, y -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -CN, -COOH, -alquil C₁₋₆-NH₂, -alquil C₁₋₆-NH(alquilo C₁₋₆), -alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -COO-alquilo C₁₋₆, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -NR⁶R⁷, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), y -P(O)R⁶R⁷;

y

40 con la condición de que

A₁ y A₃ no son ambos hidrógeno, y uno de A₁ y A₃ debe ser hidrógeno, y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, y enantiómeros del mismo, y mezclas de los mismos.

- 45 En la Fórmula (I), cuando A₁ es -O-(CHR¹)-A₄ y R¹ es metilo, A₂ puede estar sustituido con al menos un -O-alquilo C₁₋₆; cuando A₁ es arilo sustituido con uno o más R³(s) y R³ es -NR⁶R⁷, R⁶ y R⁷ se puede seleccionar cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, o R⁶ y R⁷ pueden enlazarse para formar un heteroalíclicilo de 3-12 miembros con el átomo al que están unidos.

- 50 En la Fórmula (I), A₃ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en -NH-fenilo, heteroarilo sustituido con fenilo, heteroarilo sustituido con heteroarilo, heteroarilo sustituido con fenilmetilo, heteroarilo sustituido con heteroarilmetilo, heteroarilo etinilo sustituido con fenilmetilo, y heteroarilo etinilo sustituido con heteroarilo metilo, en donde cada uno de fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en

55 halógeno,

60 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, o heteroalíclicilo de 3-12 miembros, y -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -CN, -COOH, -alquil C₁₋₆-NH₂, -alquil C₁₋₆-NH(alquilo C₁₋₆), -alquil C₁₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, -COO-alquilo C₁₋₆, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -NR⁶R⁷, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), y -P(O)R⁶R⁷.

En la Fórmula (I), A₃ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en -NH-fenilo, heteroarilo sustituido con fenilo, heteroarilo sustituido con heteroarilo, heteroarilo sustituido con fenilmetilo, heteroarilo sustituido con heteroarilmetilo, heteroariletinilo sustituido con fenilmetilo, y heteroariletinilo sustituido con heteroarilmetilo, en donde cada uno de fenilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo

5 que consiste en

- halógeno,
alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, o heteroalíclicilo de 5 o 6 miembros, y
-OH, -O-alquilo C₁₋₄, -CN, -COOH, -alquil C₁₋₄-NH₂, -alquil C₁₋₄-NH(alquilo C₁₋₄), -alquil C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -COO-
10 alquilo C₁₋₄, -SO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂,
-NHSO₂(C₁₋₄ alquil), y -P(O)(C₁₋₄ alquil)₂.

En la Fórmula (I), A₃ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en -NH-fenilo, pirazolilo sustituido con fenilo, pirazolilo sustituido con fenilmetilo, y pirazolil etinilo sustituido con fenilmetilo, en donde fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en

- halógeno,
alquilo C₁₋₄ sustituido con halógeno o hidroxilo, y
-OH, -O-alquilo C₁₋₄, -CN, -COOH, -alquil C₁₋₄-NH₂, -alquil C₁₋₄-NH(alquilo C₁₋₄), -alquil C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -COO-
20 alquilo C₁₋₄, -SO₂(alquilo C₁₋₄), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂,
-SO₂NH(alquilo C₁₋₄), y -P(O)(alquilo C₁₋₄)₂.

En la Fórmula (I), A₃ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en -NH-fenilo, pirazolilo sustituido con fenilo, pirazolilo sustituido con fenilmetilo, y pirazoliletinilo sustituido con fenilmetilo, en donde fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en: F, Cl, trifluorometilo, -
25 COOH, -CH₂OH, -OCH₃, -OC₂H₅, -CN, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -COOCH₃, -SO₂CH₃, -NH₂, y -P(O)(CH₃)₂.

En la Fórmula (I), A₃ puede ser hidrógeno.

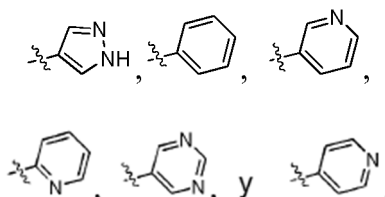
- 30 En la Fórmula (I), cuando A₃ es hidrógeno y A₁ es arilo sustituido con uno o más R³(s) y R³ es -NR⁶R⁷, R⁶ y R⁷ se puede seleccionar cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, o R⁶ y R⁷ pueden enlazar para formar un heteroalíclicilo de 3-12 miembros con el átomo al que están unidos.

En la Fórmula (I), R² se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³(s). R² se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con uno o más R³(s) seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -
35 SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), y -P(O)(alquilo C₁₋₆)₂. R² se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo sustituido con uno o más R³(s) seleccionados de entre el grupo que consiste en F, Cl, -SO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)C₂H₅, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -NHCH₃, -N(CH₃)C₂H₅, -NHSO₂CH₃, y -P(O)
40 (CH₃)₂.

En la Fórmula (I), R¹ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en metilo y trifluorometilo.

En la Fórmula (I), A₄ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo sustituido con uno o más R⁴(s). A₄ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo sustituido con uno o más R⁴(s), en donde R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, -NR⁶R⁷, y -P(O)R⁶R⁷, en donde R⁶ y R⁷ cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆. A₄ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo sustituido con uno o más R⁴(s), en donde R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en F, Cl, metilo sustituido con halógeno, etilo sustituido con halógeno, -N(CH₃)₂, y -P(O)(CH₃)₂.
50 A₄ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo sustituido con uno o más R⁴(s), en donde R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en F, Cl, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, -N(CH₃)₂, y -P(O)(CH₃)₂, y A₄ está sustituido con al menos un átomo de F.

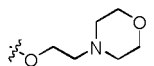
A₂ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirimidinilo, y pirazolilo. A₂ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en



60

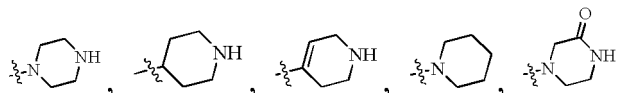
En la Fórmula (I), A₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en halógeno y -O-alquilo C₁₋₆ en el que cada hidrógeno del resto alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, morfolinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahydrotieno, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, piperazin-2-ona-ilo, pirrolinilo, dihydrofurano, o dihydrotieno. A₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en halógeno y -O-alquilo C₁₋₆ en el que cada hidrógeno del resto alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, o morfolinilo. A₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en F, Cl, metoxi, etoxi, -OCH₂CH₂OH, y

10



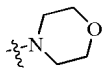
En la Fórmula (I), A₅ puede ser un heterocíclico de 5 o 6 miembros. A₅ puede ser morfolinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahydrotieno, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, piperazin-2-ona-ilo, pirrolinilo, dihydrofurilo, o dihydrotieno. A₅ puede ser morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridilo, piperazinilo, piperazin-2-ona-ilo, o piperidilo. A₅ puede ser piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, o piperazin-2-ona-ilo. A₅ puede ser

20



o

25



En la Fórmula (I), A₅ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en

30

=O,

alquilo C₁₋₆ no sustituido, y

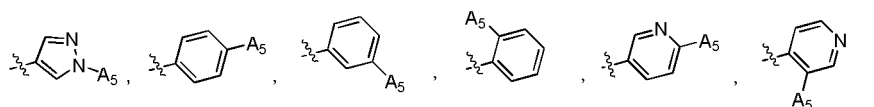
alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo y heterocíclico de 3-12 miembros, y heterocíclico de 3-12 miembros, en donde el heterocíclico de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con sustituyentes seleccionados

35

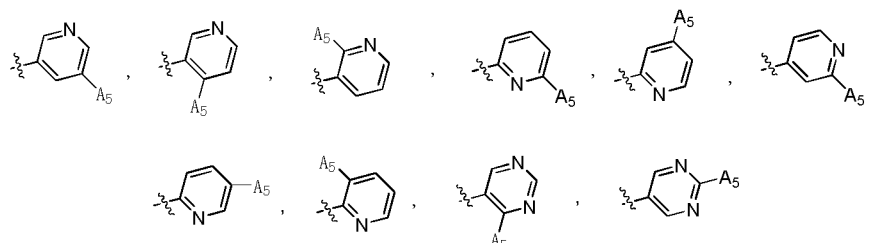
de entre el grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, =O, -OH, -COOH, -CN, halógeno, -NH(alquilo C₁₋₆), y -N(alquilo C₁₋₆)₂.

En la Fórmula (I), A₅ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en: =O, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, y heterocíclico de 5 o 6 miembros, en donde cada uno de metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre el grupo que consiste en -OH, -COOH, y heterocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el heterocíclico de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, =O, -OH, -COOH, -CN, halógeno, -NH(alquilo C₁₋₃), y -N(alquilo C₁₋₃)₂. A₅ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, =O, piperidilo, y piperazinilo, en donde piperidilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido con metilo.

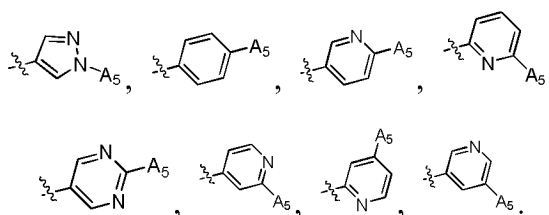
La estructura de -A₂-A₅ puede ser tal como sigue:



50



5 La estructura de $-A_2-A_5$ puede ser tal como sigue:

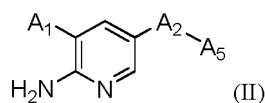


10

En la Fórmula (I), cuando A_3 es hidrógeno, A_1 es $-O-(CHR^1)-A_4$, y R_1 es metilo, A_2 se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, y pirazolilo, y A_2 puede estar sustituido con al menos un $-O$ -alquilo C_{1-6} en el que cada hidrógeno del resto alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, o heteroalícicilo de 3-12 miembros.

15

En el presente documento se desvela también un compuesto de Fórmula (II)



20 en donde:

A_1 se selecciona de entre el grupo que consiste en $-O-(CHR^1)-A_4$, $-CH_2OR_2$, y arilo sustituido con uno o más $R^3(s)$;

R^1 se selecciona de entre el grupo que consiste en metilo y metilo sustituido con uno a tres halógeno(s);

25 A_4 se selecciona de entre el grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido con uno o más $R^4(s)$;

R^2 se selecciona de entre el grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido con uno o más $R^3(s)$;

R^3 se selecciona de entre el grupo que consiste en halógeno, $-SO_2$ (alquilo C_{1-6}), $-SO_2NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-NHSO_2$ (alquilo C_{1-6}), y $-P(O)R^6R^7$;

R^4 se selecciona de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , $-NR^6R^7$, y $-P(O)R^6R^7$;

30 R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-6} alquilo, o R^6 y R^7 enlazan para formar un heteroalícicilo de 3-12 miembros con el átomo al que están unidos;

A_2 se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirimidinilo, y pirazolilo, de los que todos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en halógeno y $-O$ -alquilo C_{1-6} en los que cada hidrógeno del resto alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, o heteroalícicilo de 3-12 miembros;

35

A_5 es un heteroalícicilo de 3-12 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en:

$=O$,

40

alquilo C_{1-6} no sustituido, y

alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, y heteroalícicilo de 3-12 miembros, y heteroalícicilo de 3-12 miembros,

y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, y enantiómeros del mismo, y mezclas de los mismos.

45

En la Fórmula (II), cuando el A_1 es arilo sustituido con uno o más $R^3(s)$ y R^3 es $-NR^6R^7$, R^6 y R^7 se puede seleccionar cada uno independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , o R^6 y R^7 pueden enlazan para formar un heteroalícicilo de 3-12 miembros con el átomo al que están unidos.

50

En la Fórmula (II), R^2 se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con uno o más $R^3(s)$. R^2 se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con uno o más

R³(s) seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), y -P(O)(alquilo C₁₋₆)₂. R² se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo sustituido con uno o más R³(s) seleccionados de entre el grupo que consiste en F, Cl, -SO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)C₂H₅, -SO₂NHCH(CH₃)₂, -NHCH₃, -N(CH₃)C₂H₅, -NHSO₂CH₃, y -P(O)(CH₃)₂.

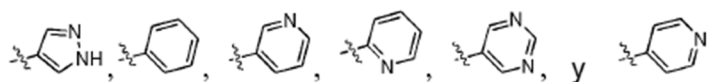
5

En la Fórmula (II), R¹ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en metilo y trifluorometilo.

En la Fórmula (II), A₄ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo sustituido con uno o más R⁴(s). A₄ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo sustituido con uno o más R⁴(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, -NR⁶R⁷, y -P(O)R⁶R⁷, en donde R⁶ y R⁷ cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆. A₄ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo sustituido con uno o más R⁴(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en F, Cl, metilo sustituido con halógeno, etilo sustituido con halógeno, -N(CH₃)₂, y -P(O)(CH₃)₂. A₄ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo sustituido con uno o más R⁴(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en F, Cl, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, -N(CH₃)₂, y -P(O)(CH₃)₂, y A₄ está sustituido con al menos un átomo de F.

10

En la Fórmula (II), A₂ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo, piridinilo, pirimidinilo, y pirazolilo. A₂ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en

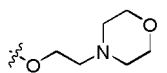


20

En la Fórmula (II), A₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en halógeno y -O-alquilo C₁₋₆ en el que cada hidrógeno del resto alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, morfolinilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, piperazin-2-ona-ilo, pirrolinilo, dihidrofurilo, o dihidrotienilo. A₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en halógeno y -O-alquilo C₁₋₆ en el que cada hidrógeno del resto alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, o morfolinilo. A₂ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en F, Cl, metoxi, etoxi, -OCH₂CH₂OH, y

25

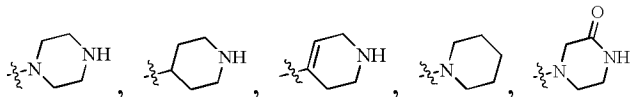
30



En la Fórmula (II), A₅ puede ser un heteroalíclicilo de 5 o 6 miembros. A₅ puede ser morfolinilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, piperazin-2-ona-ilo, pirrolinilo, dihidrofurilo, o dihidrotienilo. A₅ puede ser morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridilo, piperazinilo, piperazin-2-ona-ilo, o piperidilo. A₅ puede ser piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, o piperazin-2-ona-ilo. A₅ puede ser

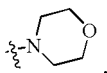
35

40



o

45



En la Fórmula (II), A₅ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en

50

=O,

alquilo C₁₋₆ no sustituido, yalquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, y heteroalíclicilo de 3-12 miembros, y

55

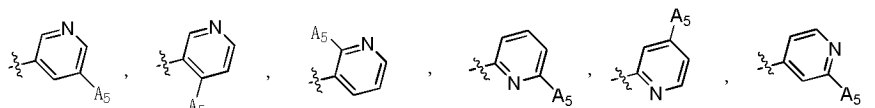
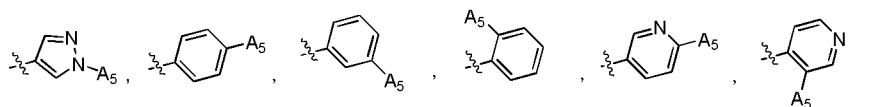
heteroalíclicilo de 3-12 miembros, en donde el heteroalíclicilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido

adicionalmente con sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, =O, -OH, -COOH, -CN, halógeno, -NH(alquilo C₁₋₆), y -N(alquilo C₁₋₆)₂.

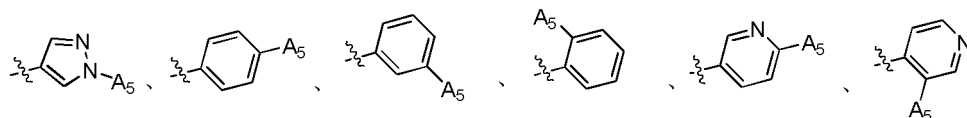
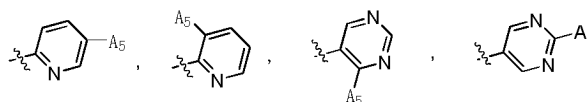
En la Fórmula (II), A₅ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en =O, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, y heteroalíclicilo de 5 o 6 miembros, en donde cada uno de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre el grupo que consiste en -OH, -COOH, y heteroalíclicilo de 5 o 6 miembros, en donde el heteroalíclicilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, =O, -OH, -COOH, -CN, halógeno, -NH(alquilo C₁₋₃), y -N(alquilo C₁₋₃)₂. A₅ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, =O, piperidilo, y piperazinilo, en donde cada uno de piperidilo y piperazinilo está opcionalmente sustituido con metilo.

La estructura de puede ser tal como sigue:

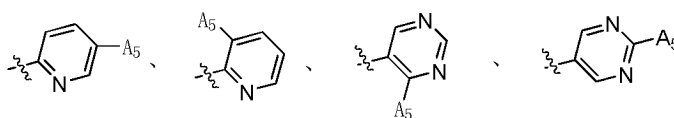
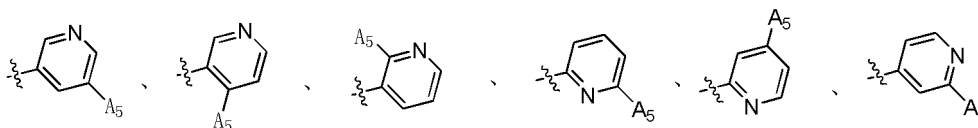
15



20



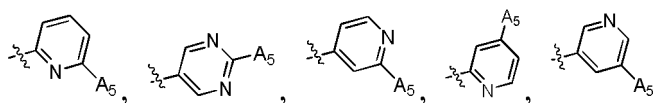
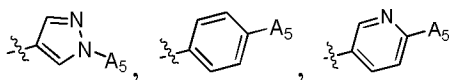
25



;

La estructura de puede ser tal como sigue:

30

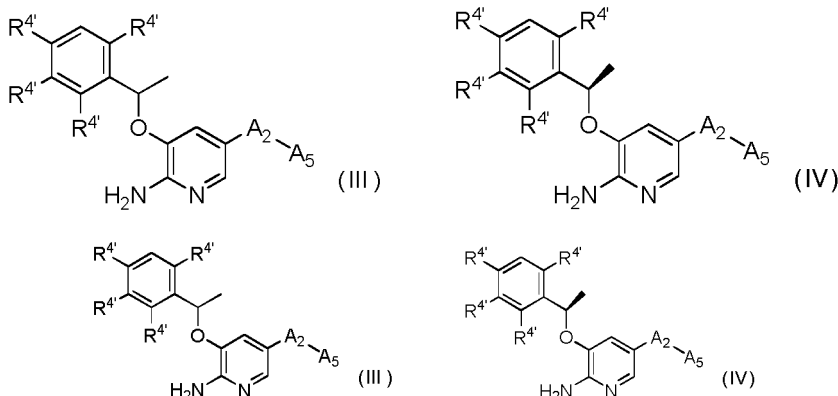


En la Fórmula (II), cuando A₁ es -O-(CHR¹)₂-A₄ y R¹ es metilo, A₂ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidinilo, y pirazolilo, y A₂ puede estar sustituido con al menos un -O-alquilo C₁₋₆ en el que cada

hidrógeno del resto alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, o heteroalíclicilo de 3-12 miembros.

En el presente documento también se divulgan compuestos de Fórmula (III) o Fórmula (IV)

5



10 en donde:

R^{4'} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, -NR⁶R⁷, y -P(O)R⁶R⁷;

15 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₆ alquilo, o R⁶ y R⁷ enlazan para formar un heteroalíclicilo de 3-12 miembros con el átomo al que están unidos;

A₂ se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridinilo, y pirimidinilo, de los que todos están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno y -O-alquilo C₁₋₆ en el que cada hidrógeno del resto alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, o heteroalíclicilo de 3-12 miembros;

20 A₅ es un heteroalíclicilo de 3-12 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en

=O,

alquilo C₁₋₆ no sustituido, y

25 alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, y heteroalíclicilo de 3-12 miembros, y heteroalíclicilo de 3-12 miembros,

y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, y enantiómeros del mismo, y mezclas de los mismos.

30

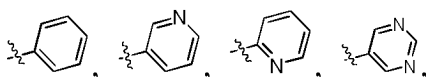
En los compuestos de Fórmula (III) o Fórmula (IV), cada R^{4'} pueden ser iguales o diferentes, con la condición de que al menos un R^{4'} no es hidrógeno. El sustituyente R^{4'} en la posición 3 puede ser halógeno. El sustituyente R^{4'} en la posición 3 puede ser F, y los otros sustituyentes R^{4'} se pueden seleccionar cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con halógeno, -NR⁶R⁷, y -P(O)R⁶R⁷, en donde R⁶

35 y R⁷ cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆. El sustituyente R^{4'} en la posición 3 puede ser F, y los otros sustituyentes R^{4'} se pueden seleccionar cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, metilo sustituido con halógeno, etilo sustituido con halógeno, -N(CH₃)₂, y -P(O)(CH₃)₂. El sustituyente R^{4'} en la posición 3 puede ser F, y los otros sustituyentes R^{4'} se pueden seleccionar cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, F, Cl, -CHF₂, -CF₂CH₃, -N(CH₃)₂, y -

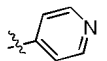
40 P(O)(CH₃)₂. El sustituyente R^{4'} en la posición 3 puede ser F, y los sustituyentes R^{4'} en la posición 2 y la posición 6 pueden ser Cl, el sustituyente R^{4'} en la posición 4 puede ser hidrógeno, como en la presente invención.

A₂ se puede seleccionar entre el grupo que consiste en

45



y

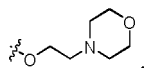


50

En algunas realizaciones de la invención, A₂ está opcionalmente sustituido con uno o más -O-alquilo(s) C₁₋₆ en el que el resto alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, morfolinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, piperazin-2-ona-ilo, pirrolinilo, dihydrofurilo, o dihydrotienilo.

5 En algunas realizaciones preferentes, A₂ está opcionalmente sustituido con uno o más -O-alquilo(s) C₁₋₆, en donde el resto alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, o morfolinilo. En realizaciones más preferidas, A₂ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en metoxi, etoxi, -OCH₂CH₂OH, y

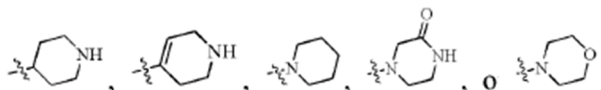
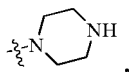
10



En algunas realizaciones, A₅ es un heterociclico de 5 o 6 miembros. En realizaciones más preferidas, A₅ es morfolinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, piperazin-2-ona-ilo, pirrolinilo, dihydrofurilo, o dihydrotienilo.

15 En algunas realizaciones más preferidas, A₅ es morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridilo, piperazinilo, piperazin-2-ona-ilo, o piperidinilo. En algunas realizaciones más preferidas, A₅ es piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, o piperazin-2-ona-ilo. En algunas de las realizaciones más

20 preferidas, A₅ es



25

En la Fórmula (III) si la invención, A₅ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en

=O,

30

alquilo C₁₋₆ no sustituido, y

alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, y heterociclico de 3-12 miembros, y

heterociclico de 3-12 miembros; en donde el heterociclico de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con alquilo C₁₋₆, =O, -OH, -COOH, -CN, halógeno, -NH(alquilo C₁₋₆), o -N(alquilo C₁₋₆)₂.

35

En algunas realizaciones preferentes, A₅ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en =O, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, y heterociclico de 5 o 6 miembros en donde el heterociclico de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, =O, -OH, -

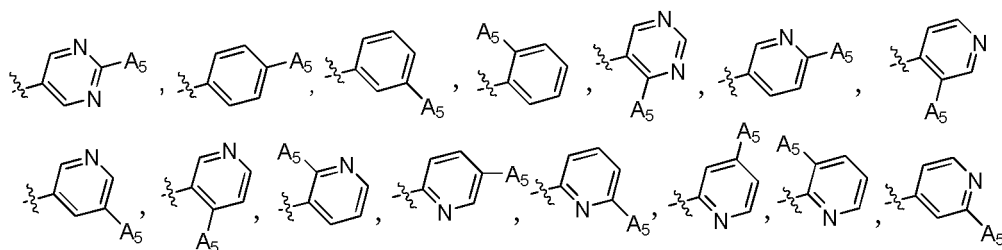
40

COOH, -CN, halógeno, -NH(alquilo C₁₋₃), y -N(alquilo C₁₋₃)₂, y en donde cada uno de metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre el grupo que consiste en -OH, -COOH, y heterociclico de 5 o 6 miembros. En algunas realizaciones más preferidas,

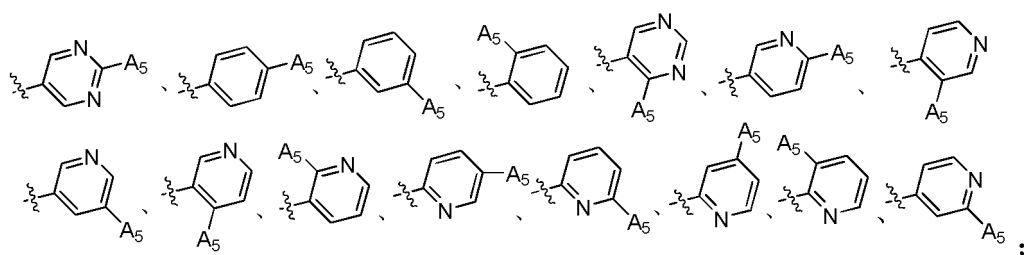
45

A₅ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, =O, piperidinilo, y piperazinilo, en donde cada uno de piperidinilo y piperazinilo está opcionalmente sustituido con metilo.

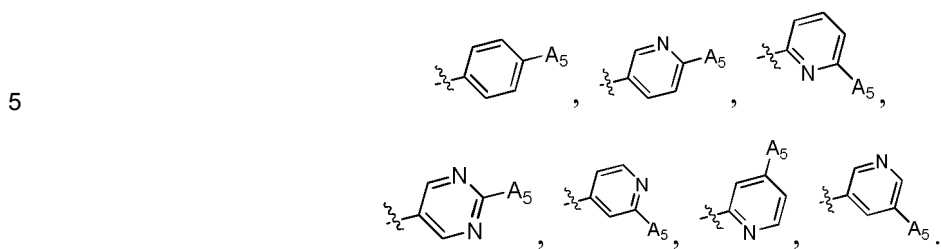
La estructura de puede ser tal como sigue:



50

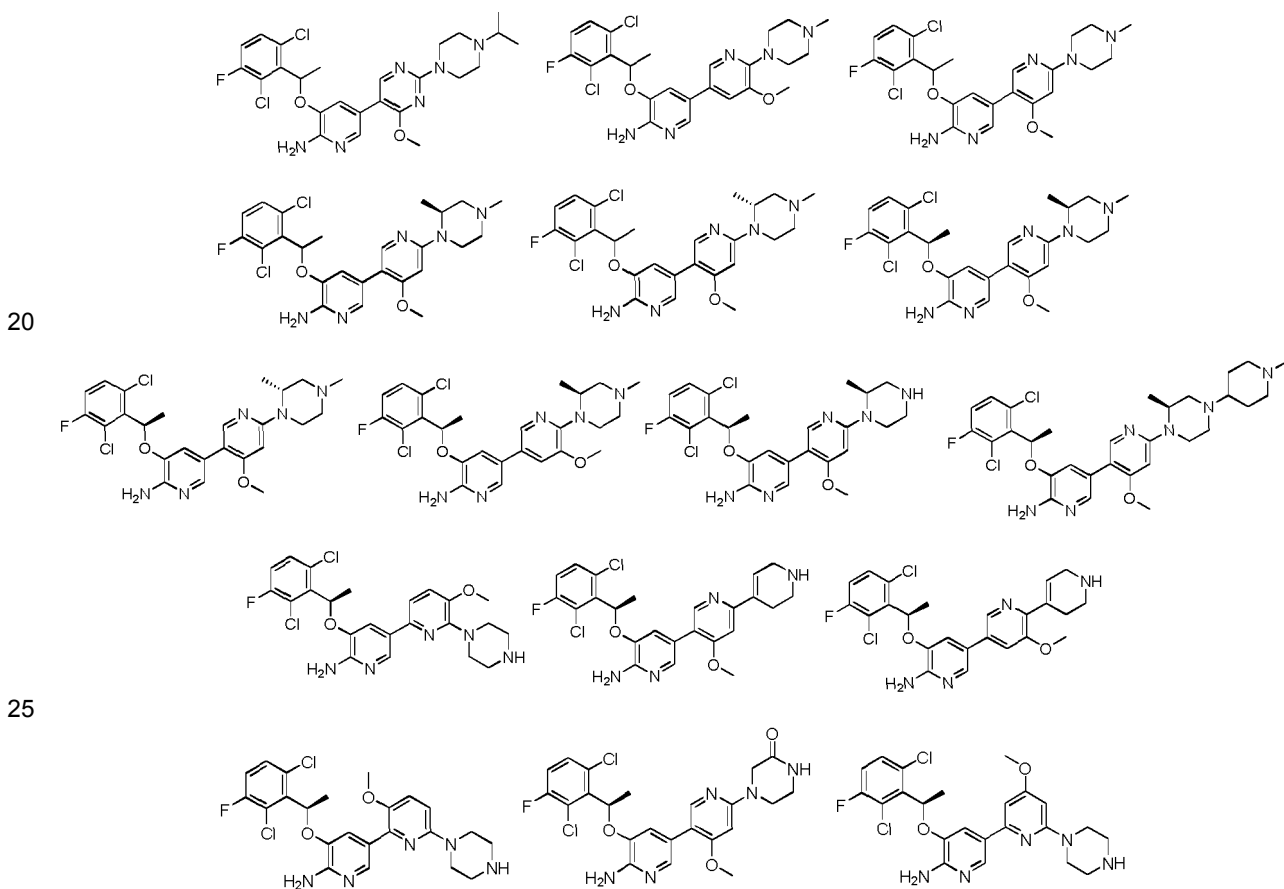


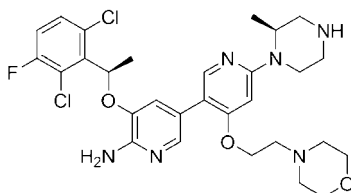
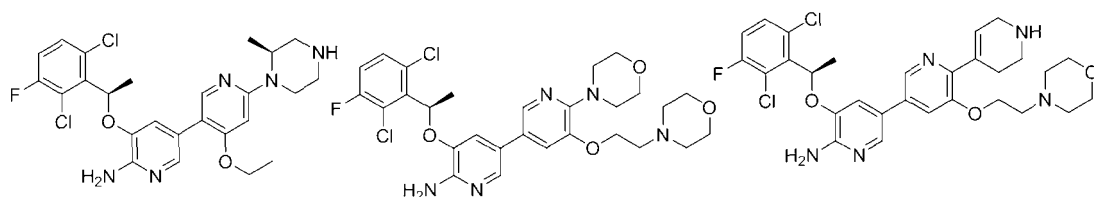
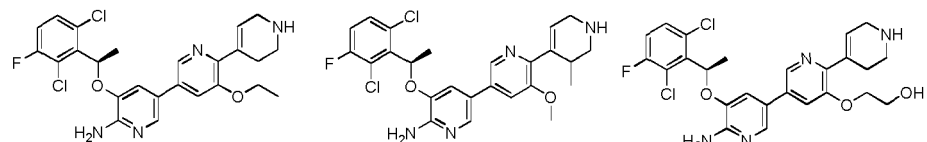
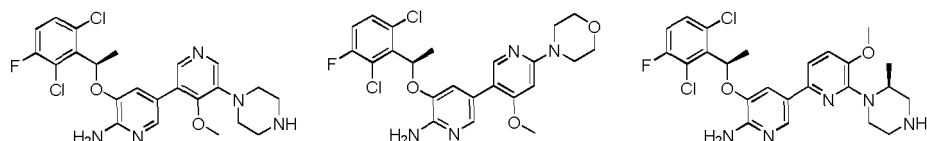
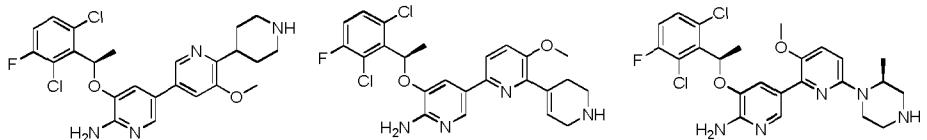
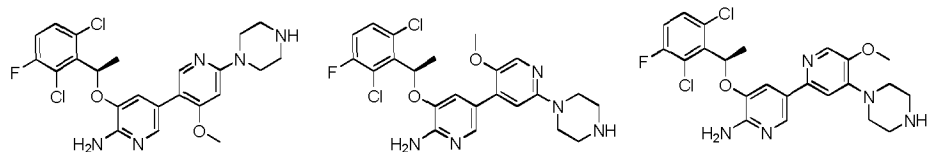
La estructura de puede ser tal como sigue:



A₂ puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en halógeno y -O-alquilo C₁₋₆. En la presente invención A₂ está sustituido con al menos un -O-alquilo C₁₋₆ en el que cada hidrógeno del resto alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, o heteroalíclicilo de 3-12 miembros.

Ejemplos específicos de los compuestos que se proporcionan en la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, y enantiómeros de los mismos, y mezclas de los mismos:



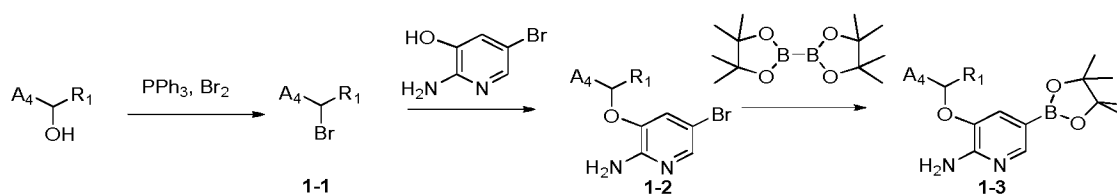


5

10 y

15 En el presente documento también se desvela un método para fabricar compuestos, que comprende los siguientes esquemas sintéticos:

Esquema sintético 1



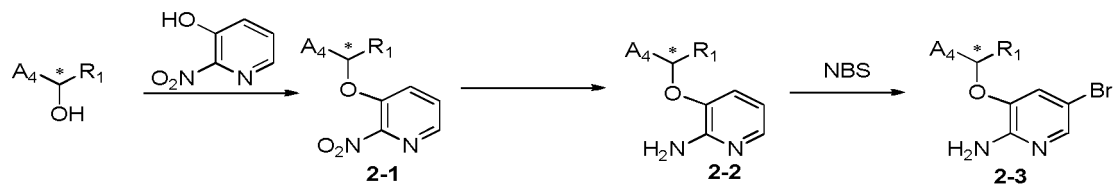
20

Los compuestos de Fórmula 1-3 pueden sintetizarse siguiendo el siguiente esquema sintético 1. Se añade bromo líquido a una solución de trifetilfosfina en diclorometano, y entonces se añade alcohol para producir el Intermedio 1-1 bromo-sustituido. El Intermedio 1-1 reacciona con 2-amino-3-hidroxi-5-bromopiridina en un disolvente (tal como *N,N*-dimetilformamida u otro disolvente aprótico) para producir el Intermedio 1-2. Intermedio 1-2, Se hacen reaccionar bis(pinacolato)diboro, y un catalizador a base de paladio (tal como Pd(dppf)Cl₂) usando una base (tal como carbonato de potasio, acetato de potasio) en un disolvente (tal como dioxano, dimetilsulfóxido) para producir el

25

compuesto de Fórmula 1-3.

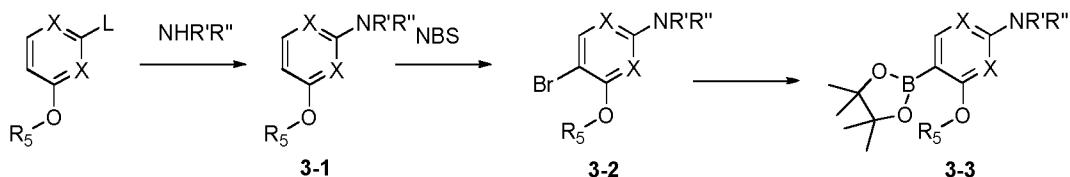
Esquema sintético 2



Los compuestos de Fórmula 2-3 pueden sintetizarse siguiendo el siguiente esquema sintético 2. Alcohol quiral y 3-hidroxi-2-nitro-piridina, junto con DIAD y trifenilfosfina se hacen reaccionar en tetrahidrofurano para producir el Intermedio 2-1 quiralmente invertido. En condiciones de reacción convencionales, el grupo nitro del Intermedio 2-1 se reduce para producir el Intermedio 2-2, y el Intermedio 2-2 se hace reaccionar con bromosuccinimida en un disolvente orgánico (tal como acetonitrilo, cloroformo, tetracloruro de carbono) para producir el compuesto 2-3 bromo-sustituido.

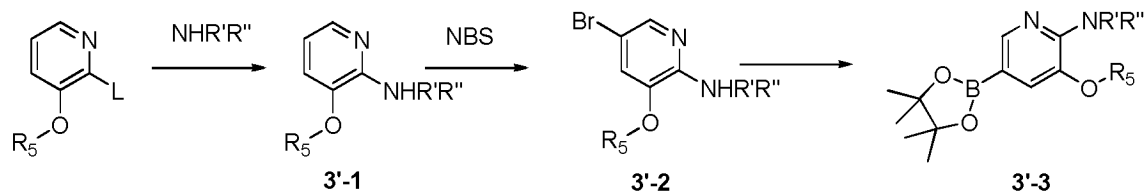
Esquema sintético 3

15



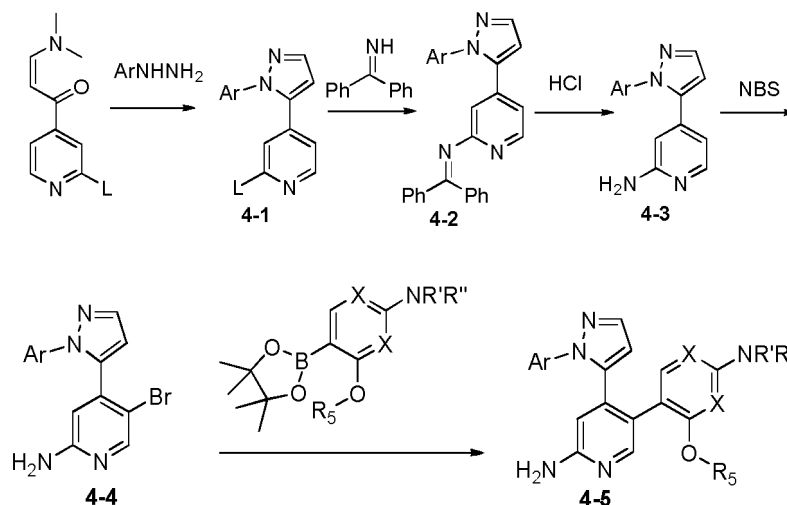
Los compuestos de Fórmula 3-3 pueden sintetizarse siguiendo el siguiente esquema sintético 3. L es un grupo saliente (tal como Cl, Br); NR'R'' es un heterocíclico de 3-12 miembros opcionalmente protegido con Boc; X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH; y R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno alquilo C₁₋₆ sustituido, y alquilo C₁₋₆ no sustituido. El Intermedio 3-1 se puede preparar en presencia de hidruro de sodio y N,N-dimetilformamida, El intermedio 3-2 se puede preparar mediante bromación en presencia de un disolvente orgánico (tal como acetonitrilo, cloroformo, y tetracloruro de carbono) y bromosuccinimida, y el Intermedio 3-2 se puede hacer reaccionar adicionalmente con bis(pinacolato)diboro para producir los Intermedios 3-3.

Esquema sintético 3'



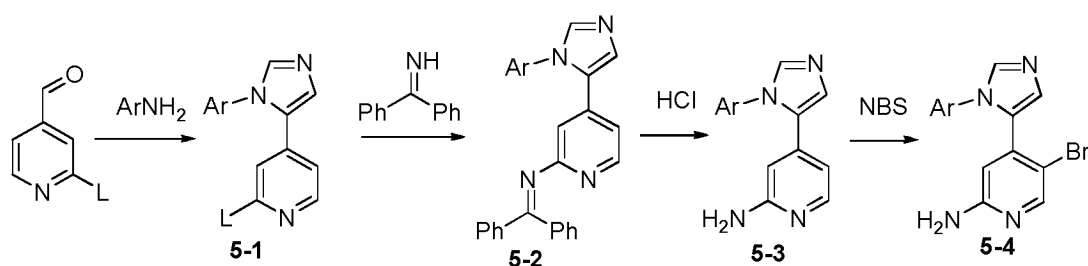
Los compuestos de Fórmula 3'-3 se pueden sintetizar siguiendo el esquema sintético 3'. L es un grupo saliente (tal como Cl, Br); NR'R'' es heterocíclico de 3-12 miembros opcionalmente protegido con Boc; y R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido, y alquilo C₁₋₆ no sustituido. El Intermedio 3'-1 se puede preparar en presencia de hidruro de sodio y N,N-dimetilformamida, El Intermedio 3'-2 se puede preparar mediante bromación en presencia de un disolvente orgánico (tal como acetonitrilo, cloroformo, y tetracloruro de carbono) y bromosuccinimida, y el Intermedio 3-2 se puede hacer reaccionar adicionalmente con bis(pinacolato)diboro para producir el Intermedio 3-3.

Esquema sintético 4



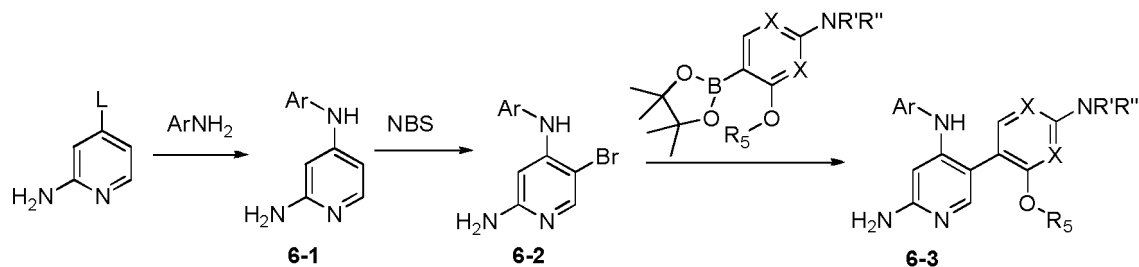
- 5 Los compuestos de Fórmula 4-5 pueden sintetizarse siguiendo el siguiente esquema sintético 4. Ar se selecciona de entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo; L es un grupo saliente (tal como Cl, Br); NR'R'' es un heterociclo de 3-12 miembros opcionalmente protegido con Boc; X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N o CH; y R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido, y alquilo C₁₋₆ no sustituido. La reacción de cierre de anillo entre 1-(2-halopiridin-4-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona e hidrazina en un disolvente orgánico tal como etanol produce el Intermedio 4-1. El Intermedio 4-1 se acopla con benzofenona imina con catálisis de paladio para producir el Intermedio 4-2, y entonces el grupo protector de benzofenona se desprotege con ácido (tal como ácido clorhídrico diluido) para producir el Intermedio 4-3. El Intermedio 4-3 se broma con bromosuccinimida para producir el Intermedio 4-4, que entonces se somete a reacción de acoplamiento con éster de borato en presencia de un catalizador de paladio para producir finalmente el compuesto 4-5. Si el compuesto 4-5 tiene un grupo protector (tal como Boc), se puede desproteger adicionalmente para producir el compuesto objetivo.

Esquema sintético 5



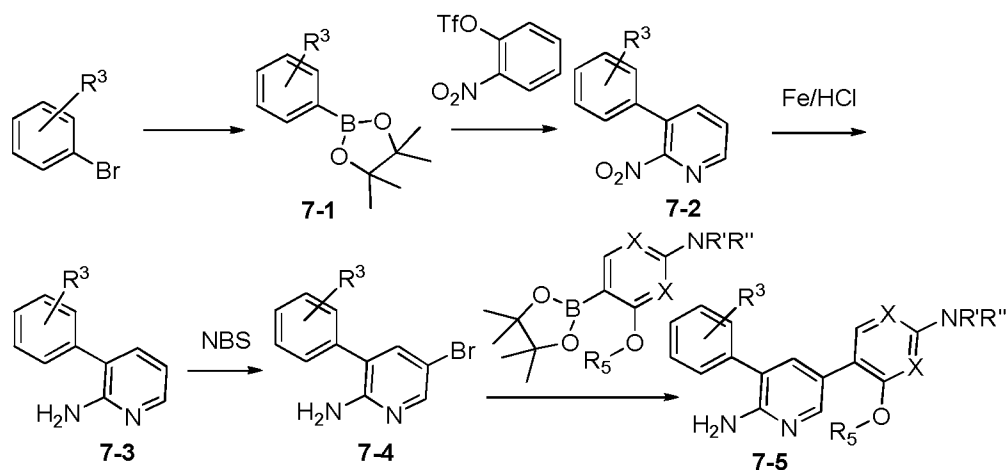
- Los compuestos de Fórmula 5-4 pueden sintetizarse siguiendo el siguiente esquema sintético 5. Ar se selecciona de entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo; y L es un grupo saliente (tal como Cl, Br). 2-Halo-4-piridin-carbaldehído se hace reaccionar en primer lugar con una amina en un disolvente orgánico tal como tolueno, y entonces se hace reaccionar con isocianuro de tosilmetilo a través de cierre de anillo en una condición básica para producir el Intermedio 5-1. El Intermedio 5-1 se acopla con benzofenona imina en presencia de un catalizador de paladio para producir el Intermedio 5-2, del que el grupo protector de benzofenona se retira entonces con ácido (tal como ácido clorhídrico diluido) para producir el Intermedio 5-3. El Intermedio 5-3 se broma con bromosuccinimida para producir el Intermedio 5-4.

Esquema sintético 6



- 5 Los compuestos de Fórmula 6-3 pueden sintetizarse siguiendo el siguiente esquema sintético 6. Ar se selecciona de entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo; L es un grupo saliente (tal como Cl, Br); NR'R'' es un heterocíclico de 3-12 miembros opcionalmente protegido con Boc; X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH; y R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido, y alquilo C₁₋₆ no sustituido. 4-Halo-2-aminopiridina se acopla con amina en presencia de un catalizador de paladio para producir el Intermedio 6-1, y el Intermedio 6-1 se broma con bromosuccinimida para producir el Intermedio 6-2, que entonces se acopla con éster de borato en presencia de un catalizador de paladio para producir finalmente el compuesto 6-3. Si el compuesto 6-3 tiene un grupo protector, puede protegerse adicionalmente en una condición ácida para producir el compuesto objetivo.

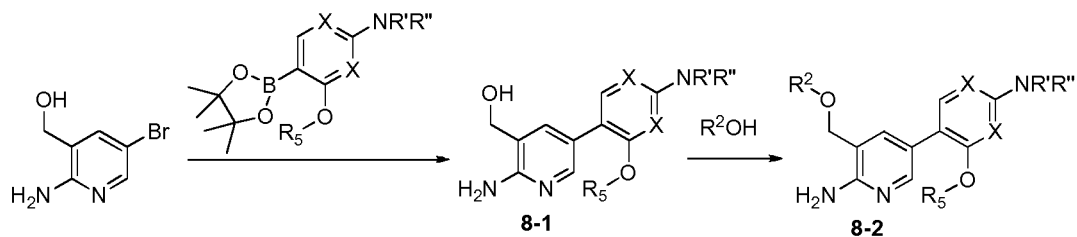
15 Esquema sintético 7



- 20 Los compuestos de Fórmula 7-5 pueden sintetizarse siguiendo el siguiente esquema sintético 7. NR'R'' es un heterocíclico de 3-12 miembros opcionalmente protegido con Boc; X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH, y R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido, y alquilo C₁₋₆ no sustituido. El éster de borato 7-1 se prepara en presencia de bis(pinacolato)diboro y paladio. El Intermedio 7-1 se acopla en presencia de un catalizador de paladio para producir el Intermedio 7-2, que entonces se reduce con hierro y ácido clorhídrico diluido para producir el Intermedio 7-3. El Intermedio 7-3 se broma con bromosuccinimida para producir el Intermedio 7-4, que entonces se acopla con éster de borato en presencia de un catalizador de paladio para producir finalmente el compuesto 7-5. Si el compuesto 7-5 tiene un grupo protector, puede protegerse adicionalmente en una condición ácida para producir el compuesto objetivo.

Esquema sintético 8

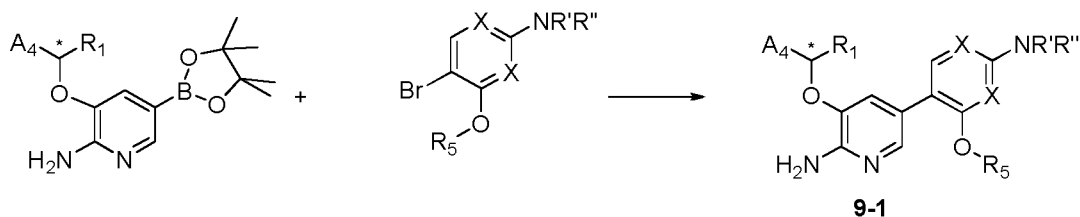
30



Los compuestos de Fórmula 8-2 pueden sintetizarse siguiendo el siguiente esquema sintético 8. NR'R'' es un heteroalicyclilo de 3-12 miembros opcionalmente protegido con Boc; X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH; y R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido, y alquilo C₁₋₆ no sustituido. 3-Hidroximetil-5-bromo-2-aminopiridina se acopla con éster de borato en presencia de un catalizador de paladio para producir el Intermedio 8-1, que entonces se somete a reacciona de Mitsunobu para dar el compuesto de Fórmula 8-2. Si el compuesto 8-2 tiene un grupo protector, puede protegerse adicionalmente en una condición ácida para producir el compuesto del título.

Esquema sintético 9

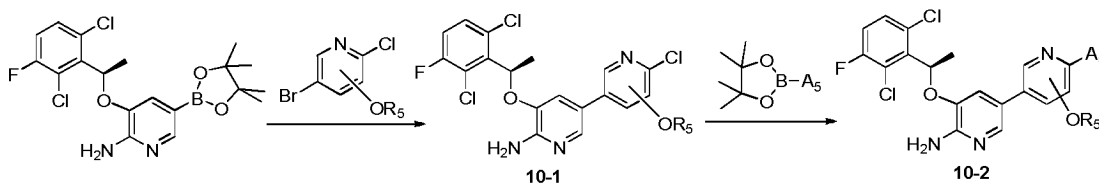
10



Los compuestos de Fórmula 9-1 pueden sintetizarse siguiendo el siguiente esquema sintético 9. NR'R'' es un heteroalicyclilo de 3-12 miembros opcionalmente protegido con Boc; X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH; y R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido, y alquilo C₁₋₆ no sustituido. El éster de borato de piridina se acopla en presencia de un catalizador de paladio para producir el compuesto objetivo 9-1. Si el compuesto 9-1 tiene un grupo protector, puede protegerse adicionalmente en una condición ácida para producir el compuesto objetivo. Cuando el compuesto de Fórmula 1-3 se usa como el reactivo, se obtiene el compuesto objetivo correspondiente.

20

Esquema sintético 10



Los compuestos de Fórmula 10-2 pueden sintetizarse siguiendo el siguiente esquema sintético 10. A₅ es un heteroalicyclilo de 3-12 miembros opcionalmente protegido con Boc; el heteroátomo de heteroalicyclilo puede no estar directamente conectado con el átomo de boro del éster de borato; y R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆. El éster de borato se acopla en presencia de un catalizador de paladio para producir el Intermedio 10-1, que entonces se acopla con otro éster de borato en presencia de un catalizador de paladio para producir finalmente el compuesto 10-2. Si el compuesto 10-2 tiene un grupo protector, puede protegerse adicionalmente en condiciones ácidas para producir el compuesto objetivo.

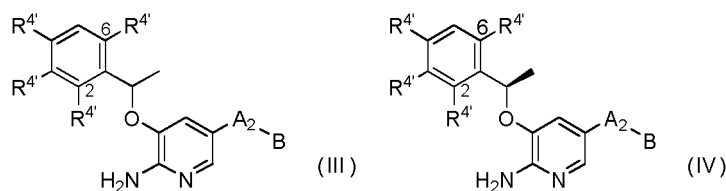
A menos que se indique de otro modo, los significados de grupos y términos en los esquemas sintéticos anteriores son los mismos que los de los compuestos de Fórmula (I), (II), (III), y (IV).

35

Los esquemas sintéticos anteriores solo enumeran el proceso de fabricación de una parte de los compuestos divulgados en el presente documento; de acuerdo con el conocimiento general en la técnica y basándose en los esquemas sintéticos anteriores, un experto en la materia puede usar también métodos similares para fabricar otros compuestos que se divulgan en el presente documento.

40

En referencias a los compuestos de Fórmula (III) o Fórmula (IV) en el presente documento, el fenilo se numera tal como sigue:



45

El término "compuesto" de la presente invención comprende todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, y tautómeros.

Los compuestos de la presente invención pueden ser asimétricos, por ejemplo, teniendo uno o más estereoisómero(s). A menos que se indique de otro modo, están incluidos todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros de los mismos. Los compuestos que contienen átomo(s) de carbono asimétrico de la presente invención se pueden aislar como una forma racémica o una forma pura ópticamente activa. La forma pura ópticamente activa se puede obtener a partir de la resolución de mezclas racémicas, o sintetizarse a partir de material(es) de partida quiral(es) o reactivo(s) quiral(es).

10

Los compuestos de la invención también incluyen forma tautoméricas. Las formas tautoméricas se derivan de cambiar un enlace sencillo y un doble enlace adyacente asociado con la migración de un protón.

En la definición de compuestos de Fórmulas (I)-(IV), los términos tal como se usan en el presente documento tienen los siguientes significados:

15

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo, preferiblemente flúor, cloro, o bromo.

El término "hidroxi" se refiere a -OH.

20 El término "carboxilo" se refiere a -COOH.

El término "amino" se refiere a -NH₂, -NH(alquilo), o -N(alquilo)₂. Ejemplos específicos de "amino" incluyen, pero sin limitación, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -NHC₂H₅, -N(CH₃)C₂H₅, y similares.

25 El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que consiste en átomo(s) de carbono y átomos de hidrógeno, tal como alquilo C₁₋₂₀, preferiblemente alquilo C₁₋₆, tal como metilo, etilo, propilo (tal como n-propilo e isopropilo), butilo (tal como n-butilo, isobutilo, sec-butilo o *tert*-butilo), pentilo (tal como n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metil-hexilo, y similares. El grupo "alquilo" puede estar no sustituido o sustituido con sustituyente(s) incluyendo, pero sin limitarse a, alcoxi, ciano, carboxilo, arilo, heteroarilo, amino, halógeno, sulfonilo, sulfinilo, fosforilo, e hidroxi.

30

El término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico o condensado todo de carbono que tiene un sistema de electrones π completamente conjugado con 6-14 átomos de carbono, preferentemente de 6 a 12 átomos de carbono, de la manera más preferente 6 átomos de carbono. El arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyente(s). Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, alquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, amino, halógeno, hidroxi, sulfinilo, sulfonilo, fosforilo, y heteroalícicilo. Los ejemplos no limitantes de arilo no sustituido incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo y antraceno.

35

El término "arilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con arilo tal como se define anteriormente en el presente documento, preferiblemente alquilo C₁₋₆ sustituido con arilo. Los ejemplos no limitantes de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, -CH₂-fenilo, -(CH₂)₂-fenilo, -(CH₂)₃-fenilo, -CH(CH₃)-fenilo, -CH₂-CH(CH₃)-fenilo, -(CH₂)₄-fenilo, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-fenilo, -CH₂-CH₂-CH(CH₃)-fenilo, y similares.

40

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico o condensado de 5-12 miembros que tiene un sistema de electrones π completamente conjugado con 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 átomos en el anillo, entre los que 1, 2, 3 o 4 átomo(s) de anillo se selecciona(n) entre el grupo que consiste en N, O, y S, y el/los otro(s) átomo(s) de anillo es/son C. El "heteroarilo" puede estar no sustituido o sustituido con sustituyente(s) que incluyen, pero sin limitarse a, alquilo, alcoxi, arilo, arilalquilo, amino, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, carbonilo, y heteroalícicilo. Los ejemplos no limitantes de grupo heteroarilo no sustituidos incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, iso-quinolinilo, tetrazolilo, y triazinilo.

45

50

El término "heteroarilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con heteroarilo tal como se define anteriormente en el presente documento, preferiblemente alquilo C₁₋₆ sustituido con heteroarilo. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación, -CH₂-pirazolilo, -(CH₂)₂-piridinilo, -(CH₂)₃-tienilo, -CH(CH₃)-pirazinilo, -CH₂-CH(CH₃)-furilo, y similares.

55

El término "heteroalícicilo" se refiere a un anillo monocíclico o condensado de 3-12 miembros que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 átomos en el anillo, entre los que 1 o 2 átomo(s) de anillo es/son heteroátomo(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en N, O, y S(O)_n (en donde n es 0, 1 o 2), y el/los otro(s) átomo(s) es/son C. Un anillo de este tipo puede ser saturado o insaturado (por ejemplo, teniendo uno o más doble(s) enlace(s)), pero no tiene un sistema de electrones π completamente conjugado. Los grupos heteroalícicilo de 3 miembros saturados incluyen, pero sin limitación, oxiranilo, tiiranilo, y aziranilo; Los grupos heteroalícicilo de 4 miembros saturados incluyen, pero sin limitación, azetidino, dioxetano, y tietanilo; Los heteroalícicilo de 5 miembros saturados incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y tetrahidropirazolilo; Los grupos heteroalícicilo de 6 miembros saturados incluyen, pero sin

60

65

limitación, piperidinilo, tetrahidropiraniolo, tetrahidrotiopiraniolo, morfolinilo, piperazinilo, 1,4-tioxaniolo, 1,4-dioxaniolo, tiomorfolinilo, y 1,4-ditianilo; Los grupos heteroalíciclico de 7 miembros saturados incluyen, pero sin limitación, azepaniolo, oxepaniolo, y tiepaniolo; Los grupos heteroalíciclico de 5 miembros insaturados incluyen, pero sin limitación, pirrolinilo, dihidrofurilo, y dihidrotienilo; y los grupos heteroalíciclico de 6 miembros insaturados incluyen, pero sin limitación, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, dihidropiraniolo, tetrahidropiraniolo, y dihidrotiopiraniolo. Heteroalíciclico puede estar no sustituido o cada átomo de hidrógeno del heteroalíciclico puede estar sustituido con sustituyente(s) que incluyen, pero sin limitarse a, alquilo, alcoxi, =O, arilo, arilalquilo, -COOH, -CN, amino, halógeno, e hidroxilo.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la fórmula general que es efectiva para el tratamiento cuando el compuesto se administra a un mamífero que lo necesita. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de la potencia específica del agente terapéutico y la edad, estado fisiológico, presencia de otros estados patológicos, y el estado nutricional del paciente. Además, el uso simultáneo de la otra medicación para el tratamiento afectará a la determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz de los agentes terapéuticos que van a administrarse.

"Tratamiento" significa cualquier tratamiento de enfermedades en mamíferos, que incluye:

- (i) prevenir una enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad de no se desarrollen;
- (ii) inhibir la enfermedad, es decir, impedir el desarrollo de síntomas clínicos; y/o
- (iii) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de síntomas clínicos.

Los compuestos de la presente invención, o sales, estereoisómeros, o enantiómeros de los mismos, o mezclas de los mismos se pueden administrar solos como sustancia activa, y se administran preferiblemente en forma de composiciones farmacéuticas.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, o un enantiómero del mismo, o una mezcla de los mismos como principios activos, y uno o más vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s).

"Composición farmacéutica" se refiere a una formulación que consiste en uno o más compuesto(s) de la presente invención, o sal(es), estereoisómero(s), o enantiómero(s) de los mismos, o mezcla(s) de los mismos, y vehículo(s) que se acepta generalmente en la técnica para la administración de compuestos biológicamente activos a un organismo (tal como un ser humano).

la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo que no provoca una estimulación significativa en un organismo, y no anulará la actividad biológica y propiedades del compuesto activo. El "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia inerte administrada junto con el ingrediente activo y que es beneficiosa para la administración, incluyendo, pero sin limitación, cualquier sustancia deslizante, agentes edulcorantes, diluyentes, conservantes, tintes/colorantes, potenciadores del sabor, tensioactivos, agentes humectantes, agentes dispersantes, agentes disgregantes, agentes de suspensión, estabilizantes, agentes isotónicos, disolventes y emulsionantes, que están autorizados por la *State Food and Drug Administration* y son aceptables para el ser humano o animales (tal como ganado). Los ejemplos no limitantes de los vehículos incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y diversos tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceite vegetal, y polietilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular en formulaciones sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, pastas, emulsiones, suspensiones, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas, y aerosoles, y similares.

Vías típicas de la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo incluyen, pero sin limitación, administración oral, rectal, transmucosa, enteral, y tópica, transdérmica, por inhalación, parenteral, sublingual, intravaginal, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea e intravenosa. La vía preferida de la administración es oral.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden fabricar usando el método bien conocido en la técnica, tal como método de mezclado convencional, método de disolución, método de granulación, método de fabricación de grageas, método de molienda, método de emulsión, método de liofilización y similares.

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se encuentran en forma oral. Para la administración oral, los compuestos activos se pueden mezclar con vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) bien conocidos en la técnica para formular una composición farmacéutica. Tales vehículo(s) permiten que los compuestos de la presente invención se formulen como comprimidos, píldoras, pastillas para chupar, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabe, agentes de suspensión, o similares, para la administración oral a un paciente.

Una composición farmacéutica oral sólida se puede fabricar mediante un método convencional de mezclado, llenado o formación de comprimidos. Por ejemplo, puede obtenerse mezclando el compuesto activo con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, añadiendo otros auxiliares adecuados según se requiera, y entonces procesando la mezcla en gránulos, dando comprimidos o núcleos de grageas. Los auxiliares adecuados incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, diluyentes, agentes disgregantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, agentes edulcorantes, y agentes aromatizantes, y similares. Se muestran a modo de ejemplo celulosa microcristalina, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón; talco, almidón, estearato de magnesio, estearato de calcio o ácido esteárico; lactosa, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol o fosfato de dicalcio; sílice; carboximetilcelulosa de sodio reticulada, almidón pregelatinizado, glicolato de sodio de almidón, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, metilcelulosa, agar, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona reticulada, y similares. Los núcleos de grageas pueden estar opcionalmente recubiertos de acuerdo con métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica, especialmente usando un recubrimiento entérico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para administración parenteral, tales como soluciones estériles, suspensiones o productos liofilizados con forma farmacéutica unitaria adecuada. Excipientes adecuados, tales como cargas, agentes tamponadores, o tensioactivos, se pueden usar.

En el presente documento se divulga también un método para regular la actividad de la proteína quinasa que comprende poner en contacto la proteína quinasa con el compuesto de Fórmula (I), (II), (III), o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, o un enantiómero del mismo, o una mezcla de los mismos. Preferentemente, la proteína quinasa se selecciona de entre ALK. Además, la proteína quinasa comprende una quinasa mutada, en donde la quinasa mutada se selecciona de entre quinasa ALK.

Además, en el presente documento se divulga un uso de un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, o un enantiómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una composición farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades, en donde las enfermedades son aquellas relacionadas con la actividad de proteína quinasa (tales como ALK), tal como proliferación de células anómalas, en donde la proliferación de células anómalas incluye cáncer. La presente invención también proporciona un compuesto de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, o un enantiómero del mismo, una mezcla de los mismos, o una composición farmacéutica de la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades mediadas por ALK.

Las enfermedades mediadas por ALK incluyen carcinoma pulmonar de células no pequeñas ALK positivo, linfoma anaplásico de células grandes, fibroblastoma inflamatorio, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de mama, cáncer colorrectal, linfoma difuso de linfocitos B grandes, histiocitosis sistémica, y neuroblastoma, y similares, preferiblemente carcinoma pulmonar de células no pequeñas ALK positivo.

Además, en el presente documento se divulga un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades en mamíferos (tal como el ser humano), en donde las enfermedades son aquellas relacionadas con la actividad de proteína quinasa (tales como ALK), que comprende administrar a un mamífero (tal como un ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), o (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable, o un estereoisómero, un enantiómero del mismo, o una mezcla de los mismos, o una composición farmacéutica del mismo.

Además, en el presente documento se divulga un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable, un estereoisómero, o un enantiómero del mismo, una mezcla de los mismos, o una composición farmacéutica del mismo para modular la actividad de proteína quinasa o para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades en mamíferos (tal como el ser humano) asociadas con la actividad de proteína quinasa. La proteína quinasa preferida es ALK. La proteína quinasa comprende una quinasa mutada, en donde la quinasa mutada se selecciona de entre quinasa ALK.

Ejemplos

El fin de los siguientes ejemplos específicos es facilitar a los expertos en la materia una comprensión y puesta en práctica más claras de la invención. Estos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención, y son meramente ilustraciones a modo de ejemplo y representantes típicos de la invención, en la medida que los ejemplos se cubren por la definición de compuestos en las reivindicaciones.

Los expertos en la materia entenderían que existen otras rutas sintéticas implicadas en la preparación de los compuestos de la invención, las proporcionadas a continuación son ejemplos no limitantes.

Todas las operaciones que implican materiales de partida que se oxidan fácilmente o se hidrolizan fácilmente se llevan a cabo bajo una atmósfera protectora de nitrógeno. A menos que se indique de otro modo, los materiales de partida usados en la invención están disponibles en el mercado y se usaron sin purificación adicional.

La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice (200-300 de malla) producido por Qingdao Chemical Co., Ltd. La cromatografía de cada fina se realizó usando paneles prefabricados (gel de sílice 60 PF₂₅₄, 0,25 mm) producidos por E. Merck. La separación de compuestos quirales y medición del exceso enantiomérico (ee) se realizaron usando el aparato Agilent LC serie 1200 (columna: CHIRALPAK AD-H, diámetro 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros, 30 °C). El espectro de RMN (RMN) se realizó usando el espectrómetro de RMN Varian VRMNS-400; La CL/EM se realizó usando el aparato FINNIGAN Thermo LCQ Advantage MAX, Agilent LC serie 1200 (columna: Waters Symmetry C18, diámetro 4,6 x 50 mm, 5 micrómetros, 35 °C), y IEN (+) modo iónico.

Ejemplos

10

Intermedio 1: 4-(3-Metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato *terc*-butilo

Etapa 1: 4-(3-Metoxilfenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

15

3-Bromoanisol (1,0 g, 5 mmol), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 6 mmol), Pd₂(dba)₃ (229 mg, 0,25 mmol), BINAP (328 mg, 0,5 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (0,72 g, 7,5 mmol) se añadieron en tolueno seco (20 ml). El resultante se purgó con nitrógeno y se agitó a 80 °C durante una noche. Después la solución se enfrió, se concentró y se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(3-metoxilfenil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,4 g, 96% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 293,2 [M+1].

20

Etapa 2: 4-(3-Metoxil-4-bromofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución agitada de 4-(3-metoxilfenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml), se añadió gota a gota a 0 °C una solución de bromo líquido (0,87 g, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Después de que se completara la adición, el resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. El resultante se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó, se concentró, y se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(3-metoxil-4-bromofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (756 mg, 40% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 371,1 [M+1].

25

30

Etapa 3: 4-(3-Metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato *terc*-butilo

4-(3-metoxil-4-bromofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (740 mg, 2 mmol), bis(pinacolato)diboro (1008 mg, 4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0,1 mmol) y acetato de potasio anhidro (588 mg, 6 mmol) se añadieron en 1,4-dioxano anhidro (20 ml). El resultante se purgó con nitrógeno y después se agitó a 120 °C durante 2 horas. Después la solución se enfrió, se concentró y se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (640 mg, 76% de rendimiento). EM m/z[IEN]:419,3[M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,212 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,58-6,40 (m, 2H), 3,861 (s, 3H), 3,593-3,555 (m, 4H), 3,125-3,110 (m, 4H), 1,483 (s, 9H), 1,240 (s, 12H).

35

40

Intermedio 2: 1-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-metilpiperazina

Etapa 1: 1-(3-metoxil-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina

5-Fluoro-2-nitroanisol (14,0 g, 83 mmol), *N*-metilpiperazina (9,1 g, 91 mmol) y carbonato de potasio (34,5 g, 250 mmol) se añadieron en DMSO (200 ml). El resultante se agitó a 90 °C durante una noche. Después el resultante se enfrió, se añadió agua (3 l), y el sólido precipitado se filtró y se secó para dar 1-(3-metoxil-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina (20,9 g). EM m/z [IEN]: 252,1 [M+1].

45

50

Etapa 2: 1-(3-metoxil-4-aminofenil)-4-metilpiperazina

1-(3-Metoxil-4-nitrofenil)-4-metilpiperazina (20,8 g, 83 mmol) y níquel Raney (4,0 g) se añadieron en metanol (200 ml), y entonces el aire se sustituyó por hidrógeno. El resultante se agitó durante una noche bajo la atmósfera de hidrógeno. El resultante se filtró y se concentró para dar 1-(3-metoxil-4-aminofenil)-4-metilpiperazina (17,0 g, 93% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 222,2 [M+1].

55

Etapa 3: 1-(3-metoxil-4-bromofenil)-4-metilpiperazina

1-(3-Metoxil-4-aminofenil)-4-metilpiperazina (16,6 g, 75 mmol) y CuBr (21,5 g, 0,15 mol) se añadieron en tetrahidrofurano (200 ml), y entonces nitrito de amilo (17,6 g, 0,15 mol) se añadió gota a gota con agitación. El resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se sometió a reflujo durante 3 horas. Después el resultante se enfrió, se filtró, y el filtrado se concentró y se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1: 1) para dar 1-(3-metoxil-4-bromofenil)-4-metilpiperazina (5,98 g, 28% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 285,1 [M+1].

60

65

Etapa 4: 1-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-metilpiperazina

1-(3-Metoxil-4-bromofenil)-4-metilpiperazina (2,85 g, 10 mmol), bis(pinacolato) diboro (3,78 g, 15 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (366 mg, 0,5 mmol) y acetato de potasio anhidro (1,96 g, 20 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano anhidro (100 ml). El
5 resultante se purgó con nitrógeno y se agitó a 120 °C durante 3 horas. Después el resultante se enfrió, se concentró y se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-metilpiperazina (1,86 g, 56% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 333,2 [M+1].

Intermedio 3: 4-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**Intermedio 4: 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona****Etapa 1: 2-cloro-N-metoxil-N-metilisonicotinamida**

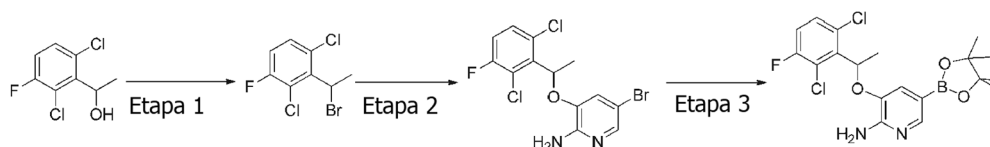
15 A una solución de ácido 2-cloroisonicotínico (18,0 g, 0,115 mol) en CH₂Cl₂ (250 ml), N,N-carbonildiimidazol (17,0 g, 0,105 mol) se añadió en porciones con agitación a temperatura ambiente. Tras completarse la adición, el resultante se agitó durante 0,5 horas, entonces se añadió N,O-dimetilhidroxilamina (10,2 g, 0,167 mol), y el resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Dietil éter (200 ml) se añadió, y el resultante se lavó con agua, se secó y
20 se concentró para dar 2-cloro-N-metoxil-N-metilisonicotinamida (18,0 g, 78% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 201,0 [M+1].

Etapa 2: 1-(2-cloropiridin-4-il)etanona

25 A una solución de 2-cloro-N-metoxil-N-metilisonicotinamida (10,0 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml), se añadió bromuro de metilmagnesio 3 M (50 ml, 150 mmol) con agitación a 0 °C. Después de que se completara la adición, el resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con acetato de etilo, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-(2-cloropiridin-4-il)etanona (7,5 g, 96% de rendimiento). EM m/z [IEN]:
30 156,0 [M+1].

Etapa 3: 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona

1-(2-Cloropiridin-4-il)etanona (7,5 g, 48 mmol) se añadió en DMF/DMA (40 ml), y el resultante se agitó a 100 °C
35 durante 2 horas. Después el resultante se enfrió, se vertió en éter de petróleo (500 ml). El sólido se filtró, se lavó con dietil éter, y se secó para dar 1-(2-cloropiridin-4-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (7,4 g, 74% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 211,1 [M+1].

Intermedio 5: 3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-aminopiridina**Etapa 1: 1,3-dicloro-2-(1-bromoetil)-4-fluorobenceno**

45 A una solución de trifetilfosfina (27,8 g, 0,106 mol) en CH₂Cl₂ (200 ml), se añadió bromo líquido (16,8 g, 0,105 mol) lentamente con agitación a 0 °C. Después de que se completara la adición, el resultante se agitó durante 10 minutos, y entonces se le añadió 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol (20,9 g, 0,10 mol). Tras completarse la adición, el resultante se agitó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con etanol, y el líquido de reacción se vertió en
50 una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1,3-dicloro-2-(1-bromoetil)-4-fluorobenceno (25,8 g, 95% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,28 (m, 1H), 7,05 (t, 1H), 5,97 (c, 1H), 2,16 (d, 3H).

Etapa 2: 5-bromo-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-2-aminopiridina

1,3-Dicloro-2-(1-bromoetil)-4-fluorobenceno (25,8 g, 95 mmol), 2-amino-5-bromo-piridin-3-ol (28,7 g, 152 mmol) y K₂CO₃ (26,2 g, 190 mmol) se añadieron en DMF (400 ml) a temperatura ambiente. Tras completarse la adición, el resultante se hizo reaccionar durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución se concentró, se añadió

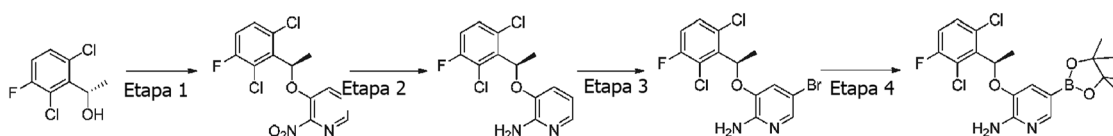
CH₂Cl₂, y el resultante se lavó con agua, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5-bromo-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-2-aminopiridina (15,2 g, 42% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 380,9 [M+1].

5 Etapa 3: 3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-aminopiridina

5-Bromo-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-2-aminopiridina (7,6 g, 20 mol), bis(pinacolato)diboro (7,56 g, 30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (732 mg, 1 mmol) y acetato de potasio anhidro (4,90 g, 50 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano anhidro (200 ml), y el resultante se purgó con nitrógeno. El resultante se hizo reaccionar a 100 °C durante 4 horas.

10 Después el resultante se enfrió, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-aminopiridina (5,12 g, 60% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 427,1 [M+1].

15 Intermedio 6: (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-aminopiridina



20 Etapa 1: (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-2-nitropiridina

(S)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol (20,9 g, 0,10 mol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (200 ml), y entonces 3-hidroxi-2-nitropiridina (16,0 g, 0,11 mol) y trifenilfosfina (40,0 g, 0,15 mol) se añadieron posteriormente en una atmósfera de nitrógeno. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió DIAD (40 ml, 0,15 mol) y el resultante se agitó durante 12 horas. El disolvente se evaporó, y el producto de aceite bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-2-nitropiridina (20,2 g, 61% de rendimiento).

30 Etapa 2: (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-2-aminopiridina

A una solución de (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-2-nitropiridina (20,0 g, 60 mmol) en etanol (300 ml), HCl 2 M (15 ml) y polvo de hierro reducido (27 g, 480 mmol) se añadieron con agitación a 0 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se calentó durante 12 horas. Después el resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se concentró para dar (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-2-aminopiridina (17,0 g, 94% de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa. EM m/z [IEN]: 301,0 [M+1].

35 Etapa 3: (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-5-bromo-2-aminopiridina

A una solución de (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-2-aminopiridina (15,0 g, 50 mmol) en acetonitrilo (200 ml), N-bromobutanamida (10 g, 56 mmol) se añadió en porciones con agitación a 0 °C. Después de que se completara la adición, el resultante se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó, y se añadió CH₂Cl₂. La solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-5-bromo-2-aminopiridina (9,88 g, 52% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 380,9 [M+1].

45 Etapa 4: (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-aminopiridina

(R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-5-bromo-2-aminopiridina (7,6 g, 20 mol), bis(pinacolato)diboro (7,56 g, 30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (732 mg, 1 mmol) y acetato de potasio anhidro (4,90 g, 50 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano anhidro (200 ml), y se purgó con nitrógeno. El resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después el resultante se enfrió, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etioxil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-aminopiridina (5,46 g, 64% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 427,1 [M+1].

55 Intermedio 7: 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina

Etapa 1: 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina

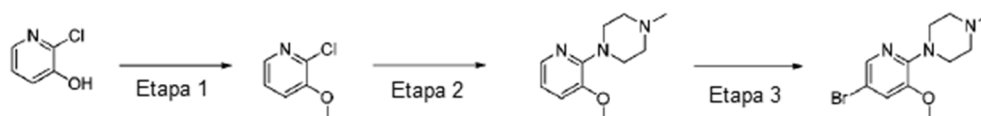
A una solución de N-isopropilpiperazina (1,27 g, 10 mmol) en DMF anhidra (60 ml), se añadió NaH (600 mg, 60%, 15 mmol). El resultante se agitó durante 10 minutos, y se añadió 2-cloro-4-metoxipirimidina (1,44 g, 10 mmol). Tras

completarse la adición, la reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. El disolvente se evaporó, y el producto de aceite bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina (1,75 g, 74% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 237,2 [M+1].

5 Etapa 2: 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina

A una solución de 2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina (1,65 g, 7 mmol) en acetonitrilo (50 ml), *N*-bromobutanamida (1,37 g, 7,7 mmol) se añadió en porciones con agitación a 0 °C. El resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó, y se añadió CH₂Cl₂. El resultante se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina (1,58 g, 72% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 315,1 [M+1].

15 Intermedio 8: 1-(5-bromo-3-metoxilpiridin-2-il)-4-metilpiperazina



Etapa 1: 2-cloro-3-metoxilpiridina

20 2-Cloro-3-hidroxipiridina (2,59 g, 20 mmol), yodometano (2,98 g, 21 mmol) y K₂CO₃ (5,52 g, 40 mmol) se añadieron a DMF (50 ml), y el resultante se agitó a 60 °C durante 4 horas. Después el resultante se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-cloro-3-metoxilpiridina (2,58 g, 90% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 144,0 [M+1].

25 Etapa 2: 1-(3-metoxilpiridin-2-il)-4-metilpiperazina

2-Cloro-3-metoxilpiridina (2,58 g, 18 mmol), *N*-metilpiperazina (2,7 g, 27 mmol), Pd₂(dba)₃ (824 mg, 0,9 mmol), BINAP (1,12 g, 1,8 mmol), y Cs₂CO₃ (14,4 g, 45 mmol) se añadieron en tolueno seco (200 ml). El resultante se calentó a reflujo durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. el líquido de reacción se filtró, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-(3-metoxilpiridin-2-il)-4-metilpiperazina (1,71 g, 46% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 208,1 [M+1].

Etapa 3: 1-(5-bromo-3-metoxilpiridin-2-il)-4-metilpiperazina

35 A una solución de 1-(3-metoxilpiridin-2-il)-4-metilpiperazina (1,66 g, 8 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se añadió *N*-bromobutanamida (1,57 g, 8,8 mmol) en porciones con agitación a 0 °C. Después de que se completara la adición, el resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y se añadió CH₂Cl₂. El resultante se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-(5-bromo-3-metoxilpiridin-2-il)-4-metilpiperazina (1,58 g, 69% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 286,1 [M+1].

40 Intermedio 9: 1-(5-bromo-4-metoxilpiridin-2-il)-4-metilpiperazina

Etapa 1: 1-(4-metoxilpiridin-2-il)-4-metilpiperazina

45 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando 2-cloro-4-metoxipiridina en lugar de 2-cloro-3-metoxipiridina, se obtuvo el compuesto del título (51% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 208,1 [M+1].

Etapa 2: 1-(5-bromo-4-metoxilpiridin-2-il)-4-metilpiperazina

50 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 8, usando 1-(4-metoxilpiridin-2-il)-4-metilpiperazina en lugar de 1-(3-metoxilpiridin-2-il)-4-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (83 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 286,1 [M+1].

55 Intermedio 10: (S)-1-(5-bromo-4-metoxilpiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina

Etapa 1: (S)-1-(4-metoxilpiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina

60 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando 2-cloro-4-metoxipiridina en lugar de 2-cloro-3-metoxipiridina, y usando (S)-1,3-dimetilpiperazina en lugar de *N*-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (43 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 222,2 [M+1].

Etapas 2: (S)-1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 8, usando (S)-1-(4-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina en lugar de 1-(3-metoxipiridin-2-il)-4-metilpiperazina se obtuvo el compuesto del título (80% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 300,1 [M+1].

Intermedio 11: (R)-1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina**Etapas 1: (R)-1-(4-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina**

10

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando 2-cloro-4-metoxipiridina en lugar de 2-cloro-3-metoxipiridina, y usando (R)-1,3-dimetilpiperazina en lugar de N-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (42 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 222,2 [M+1].

15 Etapas 2: (R)-1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 8, usando (R)-1-(4-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina en lugar de 1-(3-metoxipiridin-2-il)-4-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (82 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 300,1 [M+1].

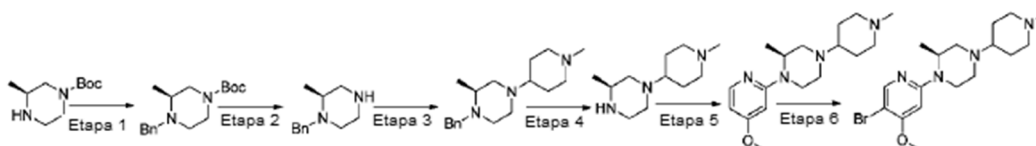
20

Intermedio 12: (S)-1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina**Etapas 1: (S)-1-(3-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina**

25 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando (S)-1,3-dimetilpiperazina en lugar de N-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (43 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 222,2 [M+1].

Etapas 2: (S)-1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 8, usando (S)-1-(3-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina en lugar de 1-(3-metoxipiridin-2-il)-4-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (82 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 300,1 [M+1].

35 Intermedio 13: (S)-1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-2-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina**Etapas 1: 4-bencil-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo**

40 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (10,0 g, 50 mmol), bromuro de bencilo (8,89 g, 52 mmol) y K₂CO₃ (13,8 g, 100 mmol) se añadieron en acetonitrilo (200 ml). El resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y se añadió acetato de etilo. El resultante se lavó con agua, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-bencil-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (12,2 g, 84% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 291,2 [M+1].

45

Etapas 2: (S)-1-bencil-2-metilpiperazina

4-bencil-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (11,6 g, 40 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml), trifluoroacetato (20 ml) se añadió gota a gota, y el resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió solución concentrada de NaOH bajo baño de agua helada para ajustar el valor de pH a más de 13, y entonces el resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró para dar (S)-1-bencil-2-metilpiperazina (6,84 g, 90% de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa. EM m/z [IEN]: 191,2 [M+1].

55 Etapas 3: (S)-1-bencil-2-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

55

(S)-1-Bencil-2-metilpiperazina (6,84 g, 36 mmol), 1-metil-4-piperidona (4,87 g, 43 mmol) y ácido acético glacial (4,32 g, 72 mmol) se añadieron sucesivamente a etanol anhidro (100 ml). El resultante se agitó durante 1 hora, y entonces se enfrió a 0 °C. Triacetoxiborohidruro de sodio (31,6 g, 150 mmol) se añadió en porciones. El resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió añadiendo acetato de etilo. El resultante se lavó con agua, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna

60

sobre gel de sílice para dar (S)-1-bencil-2-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (7,86 g, 76% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 288,2 [M+1].

Etapa 4: (S)-3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina

5

(S)-1-Bencil-2-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (7,19 g, 25 mmol) se disolvió en metanol (100 ml), Pd/C (1 g, 10%) se añadió, y el resultante se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar (S)-3-metil-1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina (4,64 g, 94% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 198,2 [M+1].

10

Etapa 5: (S)-1-(4-metoxipiridin-2-il)-2-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il) piperazina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando 2-cloro-4-metoxipiridina en lugar de 2-cloro-3-metoxipiridina, y usando (S)-2-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina en lugar de N-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (37 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 305,2 [M+1].

15

Etapa 6: (S)-1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-2-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il) piperazina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 8, usando (S)-1-(4-metoxipiridin-2-il)-2-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina en lugar de 1-(3-metoxipiridin-2-il)-4-metilpiperazina. el compuesto del título se obtuvo (62% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 383,1 [M+1].

20

Intermedio 14: 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

25 Etapa 1: 4-(4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando 2-cloro-4-metoxipiridina en lugar de 2-cloro-3-metoxipiridina, y usando 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en lugar de N-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (50 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 308,2 [M+1].

30

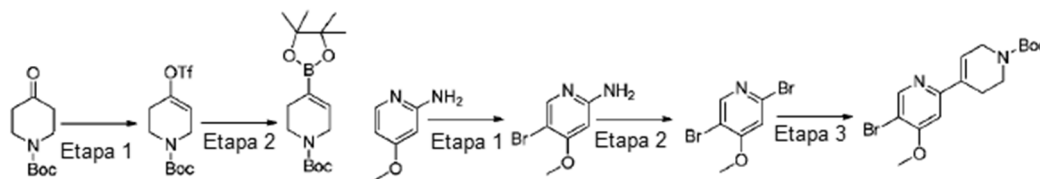
Etapa 2: 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 8, usando 4-(4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en lugar de 1-(3-metoxipiridin-2-il)-4-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (75 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 386,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,104 (s, 1H), 6,030 (s, 1H), 4,60-3,85 (a, 7H), 3,20-2,90 (a, 3H), 1,135 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

35

Intermedio 15: 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina

40



Etapa 1: 4-(trifluorometanosulfonilo)-1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina

4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (22,8 g, 115 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (150 ml), el resultante se enfrió a -78 °C, y entonces se añadió gota a gota una solución de litio diisopropilamida (126 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Tras completarse la adición, la solución se agitó durante 30 minutos, y se añadió gota a gota una solución de bis(trifluorometanosulfonilo)anilina (45,0 g) en tetrahidrofurano (126 mmol). El resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió añadiendo éter. La solución se lavó con solución 2 M de NaOH, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(trifluorometanosulfonilo)-1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina (23,4 g, 61% de rendimiento).

50

Etapa 2: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

4-(trifluorometilsulfonilo)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (23,2 g, 70 mmol), bis(pinacolato)diboro (25,4 g, 100 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2,93 g, 4 mmol) y acetato de potasio anhidro (13,7 g, 140 mmol) se añadieron en 1,4-dioxano anhidro (500 ml) y se purgó con nitrógeno. El resultante se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después el resultante se enfrió, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (13,0 g, 60% de rendimiento).

55

Etapa 3: 5-bromo-4-metoxil-2-aminopiridina

A una solución de 4-metoxil-2-aminopiridina (12,4 g, 100 mmol) en acetonitrilo (500 ml), se añadió *N*-bromobutanamida (17,8 g, 100 mmol) en porciones a 0 °C con agitación. Tras completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó y se añadió CH₂Cl₂. La solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó y se concentró para dar 5-bromo-4-metoxil-2-aminopiridina (20,3 g, 100% de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa. EM m/z [IEN]: 203,0 [M+1].

Etapa 4: 2,5-dibromo-4-metoxipiridina

Se disolvió 5-bromo-4-metoxil-2-aminopiridina (20,3 g, 100 mmol) en HBr al 40% (60 ml) y agua (40 ml) a -10 °C con agitación, y entonces se añadió una solución de NaNO₂ (17,3 g, 250 mmol) en agua (25 ml). La mezcla se agitó a baja temperatura durante 30 minutos. Se añadió bromo líquido (48,0 g, 300 mmol), y la agitación se continuó durante 2 horas. Se añadió NaOH concentrado para ajustar el valor de pH a más de 12, y entonces el resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2,5-dibromo-4-metoxipiridina (13,8 g, 52% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 267,9 [M+1].

Etapa 5: 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (3,09 g, 10 mol), 2,5-dibromo-4-metoxipiridina (2,67 g, 10 mmol), Pd(PPh₃)₄ (578 mg, 0,5 mmol) y K₂CO₃ (3,34 g, 24 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (50 ml) y agua (10 ml) y se purgó con nitrógeno. El resultante se agitó a 100 °C durante una noche. Después el resultante se enfrió, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,55 g, 42% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 369,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,49 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,62 (d, 2H), 1,49 (s, 9H).

Intermedio 16: 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina**Etapa 1: 5-bromo-2-cloro-3-aminopiridina**

5-Bromo-2-cloro-3-nitropiridina (2,38 g, 10 mmol) se disolvió en metanol (50 ml), y entonces se añadió níquel Raney (0,5 g). La mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. el níquel Raney se retiró por filtración, y el filtrado se concentró para dar 5-bromo-2-cloro-3-aminopiridina (2,08 g, 100% de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa. EM m/z [IEN]: 208,9 [M+1].

Etapa 2: 5-bromo-2-cloro-3-hidroxipiridina

Se disolvió 5-bromo-2-cloro-3-aminopiridina (2,08 g, 10 mmol) en H₂SO₄ 4 M (50 ml) a 0 °C con agitación, y entonces se añadió una solución de NaNO₂ (760 mg, 11 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, el resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 horas. Después el resultante se enfrió, se añadió NaOH concentrado para ajustar el valor de pH a 7-8. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar 5-bromo-2-cloro-3-hidroxipiridina (1,88 g, 90% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 209,9 [M+1].

Etapa 3: 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina

5-Bromo-2-cloro-3-hidroxipiridina (1,88 g, 9 mmol), yodometano (1,42 g, 10 mmol) y K₂CO₃ (2,76 g, 20 mmol) se añadieron a acetonitrilo. La solución se agitó a 80 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió añadiendo CH₂Cl₂. La solución se lavó con agua, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina (1,62 g, 81% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 223,9 [M+1].

Intermedio 17: 1-(1-(4-metoxil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-4-metilpiperazina**Etapa 1: 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo**

4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,0 g, 20 mmol), *N*-metilpiperazina (2,4 g, 24 mmol) y ácido acético glacial (2,4 g, 40 mmol) se añadieron sucesivamente a etanol anhidro (100 ml). El resultante se agitó durante 1 hora, y entonces se enfrió a 0 °C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (17,0 g, 80 mmol) en porciones, y el resultante se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió añadiendo acetato de etilo, se lavó con agua, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,25 g, 75% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 284,2 [M+1].

Etapa 2: clorhidrato de 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina

4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,25 g, 15 mmol) se disolvió en metanol (100 ml), y entonces se introdujo gas cloruro de hidrógeno hasta saturación. La solución se agitó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó por centrifugación para dar clorhidrato de 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina (4,39 g, 100% de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa. EM m/z [IEN]: 184,2 [M+1].

Etapa 3: 1-(1-(4-metoxilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-4-metilpiperazina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando 2-cloro-4-metoxipiridina en lugar de 2-cloro-3-metoxipiridina y usando clorhidrato de 1-metil-4-(piperidin-4-il)piperazina en lugar de *N*-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (58 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 291,2 [M+1].

Etapa 4: 1-(1-(5-bromo-4-metoxilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-4-metilpiperazina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del intermedio 8, usando 1-(1-(4-metoxilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-4-metilpiperazina en lugar de 1-(3-metoxipiridin-2-il)-4-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (62 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 369,1 [M+1].

Etapa 5: 1-(1-(4-metoxil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-4-metilpiperazina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 1, usando 1-(1-(5-bromo-4-metoxilpiridin-2-il)piperidin-4-il)-4-metilpiperazina en lugar de 4-(3-metoxil-4-bromofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (81 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 417,3 [M+1].

Intermedio 18: 4-(6-bromo-3-metoxilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo**Intermedio 19: 4-(6-bromo-5-metoxilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando 2,6-dibromo-3-metoxilpiridina en lugar de 2-cloro-3-metoxilpiridina y usando *N*-metilpiperazina en lugar de *N-terc*-(butoxicarbonil)piperazina. El Intermedio 18 4-(6-bromo-3-metoxilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (21% de rendimiento) y el Intermedio 19 4-(6-bromo-5-metoxilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (43% de rendimiento) se separaron finalmente mediante la cromatografía en columna sobre gel de sílice. EM m/z [IEN]: 372,1 [M+1].

Intermedio 20: 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo**Intermedio 21: 4-(5-bromo-4-metoxilpiridin-2-il)piperazin-2-ona****Etapa 1: 2-(4-metoxipiridin-2-ilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo**

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando 2-cloro-4-metoxipiridina en lugar de 2-cloro-3-metoxipiridina, y usando 2-aminoetilcarbamato de *terc*-butilo en lugar de *N*-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (53 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 268,2 [M+1].

Etapa 2: *N*-(2-aminoetil)-4-metoxilpiridin-2-amina

2-(4-metoxipiridin-2-ilamino)etilcarbamato de *terc*-butilo (2,66 g, 10 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml), se añadió trifluoroacetato (10 ml), y la solución se agitó durante 1 hora. Se usó NaOH concentrado para ajustar el valor de pH a más de 12 bajo baño de hielo, y entonces el resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar *N*-(2-aminoetil)-4-metoxilpiridin-2-amina (1,27 g, 76% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 168,1 [M+1].

Etapa 3: 4-(4-metoxilpiridin-2-il)piperazin-2-ona

N-(2-aminoetil)-4-metoxilpiridin-2-amina (1,17 g, 7 mmol) y K₂CO₃ anhidro (2,90 g, 21 mmol) se añadieron en acetonitrilo anhidro, se enfrió a 0 °C, y entonces se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (790 mg, 7 mmol). Tras completarse la adición, la reacción se agitó durante 30 minutos y entonces se sometió a reflujo durante 6 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(4-metoxilpiridin-2-il)piperazin-2-ona (855 mg, 59% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 208,1 [M+1].

Etapas 4: 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)piperazin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 8, usando 4-(4-metoxipiridin-2-il)piperazin-2-ona en lugar de 1-(3-metoxipiridin-2-il)-4-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (87 % de rendimiento).
5 EM m/z [IEN]: 286,0 [M+1].

Intermedio 22: 4-(6-cloro-4-metoxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del intermedio 8, usando 2,6-dicloro-4-metoxipiridina en lugar de 2-cloro-3-metoxipiridina, y usando piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de *N*-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (48 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 328,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,266 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,944 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,804 (s, 3H), 3,54-3,47 (m, 8H), 1,481 (s, 9H).
10

Intermedio 23: 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 8, usando 4-(4-metoxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 1-(3-metoxipiridin-2-il)-4-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (87 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 372,1 [M+1].
15

Intermedio 24: 4-(4-bromo-5-metoxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo**Intermedio 25: 4-(2-bromo-5-metoxipiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando 2,4-dibromo-5-metoxipiridina en lugar de 2-cloro-3-metoxipiridina, y usando piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de *N*-metilpiperazina, el Intermedio 24 4-(4-bromo-5-metoxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (37% de rendimiento) y el Intermedio 25 4-(2-bromo-5-metoxipiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (21% de rendimiento) se separaron finalmente mediante la cromatografía sobre gel de sílice. EM m/z [IEN]: 372,1 [M+1].
20
25

Intermedio 26: 3-(1-(2-difluorometil-5-fluorofenil)etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-aminopiridina**Etapas 1: 1-bromo-2-difluorometil-5-fluorobenceno**

Se añadió 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (8,04 g, 40 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml), se enfrió a 0 °C, y entonces se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (7,96 ml, 60 mmol). El resultante se agitó a baja temperatura durante 30 minutos, y entonces se sometió a reflujo durante una noche. La reacción se interrumpió con etanol, se lavó con agua, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-bromo-2-(difluorometil)-5-fluorobenceno (8,36 g, 93% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,579 (m, 1H), 7,385 (m, 1H), 7,091 (m, 1H), 3,56-3,47 (t, *J* = 54,6 Hz, 1H).
30
35
40

Etapas 2: 1-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)etanona

Se disolvió 1-bromo-2-(difluorometil)-5-fluorobenceno (8,36 g, 37,5 mmol) en éter anhidro (100 ml), se enfrió a -78 °C, y entonces se añadió gota a gota *n*-butil-litio 2,4 M (18,7 ml, 45 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. El resultante se agitó durante 1 hora. Mientras la temperatura se mantuvo a -78 °C, se añadió *N*-metil-*N*-metoxilacetamida (7,73 g, 75 mmol), y el resultante entonces durante 2 horas. Después el resultante se calentó a temperatura ambiente, se lavó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)etanona (4,2 g, 60% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,45-7,40 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 6,78-6,50 (t, *J* = 56 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H).
45
50

Etapas 3: 1-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)etanol

Se añadió 1-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)etanona (3,0 g, 16 mmol) en etanol anhidro (100 ml), se enfrió a 0 °C, y entonces se añadió en porciones NaBH₄ (1,22 g, 32 mmol). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 4 horas, entonces el disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió añadiendo acetato de etilo. El resultante se lavó con agua, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)etanol (1,82 g, 60% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,598-7,562 (m, 1H), 7,292-7,262 (m, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,124-6,848 (t, *J* = 45,2 Hz, 1H), 5,197 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,515 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).
55
60

Etapas 4: 2-(1-bromoetil)-1-(difluorometil)-4-fluorobenceno

Se disolvió PPh₃ (1,57 g, 6 mmol) en diclorometanol (30 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió Br₂ (1,08 g, 6 mmol), y el
65

resultante se agitó durante 10 minutos. Una solución de 1-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)etanol (950 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió gota a gota y se agitó durante 30 minutos. El resultante se lavó con agua, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-(1-bromoetil)-1-(difluorometil)-4-fluorobenceno (1,25 g, 100% de rendimiento).

5

Etapa 5: 5-bromo-3-(1-(2-difluorometil-5-fluorofenil)etoxi)-2-amino-piridina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 5, usando 2-(1-bromoetil)-1-(difluorometil)-4-fluorobenceno en lugar de 1,3-dicloro-2-(1-bromoetil)-4-fluorobenceno, se obtuvo el compuesto del título (62 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 361,0 [M+1].

10

Etapa 6: 3-(1-(2-difluorometil-5-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-aminopiridina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 5, usando 5-bromo-3-(1-(2-difluorometil-5-fluorofenil)etoxi)-2-aminopiridina en lugar de 5-bromo-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil)-2-aminopiridina, se obtuvo el compuesto del título (54 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 409,2 [M+1].

15

Intermedio 27: 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Intermedio 15, usando 2,6-dibromo-3-metoxipiridina en lugar de 2,5-dibromo-4-metoxipiridina, el Intermedio 27: 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina se separó finalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (39% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 369,1 [M+1].

20

25 Intermedio 28: 4-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando 2,6-dibromo-3-metoxipiridina en lugar de 2-cloro-3-metoxipiridina, y usando 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo en lugar de *N*-metilpiperazina, el compuesto del título se separó finalmente mediante la cromatografía en columna sobre gel de sílice (38% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 386,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,124 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,470 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,20-3,85 (a, 3H), 3,825 (s, 3H), 3,80-3,70 (a, 1H), 3,162 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,085 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,03-2,87 (a, 1H), 1,482 (s, 9H), 1,088 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

30

Intermedio 29: 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

35

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando 3,5-dibromo-4-metoxipiridina en lugar de 2-cloro-3-metoxipiridina, y usando *N*-(*tert*-butoxicarbonil)piperazina en lugar de *N*-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (53 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 372,1 [M+1].

40 Intermedio 30: 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)morfolina

Etapa 1: 4-(4-metoxipiridin-2-il)morfolina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando 2-cloro-4-metoxipiridina en lugar de 2-cloro-3-metoxipiridina, y usando morfolina en lugar de *N*-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (76 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 195,1 [M+1].

45

Etapa 2: 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)morfolina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 8, usando 4-(4-metoxipiridin-2-il)morfolina en lugar de 1-(3-metoxipiridin-2-il)-4-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (91 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 273,0 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,119 (s, 1H), 6,080 (s, 1H), 3,905 (s, 3H), 3,816 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,478 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H).

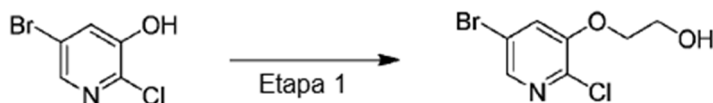
50

55 Intermedio 31: 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo

4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice como un isómero del Intermedio 28 en la preparación del Intermedio 28. EM m/z [IEN]: 386,1 [M+1].

60

Intermedio 33: 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

Intermedio 34: 5-bromo-2-cloro-3-(2-hidroxietoxi)-piridina

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 16, usando 2-bromoetanol en lugar de yodometano, se obtuvo 5-bromo-2-cloro-3-(2-hidroxietoxi)-piridina (50% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 253,9 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,094 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,378 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,176-4,154 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,056-4,018 (m, 2H), 2,055-2,023 (t, J = 4,4 Hz, 1H).

10 Intermedio 35: 4-(5-bromo-4-etoxilpiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo**Etapa 1: 4-(4-etoxilpiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo**

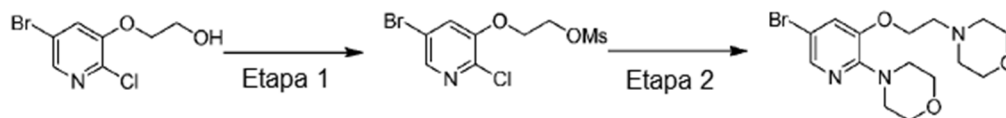
De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en lugar de N-metilpiperazina, y usando 2-cloro-4-etoxilpiridina en lugar de 2-cloro-3-metoxilpiridina, se obtuvo el compuesto del título (76 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 322,2 [M+1].

Etapa 2: 4-(5-bromo-4-etoxilpiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

20 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 8, usando 4-(4-etoxilpiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en lugar de 1-(3-metoxipiridin-2-il)-4-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (91 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 400,1 [M+1].

Intermedio 36: 4-(2-((5-bromo-2-morfolinopiridin-3-il)oxi)etil)morfolina

25

**Etapa 1: 2-((5-bromo-2-cloropiridin-3-il)oxi)etilmetanosulfonato**

30 Intermedio 34: Se añadieron 5-bromo-2-cloro-3-(2-hidroxietoxi)piridina y trietilamina (487 mg, 4,82 mmol) a CH₂Cl₂ (10 ml), se enfrió a 0 °C, entonces se añadió cloruro de metanosulfonilo (387 mg, 3,38 mmol), y el resultante se agitó durante 2 horas. El resultante se lavó con agua, se secó, y se concentró tras acabar para dar 2-((5-bromo-2-cloropiridin-3-il)oxi)etil metanosulfonato (796 mg, 100% de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa. EM m/z [IEN]: 331,9 [M+1].

35

Etapa 2: 4-(2-((5-bromo-2-morfolinopiridin-3-il)oxi)etil)morfolina

2-((5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)oxi)etilmetanosulfonato (796 mg, 2,41 mmol) y Na₂CO₃ (511 mg, 4,82 mmol) se añadieron a morfolina (10 ml). El resultante se agitó a 100 °C durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH, 80:1) para dar 4-(2-((5-bromo-2-morfolinopiridin-3-il)oxi)etil)morfolina (820 mg, 92% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 372,1 [M+1].

40

Intermedio 37: 4-(5-bromo-4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo**45 Etapa 1: 2-cloro-4-(2-morfolinoetoxi)piridina**

N-(2-Hidroxietil)morfolina (3,15 g, 24 mmol) se disolvió en DMF seca, se añadió NaH (891 mg, 26 mmol) en porciones, y el resultante se agitó durante 30 minutos. entonces se añadió 2-cloro-4-nitropiridina (3,17 g, 20 mmol) y el resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó por centrifugación, el residuo se disolvió añadiendo acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, para dar 2-cloro-4-(2-morfolinoetoxi)piridina (1,60 g, 33% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 243,1 [M+1].

50

Etapa 2: 3-metil-4-(4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

55 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 8, usando 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en lugar de N-metilpiperazina, y usando 2-cloro-4-(2-morfolinoetoxi)piridina en lugar de 2-cloro-3-metoxilpiridina, se obtuvo el compuesto del título (36 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 407,3 [M+1].

Etapa 3: 4-(5-bromo-4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 8, usando 3 -metil-4-(4-(2-morfolinoetoxi)piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en lugar de 1-(3-metoxipiridin-2-il)-4-metilpiperazina, se obtuvo el compuesto del título (71 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 487,2 [M+1].

Intermedio 38: 2-cloro-4-((1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-imidazol-5-il)etnil) piridina**Etapa 1: 4-(bromometil)-1-cloro-2-fluorobenceno**

10

A una solución de trifenilfosfina (27,8 g, 0,103 mol) en CH₂Cl₂ (200 ml), se añadió gota a gota bromo (16,5 g, 0,103 mol) a 0 °C con agitación. Tras completarse la adición, el resultante se agitó durante 10 minutos. Entonces se añadió (4-cloro-3-fluorofenil)metanol (15,8 g, 0,098 mol). El resultante se agitó durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con etanol, se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(bromometil)-1-cloro-2-fluorobenceno (18,6 g, 85% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 7,9 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 4,32 (s, 2H).

15

Etapa 2: 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol

20

4-(Bromometil)-1-cloro-2-fluorobenceno (16,0 g, 72 mmol), pirazol (5,35 g, 79 mmol) y K₂CO₃ (20,0 g, 145 mmol) se añadieron en DMF seca. El resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó por centrifugación, el residuo se disolvió añadiendo acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol (13,7 g, 91% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 211,0 [M+1].

25

Etapa 3: 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-2-óxido

30

1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol (9,7 g, 46 mmol) y urea peróxido de hidrógeno (9,1 g, 97 mmol) se añadieron a CH₂Cl₂ (200 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió anhídrido trifluoroacético (19,4 g, 92 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se lavó con solución de sulfito de sodio y se extrajo. La capa orgánica se evaporó por centrifugación y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-2-óxido (7,30 g, 70% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 227,0 [M+1].

Etapa 4: 5-bromo-1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-2-óxido

35

1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-2-óxido (5,44 g, 24 mmol) y K₂CO₃ (5,96 g, 43 mmol) se añadieron en CH₂Cl₂ (100 ml), se enfrió a -80 °C, y se añadió gota a gota una solución de bromo líquido (4,0 g, 25 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) enfriada previamente a -80 °C en el plazo de 2 minutos. La agitación se continuó a esta temperatura durante 15 minutos. La temperatura se elevó hasta 0 °C, y la agitación se continuó durante 30 minutos. El resultante se lavó con sulfito de sodio y se extrajo. La capa orgánica se evaporó por centrifugación y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5-bromo-1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-2-óxido (6,67 g, 91% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 306,9 [M+1].

40

Etapa 5: 5-bromo-1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol

45

Se añadió 5-bromo-1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-2-óxido (3,84 g, 12,6 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml), se enfrió a 0 °C, y entonces se añadió gota a gota una solución de PCl₃ (3,97 g, 28,9 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). El resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora, y después se calentó hasta 50 °C y después se agitó durante 3 horas. Se añadió una solución de acetato de sodio en metanol (1,21 M, 170 ml). La mezcla se evaporó por centrifugación y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 5-bromo-1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol (3,10 g, 85% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 290,9 [M+1].

50

Etapa 6: 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-5-((trimetilsilil)etnil)-1H-pirazol

55

5-Bromo-1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol (2,0 g, 6,9 mmol), etnil-trimetilsilano (1,0 g, 10,4 mmol), Pd(OAc)₂ (155 mg, 0,69 mmol), X-phos (657 mg, 1,38 mmol), Cs₂CO₃ (3,4 g, 10 mmol) y 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron en un tubo de reacción de microondas. La mezcla se hizo reaccionar a 150 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó por centrifugación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-5-((trimetilsilil)etnil)-1H-pirazol (510 mg, 24% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 307,1 [M+1].

60

Etapa 7: 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-5-etnil-1H-pirazol

65

1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-5-((trimetilsilil)etnil)-1H-pirazol (510 mg, 1,66 mmol) y K₂CO₃ (460 mg, 3,33 mmol) se añadieron en metanol (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se retiró por filtración, y el

filtrado se evaporó por centrifugación y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-(4-cloro-3-fluorobencil)-5-etinil-1*H*-pirazol (350 mg, 90% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 235,0 [M+1].

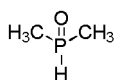
Etapa 8: 2-cloro-4-((1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1*H*-pirazol-5-il)etinil)piridina

5 1-(4-Cloro-3-fluorobencil)-5-etinil-1*H*-pirazol (348 mg, 1,48 mmol), 2-cloropiridin-4-il-trifluorometanosulfonato (1,78 mmol), [(C₆H₅)₃P]₂PdCl₂ (0,148 mmol), CuI (562 mg, 2,96 mmol) y trietilamina (300 mg, 2,96 mmol) se añadieron en DMF (20 ml). El resultante se hizo reaccionar a 70 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó por centrifugación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice
10 para dar 2-cloro-4-((1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1*H*-pirazol-5-il)etinil)piridina (360 mg, 70% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 346,0 [M+1].

Intermedio 39: 5-bromo-3-(1-(2-(dimetilfosforil)-5-fluorofenil)etoxil)-2-aminopiridina

15 **Etapa 1: 3-(1-(2-(dimetilfosforil)-5-fluorofenil)etoxil)-2-nitropiridina**

3-(1-(2-Bromo-5-fluorofenil)etoxil)-2-nitropiridina (371 mg, 1,1 mmol), óxido de dimetilfosfina



20 (94 mg, 1,2 mmol), Pd(OAc)₂ ((22 mg, 0,1 mmol), X-phos (95 mg, 0,2 mmol) y K₃PO₄ (244 mg, 1,1 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml) y se purgó con nitrógeno. La mezcla se hizo reaccionar a 130 °C durante 1 hora. Después el resultante se enfrió, el disolvente se evaporó por centrifugación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (35% de rendimiento). EM m/z [IEN]:
25 339,1 [M+1].

Etapa 2: 3-(1-(2-(dimetilfosforil)-5-fluorofenil)etoxil)-2-aminopiridina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 6, usando 3-(1-(2-(dimetilfosforil)-5-fluorofenil)etoxil)-2-nitropiridina en lugar de (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil)-2-nitropiridina, se obtuvo el
30 compuesto del título (73 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 309,1 [M+1].

Etapa 3: 5-bromo-3-(1-(2-(dimetilfosforil)-5-fluorofenil)etoxil)-2-aminopiridina

35 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 6, usando 3-(1-(2-(dimetilfosforil)-5-fluorofenil)etoxil)-2-aminopiridina en lugar de (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxil)-2-aminopiridina, se obtuvo el compuesto del título (75 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 387,0 [M+1].

Intermedio 40: 5-bromo-3-(1-(4-cloro-2-(dimetilamino)-5-fluorofenil)etoxi)-2-aminopiridina

40 **Etapa 1: 2-bromo-5-cloro-4-fluoroanilina**

A una solución de 3-cloro-4-fluoroanilina (5,82 g, 0,04 mol) en CH₂Cl₂ (150 ml), se añadió *N*-bromosuccinimida (7,12 g, 0,04 mol) en porciones a 0 °C con agitación. Tras completarse la adición, el resultante se agitó durante 30 minutos
45 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-bromo-5-cloro-4-fluoroanilina (6,16 g, 69% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,234 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,788 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,982 (a, 2H). EM m/z [IEN]: 225,9 [M+1].

Etapa 2: 2-bromo-5-cloro-4-fluoro-*N,N*-dimetilanilina

50 2-Bromo-5-cloro-4-fluoroanilina (2,25 g, 0,01 mol), solución al 40% de formaldehído (10 ml, 0,133 mol) y ácido fórmico (4,6 g, 0,1 mol) se hicieron reaccionar a 100 °C durante 3 horas. Se añadió NaOH para ajustar a fuertemente alcalino, y entonces el resultante se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto se secó, se evaporó por centrifugación, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-bromo-5-cloro-4-fluoro-*N,N*-dimetilanilina (2,46
55 g, 97% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,368 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,079 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,748 (s, 6H). EM m/z [IEN]: 253,9 [M+1].

Etapa 3: 2-(dimetilamino)-4-cloro-5-(fluorofenil)etanona

60 A una solución de 2-bromo-5-cloro-4-fluoro-*N,N*-dimetilanilina (2,46 g, 9,7 mmol) en THF seco (50 ml) enfriada a -78 °C, se añadió *n*-butil-litio 2,5 M (4,1 ml, 10,2 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a -78 °C durante 2 horas. Se añadió *N*-metil-*N*-metoxilacetamida (1,00 g, 9,7 mmol), y la solución se agitó a -78 °C durante 2 horas. La

reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó por centrifugación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-(dimetilamino)-4-cloro-5-(fluorofenil)etanona (0,66 g, 32% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,234 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,032 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,760 (s, 6H), 2,597 (s, 3H). EM m/z [IEN]: 216,0 [M+1].

5

Etapa 4: 1-(2-(dimetilamino)-4-cloro-5-fluorofenil)etanol

2-(Dimetilamino)-4-cloro-5-(fluorofenil)etanona (646 mg, 3 mmol) se disolvió en etanol (10 ml), y se añadió NaBH_4 (342 mg, 9 mmol) en porciones bajo baño de hielo. El resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 1-(2-(dimetilamino)-4-cloro-5-fluorofenil)etanol (458 mg, 70% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,25 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,77 (s a, 1H), 5,06 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 2,68 (s, 6H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H). EM m/z [IEN]: 218,1 [M+1].

15 Etapa 5: 2-(1-bromoetil)-5-cloro-4-fluoro-N,N-dimetilanilina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermedio 5, usando 1-(2-(dimetilamino)-4-cloro-5-fluorofenil)etanol en lugar de 1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etanol, se obtuvo el compuesto del título (31 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 282,0 [M+1].

20

Etapa 6:

5-bromo-3-(1-(4-cloro-2-(dimetilamino)-5-fluorofenil)etoxi)-2-aminopiridina

25 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermedio 5, usando 2-(1-bromoetil)-5-cloro-4-fluoro-N,N-dimetilanilina en lugar de 1,3-dicloro-2-(1-bromoetil)-4-fluorobenceno, se obtuvo el compuesto del título (22 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 390,0 [M+1].

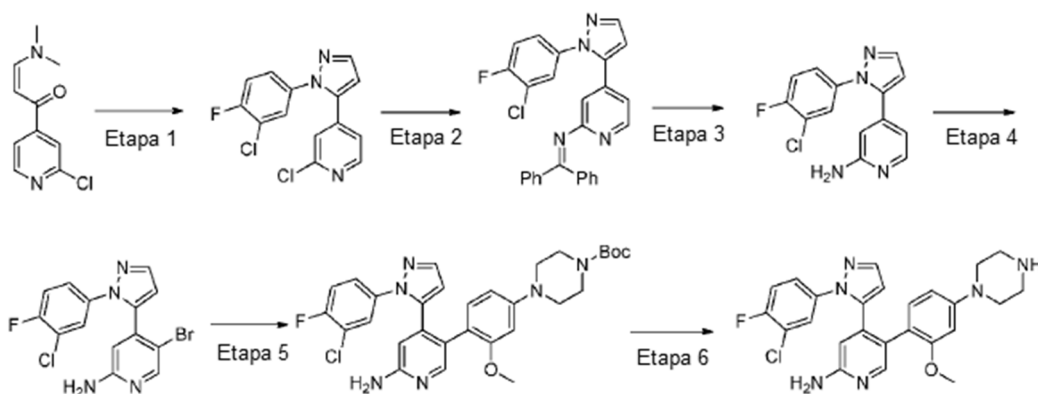
30

Intermedio 41: 4-(2-((5-bromo-2-cloropiridin-3-il)oxi)etil)morfolina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermedio 16, usando clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina en lugar de yodometano, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 323,0 [M+1].

35 Ejemplo 1: 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

Métodos sintéticos generales:



40

Etapa 1: 2-cloro-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina

1-(2-Cloropiridin-4-il)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (2,11 g, 10 mmol), 3-cloro-4-fluorofenilhidrazina (1,61 g, 10 mmol), unas gotas de ácido acético glacial, y agua (1 ml) se añadieron en etanol (50 ml). El resultante se calentó a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó por centrifugación. El residuo se disolvió añadiendo acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-cloro-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina (2,50 g, 81% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 308,0 [M+1].

50

Etapa 2: 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina

2-Cloro-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina (2,0 g, 6,5 mmol), benzofenona imina (1,4 g, 7,7 mmol), Pd₂(dba)₃ (297 mg, 0,325 mmol), BINAP (0,42 g, 0,65 mmol), *terc*-butóxido de sodio (0,94 g, 9,75 mmol) y tolueno (30 ml) se añadieron en un tubo cerrado herméticamente y se purgó con nitrógeno. La mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas. El disolvente se evaporó por centrifugación, y se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina (1,4 g, 48% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,235 (t, 1,8 Hz, 1H), 7,803 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,679 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,502 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,26 (m, 6H), 7,155 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,052 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,551-6,536 (c,2H), 6,389 (d,J= 1,6 Hz, 1H). EM m/z [IEN]: 453,1 [M+1].

Etapa 3: 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

Se añadió 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina en HCl 2 N (50 ml), y el resultante se agitó durante una noche. Después de la reacción se extrajo con acetato de etilo para retirar benzofenona, la fase acuosa se ajustó a un valor de pH superior a 12 añadiendo NaOH concentrado y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó y se evaporó por centrifugación para dar 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (0,77 g, 87% de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa. EM m/z [IEN]: 289,1 [M+1].

Etapa 4: 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

A una solución de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (0,72 g, 2,5 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml), se añadió bromo líquido (400 mg, 2,5 mmol) con agitación en un baño de hielo. El resultante se agitó durante 1 hora, se lavó con solución de Na₂CO₃, y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂: metanol = 50 : 1) para dar 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (588 mg, 64% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,49 (s, 1H), 7,746 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,523 (dd, J = 7,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,066-7,048 (m, 2H), 6,517 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,424 (s, 1H), 4,622 (s,2H). EM m/z [IEN]: 369,0 [M+1].

Etapa 5: 4-(4-(6-amino-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

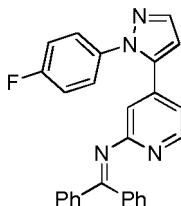
5-Bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina (237 mg, 0,644 mmol), 4-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (297 mg, 0,709 mmol), Pd(PPh₃)₄ (75 mg, 0,064 mmol), y Cs₂CO₃ (419 mg, 1,29 mmol) se añadieron a 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1,5 ml), se purgó con nitrógeno, y se agitó a 100 °C durante una noche. Después la solución se enfrió, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(4-(6-amino-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (112 mg, 30% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 579,2 [M+1].

Etapa 6: 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

A una solución de 4-(4-(6-amino-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 0,19 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml), se añadió trifluoroacetato (1 ml) con agitación, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se usó solución de NaOH para ajustar el valor de pH de la fase acuosa a más de 13, y el resultante se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ : metanol (v/v) = 8 : 1) para dar 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil) piridin-2-amina (64 mg, 70% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,650-7,631 (m, 2H), 7,079-7,035 (m, 2H), 6,872-6,850 (m, 1H), 6,812 (m, 1H), 6,589 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,355 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,295 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,416-3,364 (m, 4H), 3,341 (s, 3H), 3,297-3,273 (m, 4H). EM m/z [IEN]: 479,2 [M+1].

Ejemplo 2: clorhidrato de 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il) fenil) piridin-2-amina**Etapa 1: 2-cloro-4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina**

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1, usando 4-fluorofenilhidrazina en lugar de 3-cloro-4-fluorofenilhidrazina, se obtuvo el compuesto del título (86 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 274,0 [M+1].

Etapa 2: 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1, usando 2-cloro-4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina en lugar de 2-cloro-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina, se obtuvo el compuesto del título (56 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 419,2 [M+1].

Etapa 3: 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

10

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (77 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 255,1 [M+1].

15 Etapa 4: 5-bromo-4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (52 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 333,0 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,176 (s, 1H), 7,742 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,291-7,256 (m, 2H), 7,022 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,521 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,394 (s, 1H), 4,502 (s, 2H).

20

Etapa 5: 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

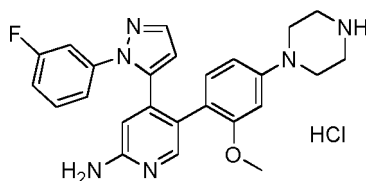
25 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, usando 5-bromo-4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (35 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 545,3 [M+1].

Etapa 6: clorhidrato de 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

30

Se disolvió 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina (54 mg, 0,1 mmol) en metanol (20 ml), y entonces se suministró gas cloruro de hidrógeno hasta saturación. La agitación se mantuvo durante 1 hora. El disolvente se evaporó por centrifugación, y el residuo se lavó con éter y se secó para dar clorhidrato de 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina (46 mg). EM m/z[IEN]:445,2[M+1].

35

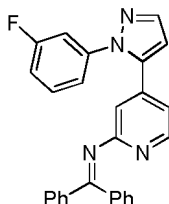
Ejemplo 3: clorhidrato de 4-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

40

Etapa 1: 2-cloro-4-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1, usando 3-fluorofenilhidrazina en lugar de 3-cloro-4-fluorofenilhidrazina, se obtuvo el compuesto del título (79 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 274,0 [M+1].

45

Etapa 2: 4-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1, usando 2-cloro-4-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina en lugar de 2-cloro-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina, se obtuvo el compuesto del título (69 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 419,2 [M+1].

Etapa 3: 4-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

10

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (80 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 255,1 [M+1].

15 Etapa 4: 5-bromo-4-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (58 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 333,0 [M+1].

20

Etapa 5: 4-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

25 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, usando 5-bromo-4-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (30 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 545,3 [M+1].

Etapa 6: clorhidrato de 4-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 2, usando 4-(1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (38 mg, 77 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 445,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 9,362 (a, 2H), 8,233 (a, 2H), 7,833 (s, 1H), 7,769 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,384-7,327 (m, 1H), 7,189-7,142 (m, 1H), 6,986 (s, 1H), 6,849-6,779 (m, 2H), 6,508-6,467 (m, 2H), 6,343 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,451-3,356 (m, 4H), 3,327 (s, 3H), 3,185 (m, 4H).

35

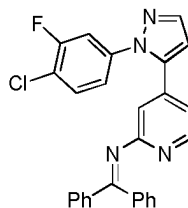
Ejemplo 4: 4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina**Etapa 1: 2-cloro-4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina**

40

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1, usando 4-cloro-3-fluorofenilhidrazina en lugar de 3-cloro-4-fluorofenilhidrazina, se obtuvo el compuesto del título (79 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 308,0 [M+1].

Etapa 2: 4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina

45



De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1, usando 2-cloro-4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina en lugar de 2-cloro-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina, se obtuvo el compuesto del título (69 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 453,1 [M+1].

50

Etapa 3: 4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (80 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 289,1 [M+1].

Etapa 4: 5-bromo-4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (58 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 369,0 [M+1].

Etapa 5: 4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, usando 5-bromo-4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (30 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 579,2 [M+1].

Etapa 6: 4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

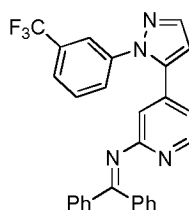
De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 2, usando 4-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (56 mg, 77% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 479,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,049 (s, 1H), 7,598 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,157 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,873-6,842 (dd, J = 10,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,756 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,502 (m, 2H), 6,315-6,281 (m, 2H), 6,168 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,491 (s, 2H), 3,359 (s, 3H), 3,138-3,114 (m, 4H), 3,052-3,028 (m, 4H).

Ejemplo 5: 4-(1-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina**Etapa 1: 2-cloro-4-(1-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)piridina**

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1, usando 3-trifluorometilfenilhidrazina en lugar de 3-cloro-4-fluorofenilhidrazina, se obtuvo el compuesto del título (40 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 324,0 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,331 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,806 (s, 1H), 7,713 (s, 1H), 7,665 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,526 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,393 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,272-7,249 (m, 1H), 6,971-6,956 (m, 1H), 6,964 (s, 1H).

Etapa 2: 4-(1-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina

40



De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1, usando 2-cloro-4-(1-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)piridina en lugar de 2-cloro-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina, se obtuvo el compuesto del título (66 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 469,2 [M+1].

Etapa 3: 4-(1-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (79 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 305,1 [M+1].

Etapa 4: 5-bromo-4-(1-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (57 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 383,0 [M+1].

Etapas 5: 4-(1-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

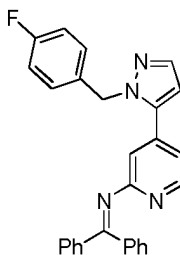
De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, usando 5-bromo-4-(1-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (42 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 595,3 [M+1].

Etapas 6: 4-(1-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

10 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 2, usando 4-(1-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-*terc*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina, se obtuvo 4-(1-(3-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina (65 mg, 83% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 495,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,82 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,43-6,40 (m, 2H), 6,28-6,27 (m, 2H), 6,12 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 4H), 2,98-2,96 (m, 4H).

Ejemplo 6: 4-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina**20 Etapas 1: 2-cloro-4-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)piridina**

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1, usando 4-fluorobencilhidrazina en lugar de 3-cloro-4-fluorofenilhidrazina, se obtuvo el compuesto del título (56 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 288,1 [M+1].

25 Etapas 2: 4-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina

30 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1, usando 2-cloro-4-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)piridina en lugar de 2-cloro-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina, se obtuvo el compuesto del título (65 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 433,2 [M+1].

Etapas 3: 4-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

35 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (90 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 269,1 [M+1].

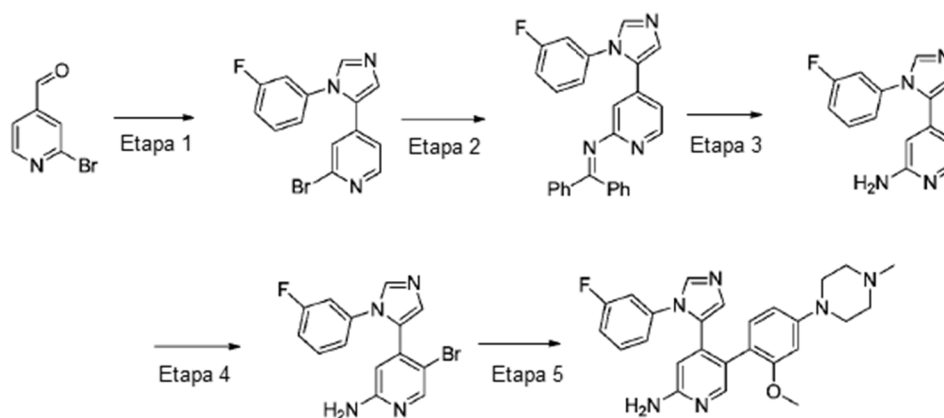
Etapas 4: 5-bromo-4-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

40 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (97 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 347,0 [M+1].

45 Etapas 5: 4-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

50 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, usando 5-bromo-4-(1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, y usando 1-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (42 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 473,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,065 (s, 1H), 7,798 (m, 1H), 7,696-7,552 (m, 3H), 7,428 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,396 (dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,310 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 6,065 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,936 (s, 2H), 4,762 (s, 2H), 3,969 (s, 3H), 3,50 (m, 4H), 3,14 (m, 4H), 2,757 (s, 3H).

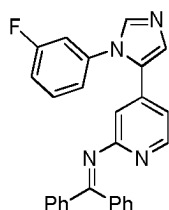
55

Ejemplo 7: 4-(1-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina**Métodos sintéticos generales:**

5

Etapa 1: 2-bromo-4-(1-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il)piridina

2-Bromo-4-piridinacetaldehído (1,96 g, 10 mmol), 3-fluoroanilina (1,11 g, 10 mmol) y ácido 4-metilbencenosulfónico (50 mg) se añadieron en tolueno (50 ml). El resultante se calentó a reflujo durante 12 horas con una trampa de agua para retirar el agua generada durante la reacción. El disolvente se evaporó por centrifugación, y entonces se añadieron isocianuro de tosilmetilo (1,95 g, 10 mmol), Na₂CO₃ (9,66 g, 91 mmol) y etanol (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. El disolvente se evaporó por centrifugación, y se añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-bromo-4-(1-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il)piridina (1,39 g, 44% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 318,0 [M+1].

Etapa 2: 4-(1-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il)-*N*-(difenilmetileno)piridin-2-amina

20

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1, usando 2-bromo-4-(1-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il)piridina en lugar de 2-cloro-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)piridina, se obtuvo el compuesto del título (70 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ=8,235(t, 1,8 Hz, 1H), 7,803 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,679 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,502 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,26(m, 6H), 7,155(d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,052(t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92-6,88(m, 2H), 6,551-6,536 (c, 2H), 6,389 (d, J = 1,6 Hz, 1H). EM m/z [IEN]: 419,2 [M+1].

Etapa 3: 4-(1-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il)-*N*-(difenilmetileno)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(difenilmetileno)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (87 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 255,1 [M+1].

Etapa 4: 5-bromo-4-(1-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il)piridin-2-amina

35

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (64 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 333,0 [M+1].

Etapa 5: 4-(1-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, usando 5-bromo-4-(1-(3-fluorofenil)-1*H*-imidazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-5-il)piridin-2-amina, y usando

1-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-metilpiperazina en lugar de 4-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (33 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 459,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,969(s, 1H), 7,501 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,159-7,118 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,954-6,927 (m, 1H), 6,593(d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,504-6,429 (m, 3H), 6,284-6,258 (dd, J = 8,2 Hz, 2,2 Hz, 1H), 4,483 (s, 2H), 3,373 (s, 3H), 3,254 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,436 (s, 3H).

Ejemplo 8: 4-(1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

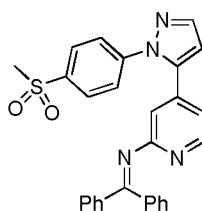
Etapa 1: 2-cloro-4-(1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-5-il)piridina

10

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1, usando 4-metilsulfonilfenilhidrazina en lugar de 3-cloro-4-fluorofenilhidrazina, se obtuvo el compuesto del título (40 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 334,0 [M+1].

Etapa 2: 4-(1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina

15



De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1, usando 2-cloro-4-(1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-5-il)piridina en lugar de 2-cloro-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina, se obtuvo el compuesto del título (70 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 315,1 [M+1].

Etapa 3: 4-(1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (87 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 315,1 [M+1].

Etapa 4: 5-bromo-4-(1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

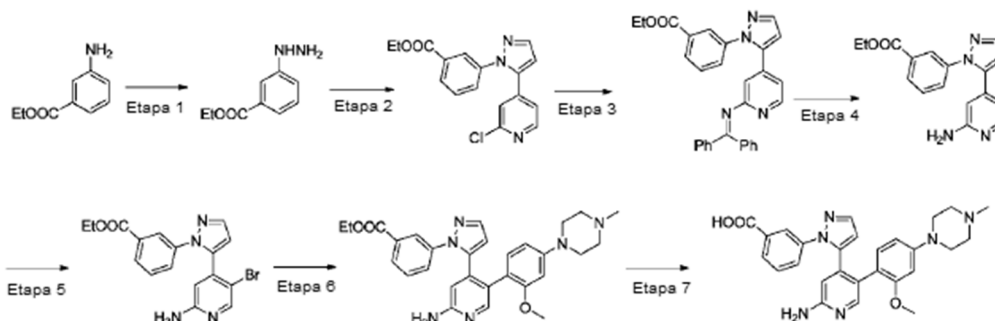
De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (64 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 395,0 [M+1].

Etapa 5: 4-(1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

35

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, usando 5-bromo-4-(1-(4-metilsulfonilfenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, y usando 1-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-metilpiperazina en lugar de 4-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (33 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 519,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 7,99(d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,88(s, 1H), 7,80(d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58(d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59(d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,53(dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,29(d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,30-3,33(m, 4H), 3,17(s, 3H), 2,79-2,87(m, 4H), 2,52(s, 3H).

45

Ejemplo 9: ácido 3-(5-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)benzoico**Métodos sintéticos generales:**

5

Etapa 1: 3-hidrazinilbenzoato de etilo

se disolvió 3-aminobenzoato de etilo (5,0 g, 30 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (25 ml), el resultante se enfrió a 0 °C, y entonces se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (2,09 g, 30 mmol) en agua (10 ml). Después el resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se añadió SnCl₄ (12,86 g, 57 mmol). El resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se usó solución concentrada de NaOH para ajustar la solución a fuertemente alcalina, y entonces se extrajo con éter. El extracto se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 3-hidrazinilbenzoato de etilo (3,9 g, 72% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 181,1 [M+1].

Etapa 2: 3-(5-(2-cloropiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1, usando 3-hidrazinilbenzoato de etilo en lugar de 3-cloro-4-fluorofenilhidrazina, se obtuvo el compuesto del título (49 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 328,1 [M+1].

Etapa 3: 3-(5-(2-((difenilmetileno)amino)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1, usando 3-(5-(2-cloropiridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo en lugar de 2-cloro-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina, se obtuvo el compuesto del título (50 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 473,2 [M+1].

Etapa 4: 3-(5-(3-aminofenil)-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1, usando 3-(5-(2-((difenilmetileno)amino)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (70 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 309,1 [M+1].

Etapa 5: 3-(5-(5-amino-2-bromofenil)-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1, usando 3-(5-(3-aminofenil)-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (90 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 8,60-8,24 (s a, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,97(dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,3 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,47-6,42 (m, 1H), 4,34(c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM m/z [IEN]: 387,0 [M+1].

Etapa 6:**3-(5-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo**

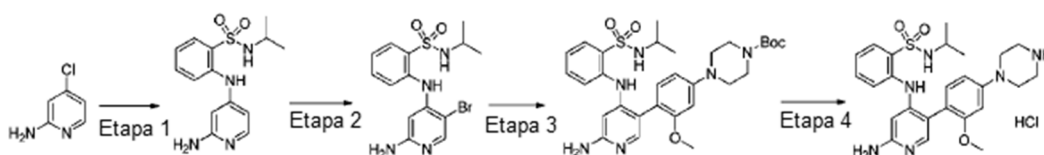
De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, usando 3-(5-(5-amino-2-bromofenil)-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo en lugar de 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, y usando 1-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-metilpiperazina en lugar de 4-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (30 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 513,3 [M+1].

Etapa 7: ácido 3-(5-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)benzoico

Se disolvió 3-(5-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo (103 mg, 0,2 mmol) en metanol (10 ml), se añadió solución saturada de hidróxido de sodio (5 ml), y entonces la solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se usó ácido clorhídrico para neutralizar el resultante, y el disolvente se evaporó por centrifugación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar ácido 3-(5-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)benzoico (63 mg, 65% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 485,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78-7,83 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,27 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,38-6,42 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,12-3,24 (m, 4H), 2,44-2,51 (m, 4H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 10:**Alcohol 3-(5-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)benzílico**

El producto de la Etapa 6 en el Ejemplo 9, es decir, 3-(5-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)benzoato de etilo (51 mg, 0,1 mmol), se disolvió en THF seco (10 ml). Se añadió hidruro de aluminio y litio (23 mg, 0,6 mmol), y el resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se interrumpió mediante varias gotas de metanol, y el disolvente se evaporó por centrifugación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar alcohol 3-(5-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)benzílico (23 mg, 49% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 471,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,793 (s, 1H), 7,636 (s, 1H), 7,251 (s, 2H), 7,122 (s, 1H), 6,923 (s, 1H), 6,578 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,354 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 6,228 (s, 1H), 6,013 (s, 2H), 5,29 (s, 1H), 4,496 (s, 2H), 3,36 (a, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,886 (a, 4H), 2,56 (s, 3H).

Ejemplo 11: clorhidrato de 2-((2-amino-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-4-il)amino)-N-isopropilbencenosulfonamida**Métodos sintéticos generales:****Etapa 1: 2-(2-(2-aminopiridin-4-il-amino)-N-isopropilbencenosulfonamida**

4-Cloro-2-aminopiridina (1,28 g, 10 mmol), 2-amino-N-isopropilbencenosulfonamida (2,35 g, 11 mmol), Pd₂(dba)₃ (915 mg, 1 mmol), BINAP (1,31 g, 2 mmol), Cs₂CO₃ (6,50 g, 20 mmol) y tolueno seco (80 ml) se añadieron en un tubo cerrado herméticamente y se purgó con nitrógeno. El resultante se agitó a 130 °C durante una noche. Después el resultante se enfrió, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 2-(2-(2-aminopiridin-4-il-amino)-N-isopropilbencenosulfonamida (740 mg, 24% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 307,1 [M+1].

Etapa 2: 2-(2-(2-amino-5-bromo-piridin-4-il-amino)-N-isopropilbencenosulfonamida

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1, usando 2-(2-(2-aminopiridin-4-il-amino)-N-isopropilbencenosulfonamida en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (36 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 387,0 [M+1].

Etapa 3: 2-(2-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)piridin-4-il-amino)-N-isopropilbencenosulfonamida

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, usando 2-(2-(2-amino-5-bromo-piridin-4-il-amino)-N-isopropilbencenosulfonamida en lugar de 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (21 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 597,3 [M+1].

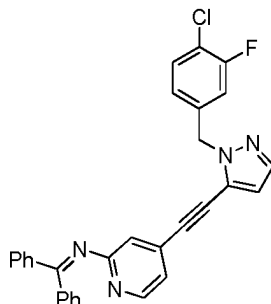
Etapa 4: clorhidrato de 2-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)piridin-4-il-amino)-N-isopropilbencenosulfonamida

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 2, usando 2-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)piridin-4-il-amino)-N-isopropilbencenosulfonamida en lugar de 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (75 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 497,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,02 (s, 1H), 9,49 (s,

2H), 7,81(d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63-7,67(m, 2H), 7,61(d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50(d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34(td, J = 8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,17(d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,46-3,49(m, 4H), 3,14-3,19(m, 5H), 0,89(d, J = 6,0 Hz, 6H).

5 Ejemplo 12: 4-((1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)etnil)-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

Etapas 1: 4-((1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)etnil)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina



10

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1, usando 2-cloro-4-((1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)etnil)piridina en lugar de 2-cloro-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina, se obtuvo el compuesto del título (35 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 491,1 [M+1].

15

Etapas 2: 4-((1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)etnil)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1, usando 4-((1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)etnil)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 327,1 [M+1].

20

Etapas 3: 5-bromo-4-((1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)etnil)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1, usando 4-((1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)etnil)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (76 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 407,0 [M+1].

25

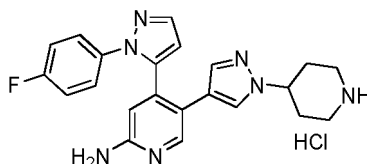
Etapas 4: 4-((1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)etnil)-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

30

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, usando 5-bromo-4-((1-(4-cloro-3-fluorobencil)-1H-pirazol-5-il)etnil)piridin-2-amina en lugar de 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, y usando 1-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (49 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 531,2 [M+1].

35

Ejemplo 13: clorhidrato de 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina



40

Etapas 1: 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina de *tert*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, usando 5-bromo-4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, y usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 4-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (76 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 504,2 [M+1].

50

Etapa 2: clorhidrato de 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) piridin-2-amina

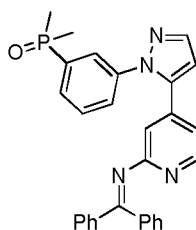
De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 2, usando 4-(4-(6-amino-4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)-1H-pirazol-1-il) piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (49 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 404,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 9,06-9,17 (1H, s a), 8,81-8,98 (1H, s a), 8,13-8,24 (2H, s a), 7,92 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,17 (1H, s), 7,05-7,10 (2H, m), 7,00 (1H, s), 6,90-6,94 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,64 (1H, s), 4,23-4,34 (1H, m), 3,33 (2H, d, J = 12,8 Hz), 2,95-3,05 (2H, m), 1,92-2,08 (4H, m).

Ejemplo 14: 4-(1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-1H-pirazol-5-il) -5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina**Etapa 1: 2-cloro-4-(1-(3-bromofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina**

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1, usando 3-bromofenilhidrazina en lugar de 3-cloro-4-fluorofenilhidrazina, se obtuvo el compuesto del título (77 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 336,0 [M+1].

Etapa 2: 2-cloro-4-(1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-1H-pirazol-5-il)piridina

2-Cloro-4-(1-(3-bromofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina (335 mg, 1 mmol), óxido de dimetil fosfina (94 mg, 1,2 mmol), Pd(OAc)₂ (22 mg, 0,1 mmol), X-phos (95 mg, 0,2 mmol) y K₃PO₄ (244 Mg, 1,1 mmol) se añadieron en DMF (10 ml) y se purgó con nitrógeno. El resultante se hizo reaccionar a 150 °C durante 2 horas. Después el resultante se enfrió, el disolvente se evaporó por centrifugación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (36 % de rendimiento). EM m/z[IEN]:332,1[M+1].

Etapa 3: 4-(1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-1H-pirazol-5-il) -N-(difenilmetileno)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1, usando 2-cloro-4-(1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-1H-pirazol-5-il)piridina en lugar de 2-cloro-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridina, se obtuvo el compuesto del título (65 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 477,2 [M+1].

Etapa 4: 4-(1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

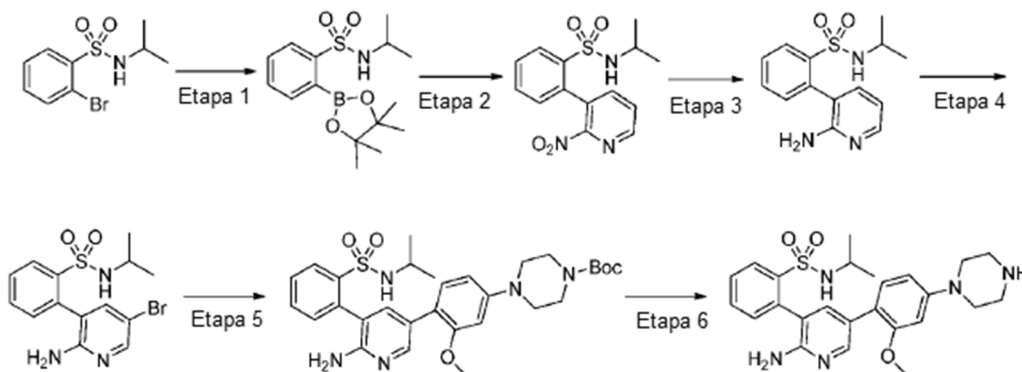
De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-N-(difenilmetileno)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (90 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 313,1 [M+1].

Etapa 5: 5-bromo-4-(1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1, usando 4-(1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (89 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 391,0 [M+1].

Etapa 6: 4-(1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, usando 5-bromo-4-(1-(3-(dimetilfosforil)fenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina en lugar de 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, y usando 1-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-metilpiperazina en lugar de 4-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (42 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 517,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,24 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,66-7,76 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,63 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 1,6 Hz), 3,93-3,96 (2H, m), 3,59-3,62 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,10-3,26 (4H, m), 2,97 (3H, s), 1,84 (6H, d, J = 13,2 Hz).

Ejemplo 15: 2-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-N-isopropilbencenosulfonamida**Métodos sintéticos generales:**

5

Etapa 1: 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-isopropilbencenosulfonamida

2-Bromo-N-isopropilbencenosulfonamida (2,4 g, 8,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,3 g, 12,9 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (630 mg, 0,86 mmol) y acetato de potasio anhidro (1,7 g, 17,2 mmol) se añadieron en 1,4-dioxano anhidro (100 ml) y entonces se purgó con nitrógeno. El resultante se agitó a 110 °C durante 2 días. El resultante se filtró. El filtrado se evaporó por centrifugación y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (37% de rendimiento).

15 Etapa 2: 2-(2-nitropiridin-3-il)-N-isopropilbencenosulfonamida

2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-isopropilbencenosulfonamida (390 mg, 1,2 mmol), 2-nitro-3-(trifluorometilsulfonilo)piridina (272 mg, 1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol), y Cs₂CO₃ (650 mg, 2 mmol) se añadieron en 1,4-dioxano (20 ml), se purgó con nitrógeno, y el resultante se agitó a 120 °C durante 2 horas bajo microondas. La solución se filtró, y el disolvente se evaporó por centrifugación. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (47% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 322,1 [M+1].

25 Etapa 3: 2-(2-aminopiridin-3-il)-N-isopropilbencenosulfonamida

2-(2-Nitropiridin-3-il)-N-isopropilbencenosulfonamida (150 mg, 0,47 mmol) se disolvió en etanol (15 ml), y entonces se añadieron HCl 2 M (0,5 ml) y polvo de hierro reducido (185 mg, 3,29 mmol). El resultante se calentó a reflujo durante 2 horas y entonces se filtró. El filtrado se evaporó por centrifugación y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (80 % de rendimiento). EM m/z[IEN]:292,1[M+1].

30

Etapa 4: 2-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-N-isopropilbencenosulfonamida

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 1, usando 2-(2-aminopiridin-3-il)-N-isopropilbencenosulfonamida en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (58 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 372,0 [M+1].

35

Etapa 5: 2-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il-amino)-N-isopropilbencenosulfonamida

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, usando 2-(2-amino-5-bromopiridin-3-il)-N-isopropilbencenosulfonamida en lugar de 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (30 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 582,3 [M+1].

40

Etapa 6: 2-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il)-N-isopropilbencenosulfonamida

45

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 1, usando 2-(2-amino-5-(2-metoxi-4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)piridin-3-il-amino)-N-isopropilbencenosulfonamida en lugar de 4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (77 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 482,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J =

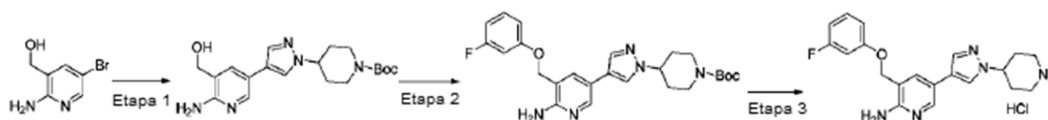
50

8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,30- 3,60 (m, 9H), 1,09 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ejemplo 16: clorhidrato de 3-((3-fluorofenoxi)metil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) piridin-2-amina

5

Métodos sintéticos generales:



Etapa 1: 3-hidroxiometil-5-(1-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) piridin-2-amina

10

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, usando 3-hidroxiometil-5-bromo-piridin-2-amina en lugar de 5-bromo-4-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)piridin-2-amina, y usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 4-(3-metoxil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (37 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 374,2 [M+1].

15

Etapa 2: 3-((3-fluorofenoxi)metil)-5-(1-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina

3-Hidroxiometil-5-(1-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) piridin-2-amina, 3-fluorofenol (61,6 mg, 0,55 mmol) y PPh₃ (200 mg, 0,75 mmol) se añadieron en THF seco (20 ml), se purgó con nitrógeno, y el resultante se agitó durante 1 hora. Después el resultante se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota DIAD (152 mg, 0,75 mmol), y el resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó por centrifugación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (50 mg, 21% de rendimiento). EM m/z[IEN]:468,2 [M+1].

20

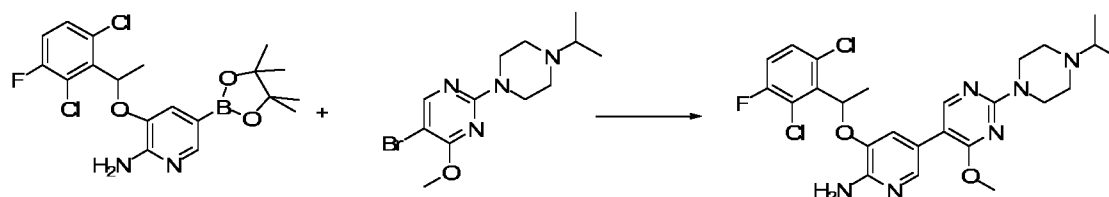
Etapa 3: clorhidrato de 3-((3-fluorofenoxi)metil)-5-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il) piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 2, usando 3-((3-fluorofenoxi)metil)-5-(1-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)piridin-2-amina en lugar de 4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-5-il)-5-(2-metoxi-4-(4-*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (68 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 368,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,93 (1H, s a), 8,75 (1H, s a), 8,421 (1H, s), 8,343 (1H, s), 8,301 (1H, s), 8,016 (1H, s), 7,95 (2H, s a), 7,417-7,358 (1H, m), 7,012 (1H, dd, J = 11,2 Hz, 2,4 Hz), 6,947 (1H, dd, J = 8,4H, 2,4 Hz), 6,852 (1H, m), 5,085 (2H, s), 4,508 (1H, m), 3,384 (4H, m), 2,17 (4H, m).

25

Ejemplo 17: 3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidin-5-il)piridin-2-amina

Métodos sintéticos generales:



40

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 1, 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidin (158 Mg, 0,5 mmol), 3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (235 mg, 0,55 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol), y Cs₂CO₃ (325 mg, 1 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1,5 ml), se purgó con nitrógeno, y el resultante se agitó a 100 °C durante una noche. Después el resultante se enfrió, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (58% de rendimiento). EM m/z [IEN]:535,2[M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,00 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,05 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,04 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84-3,79 (m, 4H), 2,73 (dt, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 2,58 (dd, J = 9,9, 4,9 Hz, 4H), 1,83 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,08(d, J = 6,5 Hz, 6H).

45

Ejemplo 18: 5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-6'-(4-metilpiperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, usando 5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)-3-metoxipiridina en lugar de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina, se obtuvo el compuesto del título

50

(55 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 506,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,71 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,11 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,37-3,52 (m, 4H), 2,87-2,97 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 1,79 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

5 Ejemplo 19: 5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-(4-metilpiperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, usando 5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)-4-metoxipiridina en lugar de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina, se obtuvo el compuesto del título (64 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 506,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,91 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,28-7,31 (1H, m), 7,06 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,95 (1H, s), 6,12 (1H, s), 6,04 (1H, c, J = 6,8 Hz), 4,96 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,67-3,72 (4H, m), 2,66-2,75 (4H, m), 2,47 (3H, s), 1,83 (3H, d, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 20: 3-(1-(2-(dimetilfosforil)-5-fluorofenil)etoxi)-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, usando 5-bromo-3-(1-(2-(dimetilfosforil)-5-fluorofenil)etoxi)piridin-2-amina en lugar de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina, y usando 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-metilpiperazina en lugar de 3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (64 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 513,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,78-7,69 (m, 2H), 7,65 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 15,6, 6,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (c, J = 5,3 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,61 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,37-2,93 (m, 8H), 2,86 (s, 3H), 1,74 (dd, J = 13,3, 5,6 Hz, 6H), 1,67 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

25 Ejemplo 21: 3-(1-(4-cloro-2-(dimetilamino)-5-fluorofenil)etoxi)-5-(2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, usando 5-bromo-3-(1-(2-(dimetilamino)-4-cloro-5-fluorofenil)etoxi)piridin-2-amina en lugar de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina, y usando 1-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-metilpiperazina en lugar de 3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (64 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 513,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,035 (1H, s), 7,534 (1H, s), 7,105 (1H, s), 6,987 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,546 (1H, s), 6,460-6,422 (2H, m), 6,385 (1H, s), 5,564 (1H, c), 3,612 (3H, s), 3,453 (4H, m), 2,983 (4H, m), 2,815 (6H, s), 2,620 (3H, s), 1,64 (3H, d, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 22: 5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-6'-((S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)-4'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, usando (S)-1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina en lugar de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina, se obtuvo el compuesto del título (64 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 520,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,90 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,27-7,30 (1H, m), 7,05 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,95 (1H, s), 6,05 (1H, s), 6,02 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,29 (2H, s), 4,40-4,50 (1H, m), 3,87-4,15 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,12 (1H, t, J = 12,4 Hz), 2,93 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,77 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,32 (3H, s), 2,30 (1H, m), 2,07-2,14 (1H, m), 1,82 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,28 (3H, d, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 23: 5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-6'-((R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)-4'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, usando (R)-1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina en lugar de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina, se obtuvo el compuesto del título (64 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 520,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,91 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,05 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,03 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 3,99 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,28 (t, J = 13,8 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,83 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 24: 5-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-6'-((S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)-4'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, usando (S)-1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina en lugar de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina, y usando (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina en lugar de 3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (64 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 520,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,91 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,27-7,30 (1H, m), 7,05 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,96 (1H, s), 6,02-6,10 (2H, m), 5,25 (2H, s), 4,43-4,50 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,74 (3H, s), 3,23 (1H, td, J = 12,8 Hz, 3,2 Hz), 2,94 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,78 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,29-2,32 (4H,

m), 2,07-2,14 (1H, m), 1,82 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,28 (3H, d, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 25: 5-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-6'-((R)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)-4'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-amina

5

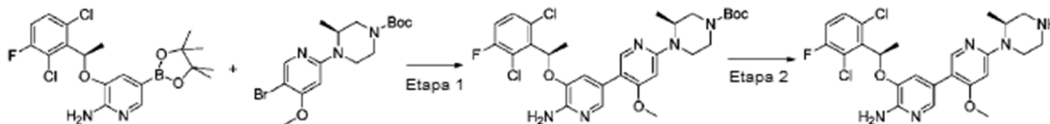
De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, usando (R)-1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina en lugar de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina, y usando (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina en lugar de 3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (64 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 520,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,93 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,28-7,31 (1H, m), 7,07 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,97 (1H, s), 6,04-6,13 (2H, m), 4,98 (2H, s), 4,43-4,52 (1H, m), 3,98 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,76 (3H, s), 3,24 (1H, td, J = 12,4 Hz, 2,8 Hz), 2,93 (1H, d, J = 10,8 Hz), 2,78 (1H, d, J = 10,4 Hz), 2,29-2,34 (4H, m), 2,09-2,14 (1H, m), 1,84 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,29 (3H, d, J = 6,8 Hz).

15 Ejemplo 26: 5-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-6'-((S)-2,4-dimetilpiperazin-1-il)-5'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, usando (S)-1-(5-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-2,4-dimetilpiperazina en lugar de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina, y usando y (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina en lugar de 3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (64 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 520,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,89 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,13 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,89 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 27: 5-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

30 Métodos sintéticos generales:



35 Etapa 1: 4-(6'-amino-5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (106 mg, 0,275 mmol), (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (140 mg, 0,33 mmol), Pd(PPh₃)₄ (32 mg, 0,0275 mmol), y Cs₂CO₃ (179 mg, 0,55 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1,5 ml), se purgó con nitrógeno, y el resultante se agitó a 100 °C durante una noche. Después el resultante se enfrió, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 4-(6'-amino-5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (70 mg, 42% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 606,2 [M+1].

45 Etapa 2: 5-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

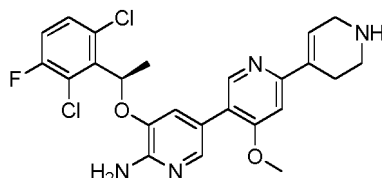
A una solución agitada de 4-(6'-amino-5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (67 mg, 0,11 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml), se añadió trifluoroacetato (1 ml), y la mezcla se agitó entonces durante 1 hora. Se añadió NaOH concentrado para ajustar el valor de pH a más de 13, y el resultante se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂: metanol = 8: 1) para dar 5-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina (55% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 506,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,94 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,28-7,32 (1H, m), 7,07 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,97 (1H, s), 6,04-6,13 (2H, m), 4,86 (2H, s), 4,57-4,59 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 14 Hz), 3,76 (3H, s), 3,07-3,33 (4H, m), 2,88-3,00 (1H, m), 1,84 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 28: 5-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-((S)-2-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 17, usando (S)-1-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-2-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina en lugar de 5-bromo-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)-4-metoxipirimidina, y usando y (R)-3-(1-

(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina en lugar de 3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (27 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 603,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,88 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,26-7,28 (1H, m), 7,03 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, s), 5,99-6,02 (2H, m), 4,83 (2H, s), 4,43-4,46 (1H, m), 3,98 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,72 (3H, s), 3,21-3,30 (2H, m), 3,12 (1H, t, J = 11,6 Hz), 2,92 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,79 (1H, d, J = 10,8 Hz), 2,64-2,80 (4H, m), 2,44-2,47 (3H, m), 2,29-2,34 (1H, m), 2,06-2,14 (4H, m), 1,79 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,21 (3H, d, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 29: (R)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-1'',2'',3'',6''-tetrahidro-[3,3':6',4''-terpiridin]-6-amina



Etapas 1: 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-5'',6''-dihidro-[3,3':6',4''-terpiridina]-1''(2''H)-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (20 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 589,2 [M+1].

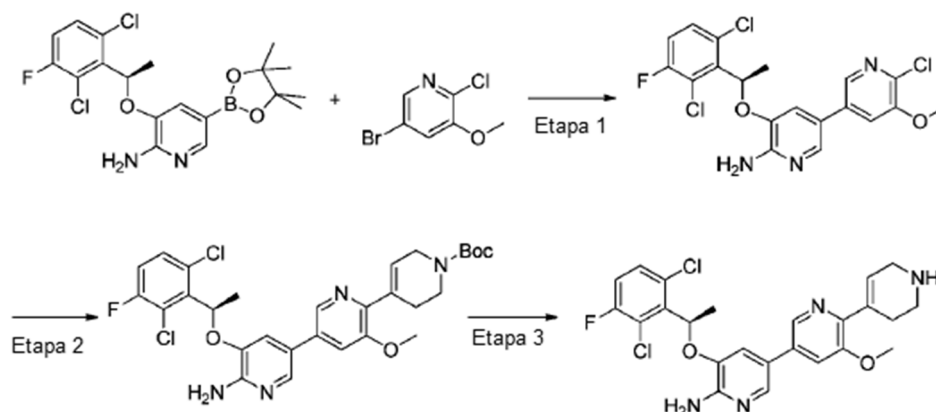
Etapas 2: (R)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-1'',2'',3'',6''-tetrahidro-[3,3':6',4''-terpiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-5'',6''-dihidro-[3,3':6',4''-terpiridina]-1''(2''H)-carboxilato de (R)-*tert*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (41 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 489,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,21 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,26-7,29 (1H, m), 7,04 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,96 (1H, s), 6,87 (1H, s), 6,49 (1H, s), 6,01 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,33 (2H, s), 3,94 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,49 (2H, t, J = 4,2 Hz), 3,00 (2H, dt, J = 4,2 Hz), 1,81 (3H, d, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 30: (R)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-1'',2'',3'',6''-tetrahidro-[3,3':6',4''-terpiridin]-6-amina

Métodos sintéticos generales:

35



Etapas 1: (R)-6'-cloro-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-amina

5-Bromo-2-cloro-3-metoxipiridina (244 mg, 1,1 mmol), (R)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (427 mg, 1,0 mmol), Pd(PPh₃)₄ (116 mg, 0,1 mmol), y Cs₂CO₃ (652 mg, 2,0 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1,5 ml), se purgó con nitrógeno, y el resultante se agitó a 100 °C durante una noche. Después el resultante se enfrió, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar (R)-6'-cloro-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-amina (252 mg, 57% de

rendimiento). EM m/z [IEN]: 442,0 [M+1].

Etapas 2: 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-5'',6''-dihidro-[3,3':6',4''-terpiridina]-1''(2''H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

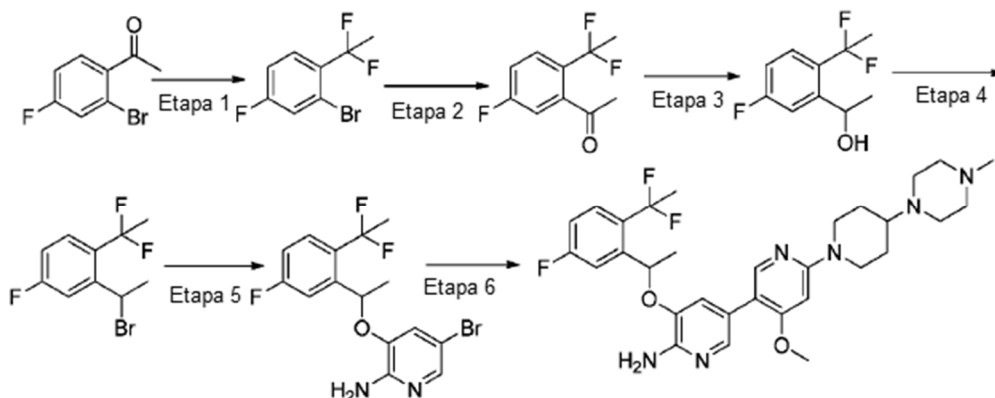
5 (R)-6'-cloro-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-amina (243 mg, 0,55 mmol), *terc*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-carboxilato-1,2,5,6-tetrahidropiridina (204 mg, 0,66 mmol), Pd(PPh₃)₄ (64 mg, 0,055 mmol) y Cs₂CO₃ (359 mg, 1,1 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1,5 ml), se purgó con nitrógeno, y el resultante se hizo reaccionar a 100 °C durante una noche. Después el resultante se enfrió, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-5'',6''-dihidro-[3,3':6',4''-terpiridina]-1''(2''H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (65 mg, 20% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 589,2 [M+1].

Etapas 3: (R)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-1'',2'',3'',6''-tetrahidro-[3,3':6',4''-terpiridin]-6-amina

15 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-5'',6''-dihidro-[3,3':6',4''-terpiridina]-1''(2''H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (41 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 489,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,21 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,28-7,32 (1H, m), 7,04-7,08 (2H, m), 6,93 (1H, s), 6,52 (1H, s), 6,10 (1H, c, J = 6,4 Hz), 5,21 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,28 (2H, t, J = 4,2 Hz), 2,77 (2H, t, J = 4,2 Hz), 1,87 (3H, d, J = 6,8 Hz).

Ejemplo 31: 5-(1-(2-(1,1-difluoroetil)-5-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

Métodos sintéticos generales:



Etapas 1: 2-bromo-1-(1,1-difluoroetil)-4-fluorobenceno

35 Se añadieron 1-(2-bromo-4-fluorofenil)etanona (3,5 g, 16 mmol) y DAST (20 ml) en un tubo sellado, y la mezcla se hizo reaccionar a 60 °C durante una noche. Después el resultante se enfrió, se vertió con cuidado sobre hielo picado y se extrajo con n-pentano. El extracto se secó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (2,3 g, 60% de rendimiento).

Etapas 2: 1-(2-(1,1-difluoroetil)-5-fluorofenil)etanona

40 2-Bromo-1-(1,1-difluoroetil)-4-fluorobenceno (717 mg, 3 mmol), n-butil vinil éter (3,0 g, 30 mmol), Pd(OAc)₂ (67 mg, 0,3 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP) (248 mg, 0,6 mmol), trietilamina (909 mg, 9 mmol) y DMF (10 ml) se añadieron en un tubo sellado, se purgó con nitrógeno, y la mezcla se hizo reaccionar a 120 °C durante una noche. Después el resultante se enfrió, se vertió en ácido clorhídrico al 10%, se agitó durante 1 hora, se neutralizó con NaHCO₃ saturado, y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (33% de rendimiento).

Etapas 3: 1-(2-(1,1-difluoroetil)-5-fluorofenil)etanol

50 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermedio 40, usando 1-(2-(1,1-difluoroetil)-5-fluorofenil)etanona en lugar de 2-(dimetilamino)-4-cloro-5-(fluorofenil)etanona, se obtuvo el compuesto del título (30

% de rendimiento).

Etapas 4: 2-(1-bromoetil)-1-(1,1-difluoroetil)-4-fluorobenceno

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 5 del Intermedio 40, usando 1-(2-(1,1-difluoroetil)-5-fluorofenil)etanol en lugar de 2-(dimetilamino)-4-cloro-5-(fluorofenil)etanol, se obtuvo el compuesto del título (50 % de rendimiento).

Etapas 5: 5-bromo-3-(1-(2-(1,1-difluoroetil)-5-fluorofenil)etoxi)piridin-2-amina

10

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Intermedio 40, usando 2-(1-bromoetil)-1-(1,1-difluoroetil)-4-fluorobenceno en lugar de 2-(1-bromoetil)-5-cloro-4-fluoro-*N,N*-dimetilaniolina, se obtuvo el compuesto del título (41 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 375,0 [M+1].

15 **Etapas 6: 5-(1-(2-(1,1-difluoroetil)-5-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina**

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 5-bromo-3-(1-(2-(1,1-difluoroetil)-5-fluorofenil)etoxi)piridin-2-amina en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo, usando 1-(1-(4-metoxil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)-4-metilpiperazina en lugar de (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (32 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 585,3 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,59-7,65 (2H, m), 7,12-7,18 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,42 (1H, s), 5,86 (2H, s), 5,36 (1H, c, J = 6,8 Hz), 3,72-3,79 (2H, m), 3,64 (3H, s), 2,95-3,08 (4H, m), 2,75 (2H, t, J = 12,4 Hz), 2,56-2,68 (4H, m), 2,22 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,027 (3H, t, J = 18,8 Hz), 1,93-1,83 (4H, m), 1,67 (3H, d, J = 6,0 Hz).

Ejemplo 32: (R)-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-metoxi-6-(piperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina

30 **Etapas 1: 4-(6'-amino-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo**

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (53 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 592,2 [M+1].

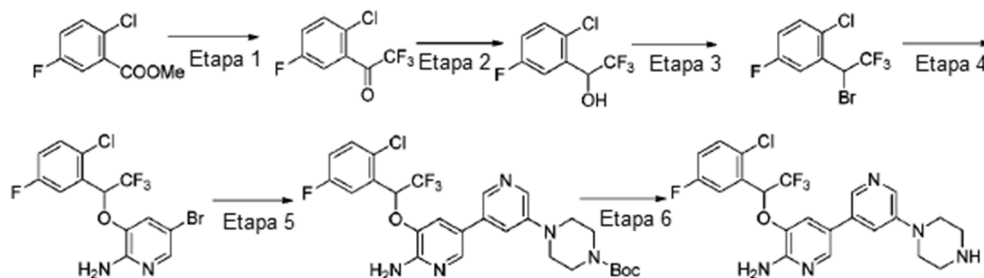
35

Etapas 2: (R)-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-metoxi-6-(piperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 4-(6'-amino-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-il)piperazina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-(*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (65 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 492,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,09 (1H, s), 7,57-7,62 (1H, m), 7,43 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,22-7,30 (2H, m), 7,16 (1H, s), 6,01 (1H, c, J = 6,4 Hz), 5,90 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,40-3,42 (4H, m), 3,05-3,17 (4H, m), 1,77 (3H, d, J = 6,4 Hz).

45 **Ejemplo 33: 5-(1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-5'-(piperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina**

Métodos sintéticos generales:



50

Etapas 1: 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona

Una mezcla de 2-cloro-5-fluorobenzoato de metilo (18,8 g, 0,1 mol), (trifluorometil)trimetilsilano (15,6 g, 0,11 mol), y CsF (2,0 g, 0,013 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno.

Entonces se añadió ácido clorhídrico 5 M (50 ml) y el resultante se agitó durante una noche. Se añadió dimetoxietano (50 ml) y el resultante se agitó a 120 °C durante una noche. Después el resultante se enfrió, se neutralizó con NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto se secó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (3,5 g, 15 % de rendimiento).

5

Etapas 2: 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermedio 40, usando 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol en lugar de 2-(dimetilamino)-4-cloro-5-(fluorofenil)etanona, se obtuvo el compuesto del título (85 % de rendimiento).

10

Etapas 3: 2-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1-cloro-4-fluorobenceno

Se añadieron 1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (2,0 g, 8,75 mmol) y PBr₅ (5,0 g, 11,6 mmol) en un tubo sellado, y la mezcla se hizo reaccionar a 140 °C durante una noche. Después se añadió hielo picado, la mezcla se neutralizó con NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto se secó y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (33% de rendimiento).

15

Etapas 4: 5-bromo-3-(1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-amina

20

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Intermedio 40, usando 2-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1-cloro-4-fluorobenceno en lugar de 2-(1-bromoetil)-5-cloro-4-fluoro-*N,N*-dimetilanilina, se obtuvo el compuesto del título (27 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 400,9 [M+1].

25

Etapas 5: 4-(6'-amino-5'-(1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 Ejemplo 27, usando 5-bromo-3-(1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-amina en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, y usando 4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (41 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 582,2 [M+1].

30

Etapas 6: 5-(1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-5'-(piperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

35

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 4-(6'-amino-5'-(1-(2-cloro-5-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetoxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (32 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 482,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,07 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,40-7,50 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,07 (1H, s), 6,43 (1H, m), 3,20 (4H, m), 3,06 (4H, m).

40

Ejemplo 34: (*R*)-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-3-metoxi-6-(piperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina

45

Etapas 1: 4-(6'-amino-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-3-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-il)piperazina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 592,2 [M+1].

50

Etapas 2: (*R*)-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-3-metoxi-6-(piperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 4-(6'-amino-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-3-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-il) piperazina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 492,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,20 (1H, s), 7,54-7,58 (1H, m), 7,45 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,22 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,04 (2H, s), 5,98 (1H, c, J = 6,6 Hz), 3,66 (3H, s), 3,53-3,58 (4H, m), 3,14-3,17 (4H, m), 1,76 (3H, d, J = 6,4 Hz).

60

Ejemplo 35: (*R*)-4-(6'-amino-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)piperazin-2-ona

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)piperazin-2-ona en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 506,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ =

65

7,16 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,8 Hz), 7,26 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,93 (1H, s), 6,32 (1H, s), 6,10 (1H, c, J = 6,8 Hz), 4,14 (2H, s), 3,81 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,77 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 5,6 Hz), 1,85 (3H, d, J = 6,4 Hz).

5 Ejemplo 36: (R)-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-6-(piperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina

Etapas 1: 4-(6'-amino-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

10 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(6-cloro-4-metoxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 592,2 [M+1].

Etapas 2: (R)-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-6-(piperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina

15

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 4-(6'-amino-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-il) piperazina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 492,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,15 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 9,4, 4,6 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,17 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 1,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

20

Ejemplo 37: (R)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-(piperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

25 Etapas 1: 4-(6'-amino-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 592,2 [M+1].

30

Etapas 2: (R)-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-6-(piperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 4-(6'-amino-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il) piperazina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 492,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,91 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,26-7,30 (1H, m), 7,05 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,94 (1H, s), 6,12 (1H, s), 6,04 (1H, c, J = 6,8 Hz), 4,9 (2H, s), 3,66-3,75 (7H, m), 3,11-3,18 (4H, m), 1,83 (3H, d, J = 6,8 Hz).

35

40

Ejemplo 38: (R)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-2'-(piperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-6-amina

45 Etapas 1: 4-(6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-[3,4'-bipiridin]-2'-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

45

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(4-bromo-5-metoxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 592,2 [M+1].

50

Etapas 2: (R)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-2'-(piperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 4-(6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-[3,4'-bipiridin]-2'-il) piperazina-1-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 492,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,89 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 4,8 Hz), 7,08 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,01 (1H, s), 6,51 (1H, s), 6,05 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,13 (2H, s), 3,72-3,80 (4H, m), 3,70 (3H, s), 3,25-3,31 (4H, m), 1,84 (3H, d, J = 6,4 Hz).

55

Ejemplo 39: (R)-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-metoxi-4-(piperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina

60

60 Etapas 1: 4-(6'-amino-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-4-il)piperazina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(2-bromo-5-metoxipiridin-4-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato

65

de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 592,2 [M+1].

Etapa 2: (*R*)-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-metoxi-4-(piperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina

5 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 4-(6'-amino-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-4-il) piperazina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 492,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,18 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,30-7,32 (1H, m), 7,06 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,88 (1H, s), 6,15 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,04-5,20 (2H, s a), 3,93 (3H, s), 3,41-3,48 (4H, m), 3,28-3,32 (4H, m), 1,85 (3H, d, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 40: 3-(1-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)etoxi)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

Etapa 1: 4-(4-(6-amino-5-(1-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)etoxi)piridin-3-il)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, y usando 5-bromo-3-(1-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)etoxi)piridin-2-amina en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 573,3 [M+1].

Etapa 2: 3-(1-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)etoxi)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

25 De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 4-(4-(6-amino-5-(1-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)etoxi)piridin-3-il)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 473,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,68 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 5,2 Hz), 7,21-7,23 (1H, m), 7,16 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,99 (1H, s), 6,81 (1H, t, J = 54,8 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz), 6,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,64 (1H, c, J = 6,4 Hz), 5,08 (2H, s), 3,61 (3H, s), 3,43-3,46 (4H, m), 3,32-3,35 (4H, m), 1,67 (3H, d, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 41: 5-(5-cloro-2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-3-(1-(2-(difluorometil)-5-fluorofenil)etoxi)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40, la separación por cromatografía en columna dio como resultado el compuesto del título 41 (7% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 507,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,72 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 5,6 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,17 (1H, s), 6,98 (1H, s), 6,84 (1H, t, J = 52,0 Hz), 6,59 (1H, s), 5,68 (1H, c, J = 6,4 Hz), 5,08 (2H, s), 3,65 (3H, s), 3,30-3,50 (8H, m), 1,72 (3H, d, J = 6,4 Hz).

Ejemplo 42: (*R*)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-6'-(piperidin-4-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

El producto de ejemplo 30, es decir, (*R*)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-1",2",3",6"-tetrahidro-[3,3':6',4"-terpiridin]-6-amina (98 mg, 0,2 mmol) y Pd/C (10 mg) se añadieron en metanol (20 ml), y la mezcla se hizo reaccionar durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno y entonces se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (12 mg, 12% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 491,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,14 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,11- 2,99 (m, 2H), 1,95 (dd, J = 9,6, 3,6 Hz, 4H), 1,81 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 43: (*R*)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-1",2",3",6"-tetrahidro-[3,2':6',4"-terpiridin]-6-amina

Etapa 1: 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-5",6"-dihidro-[3,2':6',4"-terpiridina]-1"(2*H*)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 589,2 [M+1].

Etapa 2: (*R*)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-1",2",3",6"-tetrahidro-[3,2':6',4"-terpiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-5",6"-dihidro-[3,2':6',4"-terpiridina]-1"(2*H*)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo en lugar de 4-(6'-

amino-5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 489,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,09 (1H, s), 7,40-7,42 (2H, m), 7,28-7,30 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,73 (1H, s), 6,10 (1H, c, J = 6,8 Hz), 5,16 (2H, s), 3,99 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,84 (2H, m), 3,52 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,49 (3H, s), 1,83 (3H, d, J = 6,8 Hz)/

Ejemplo 44: 5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-3-metoxi-6-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina

10 **Etapla 1: 4-(6'-amino-5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-3-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo**

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 606,2 [M+1].

Etapla 2: 5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-3-metoxi-6-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 4-(6'-amino-5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-3-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 506,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,38 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,9, 4,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,11- 7,01 (m, 1H), 6,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,03 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,59 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,45- 3,29 (m, 3H), 3,11 (m, 1H), 1,82 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 45: (*R*)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-5'-(piperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

30 **Etapla 1: 4-(6'-amino-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-5-il)piperazina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo**

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 592,2 [M+1].

Etapla 2: (*R*)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-5'-(piperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 4-(6'-amino-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-5-il) piperazina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 492,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,04 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,21 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,07 (m, 6H), 1,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 46: 3-(1-(2-(1,1-difluoroetil)-5-fluorofenil)etoxi)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

Etapla 1: 4-(4-(6-amino-5-(1-(2-(1,1-difluoroetil)-5-fluorofenil)etoxi)piridin-3-il)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 5-bromo-3-(1-(2-(difluoroetil)-5-fluorofenil)etoxi)piridin-2-amina en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, y usando 4-(3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*R*)-3-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 587,3 [M+1].

Etapla 2: 3-(1-(2-(1,1-difluoroetil)-5-fluorofenil)etoxi)-5-(2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 4-(4-(6-amino-5-(1-(2-(1,1-difluoroetil)-5-fluorofenil)etoxi)piridin-3-il)-3-metoxifenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 487,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,63 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,23 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 5,81 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,17 (s, 4H), 3,12 (s, 4H), 2,08 (t, J = 19,6 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 47: (R)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-metoxi-6'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)morfolino en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 493,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,93 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,05 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,04 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,86-3,81 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,56-3,50 (m, 4H), 1,83 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 48: 5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-metoxi-6-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina**Etapa 1: 4-(6'-amino-5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo**

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(6-bromo-3-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 606,2 [M+1].

Etapa 2: 5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-metoxi-6-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-[2,3'-bipiridin]-6'-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 4-(6'-amino-5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5-metoxi-[2,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 506,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,13 (1H, s), 7,73 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,20-7,09 (2H, m), 6,12 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,21 (2H, s), 4,54 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,77 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,51 (2H, m), 3,43 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,24 (3H, d, J = 11,9 Hz), 1,87 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,38 (3H, d, J = 6,9 Hz).

Ejemplo 49: 5-(5-cloro-2-metoxi-4-(piperazin-1-il)fenil)-3-(1-(2-(1,1-difluoroetil)-5-fluorofenil)etoxi)piridin-2-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, la purificación y separación por cromatografía en columna sobre gel de sílice dio como resultado el compuesto del título 49 (67% de rendimiento). EM m/z [IEN]: 521,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,65 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,83 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,17 (s, 4H), 3,11 (s, 4H), 2,09 (t, J = 19,6 Hz, 3H), 1,62 (d, J = 6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 50: (R)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-etoxi-1",2",3",6"-tetrahidro-[3,3':6',4"-terpiridin]-6-amina**Etapa 1: (R)-6'-cloro-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-etoxi-[3,3'-bipiridin]-6-amina**

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 30, usando 5-bromo-2-cloro-3-etoxipiridina en lugar de 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 456,0 [M+1].

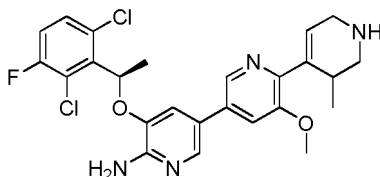
Etapa 2: 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-etoxi-5",6"-dihidro-[3,3':6',4"-terpiridina]-1"(2"H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 30, usando (R)-6'-cloro-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-etoxi-[3,3'-bipiridin]-6-amina en lugar de (R)-6'-cloro-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-amina, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 603,2 [M+1].

Etapa 3: (R)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-etoxi-1",2",3",6"-tetrahidro-[3,3':6',4"-terpiridin]-6-amina

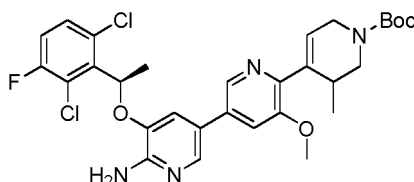
De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 30, usando 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-etoxi-5",6"-dihidro-[3,3':6',4"-terpiridina]-1"(2"H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo en lugar de 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-5",6"-dihidro-[3,3':6',4"-terpiridina]-1"(2"H)-carboxilato de (R)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 503,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,06 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,13 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,08 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,80 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 51: 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-3"-metil-1",2",3",6"-tetrahidro-[3,3':6',4"-terpiridin]-6-amina



5

Etapa 1: 6-amino-5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-5"-metil-5",6"-dihidro-[3,3':6',4"-terpiridina]-1"(2"*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



10

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 30, usando 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de *tert*-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-carboxilato-1,2,5,6-tetrahidro-piridina, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 603,2 [M+1].

15

Etapa 2: 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-1",2",3",6"-tetrahidro-[3,3':6',4"-terpiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 30, usando 6-amino-5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-5"-metil-5",6"-dihidro-[3,3':6',4"-terpiridina]-1"(2"*H*)-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-5",6"-dihidro-[3,3':6',4"-terpiridina]-1"(2"*H*)-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 503,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ = 8,16 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,25 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (dd, J = 5,9, 3,0 Hz, 2H), 3,54 (dd, J = 12,3, 5,4 Hz, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,10 (dd, J = 12,3, 7,6 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

25

Ejemplo 52: (*R*)-2-((6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-1",2",3",6"-tetrahidro-[3,3':6',4"-terpiridin]-5'-il)oxi)etanol

Etapa 1: (*R*)-2-((6'-amino-6-cloro-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)oxi)etanol

30

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 30, usando 5-bromo-2-cloro-3-(2-hidroxietoxi)piridina en lugar de 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 472,0 [M+1].

Etapa 2: 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-(2-hidroxietoxi)-5",6"-dihidro-[3,3':6',4"-terpiridina]-1"(2"*H*)-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 30, usando (*R*)-2-((6'-amino-6-cloro-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)oxi)etanol en lugar de (*R*)-6'-cloro-5'-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-amina, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 619,2 [M+1].

40

Etapa 3: (*R*)-2-((6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-1",2",3",6"-tetrahidro-[3,3':6',4"-terpiridin]-5'-il)oxi)etanol

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 30, usando 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-(2-hidroxietoxi)-5",6"-dihidro-[3,3':6',4"-terpiridina]-1"(2"*H*)-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo en lugar de 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-5",6"-dihidro-[3,3':6',4"-terpiridina]-1"(2"*H*)-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 519,1 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,23 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,9, 4,7 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,11 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,18-4,04 (m, 2H), 4,01 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,88 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

50

Ejemplo 53: 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-etoxi-6'-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

Etapas 1: 4-(6'-amino-5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-etoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(5-bromo-4-etoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 620,2 [M+1].

10

Etapas 2: 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4'-etoxi-6'-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 4-(6'-amino-5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-etoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 520,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 17,1, 8,9 Hz, 2H), 6,05 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,05 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,99-3,85 (m, 1H), 3,20-3,02 (m, 3H), 2,98-2,77 (m, 2H), 1,82 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H).

20

Ejemplo 54: (*R*)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-6'-morfolino-5'-(2-morfolinoetoxi)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(2-(5-bromo-2-morfolinopiridin-3-il-oxi)etil)morfolina en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 592,2 [M+1]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,9, 4,8 Hz, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 6,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,10 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,19-4,06 (m, 2H), 3,88-3,83 (m, 4H), 3,74-3,69 (m, 4H), 3,48-3,38 (m, 4H), 2,85 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,60 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 1,87 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

25

Ejemplo 55: (*R*)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-(2-morfolinoetoxi)-1'',2'',3'',6''-tetrahidro-[3,3':6',4''-terpiridin]-6-amina

Etapas 1: (*R*)-6'-cloro-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-(2-morfolinoetoxi)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 30, usando 4-(2-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il-oxi)etil)morfolina en lugar de 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 543,1 [M+1].

35

Etapas 2: 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-(2-morfolinoetoxi)-5'',6''-dihidro-[3,3':6',4''-terpiridina]-1''(2''*H*)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo

40

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 30, usando (*R*)-6'-cloro-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-(2-morfolinoetoxi)-[3,3'-bipiridin]-6-amina en lugar de (*R*)-6'-cloro-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-amina, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 688,2 [M+1].

45

Etapas 3: (*R*)-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-(2-morfolinoetoxi)-1'',2'',3'',6''-tetrahidro-[3,3':6',4''-terpiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 30, usando 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-(2-morfolinoetoxi)-5'',6''-dihidro-[3,3':6',4''-terpiridina]-1''(2''*H*)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo en lugar de 6-amino-5-(1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-5'-metoxi-5'',6''-dihidro-[3,3':6',4''-terpiridina]-1''(2''*H*)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 588,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,20 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,9, 4,8 Hz, 1H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,09 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,11 (dd, J = 14,4, 5,8 Hz, 2H), 3,76-3,66 (m, 4H), 3,59 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,65-2,51 (m, 6H), 1,86 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

55

Ejemplo 56: 5-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-6'-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)-4'-(2-morfolinoetoxi)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

60

Etapas 1: 4-(6'-amino-5'-((*R*)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-(2-morfolinoetoxi)-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 27, usando 4-(5-bromo-4-(2-morfolinoetoxipiridin-2-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo en lugar de 4-(5-bromo-4-metoxipiridin-2-

65

il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (46 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 705,3 [M+1].

Etapa 2: 5-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-6'-((S)-2-metilpiperazin-1-il)-4'-(2-morfolinoetoxi)-[3,3'-bipiridin]-6-amina

De acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 27, usando 4-(6'-amino-5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-(2-morfolinoetoxi)-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo en lugar de 4-(6'-amino-5'-((R)-1-(2,6-dicloro-3-fluorofenil)etoxi)-4-metoxi-[3,3'-bipiridin]-6-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo, se obtuvo el compuesto del título (67 % de rendimiento). EM m/z [IEN]: 605,2 [M+1]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,93 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,05 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,45-4,36 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 10,3, 6,1 Hz, 2H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 4H), 3,08 (dd, J = 10,8, 7,5 Hz, 3H), 2,94 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 13,5, 10,0 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 10,1, 6,1 Hz, 2H), 2,49-2,44 (m, 4H), 1,82 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ensayo de actividad de inhibición de quinasa ALK

El siguiente método se usó para determinar la actividad inhibidora de quinasa ALK de los compuestos de la presente invención. La actividad inhibidora se indica mediante CI₅₀, que significa la concentración del compuesto cuando la actividad de quinasa ALK se inhibe en un 50%. La presente patente estableció y optimizó la plataforma de ensayo de actividad quinasa ALK (adquirida de Millipore) usando el método de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF, Cisbio) para medir la actividad de los compuestos.

Materiales y métodos:

25

Materiales:

- a. Placa blanca de 384 orificios (Perkin Elmer, n.º de catálogo 607290/99)
- b. Tampón HEPES: Se formulan 50 ml de tampón HEPES 0,05 M con tampón HEPES 1 M (Invitrogen, n.º de catálogo 15630-080), tomando 2,5 ml de tampón HEPES 1 M, añadiendo una cantidad apropiada de agua destilada (ddH₂O), ajustando el pH a 7,0 con NaOH, y finalmente añadiendo ddH₂O (agua doblemente destilada) hasta 50 ml.
- c. Quinasa ALK (Millipore).
- d. Na₃VO₄ 0,1 M
- e. MgCl₂ 1 M
- f. DTT 0,2 M
- g. BAS al 10%
- h. DMSO
- i. ddH₂O
- j. Compuestos de ensayo: Compuestos de ejemplo

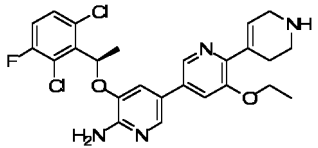
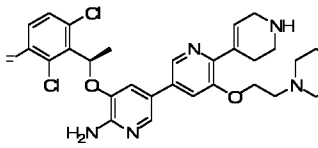
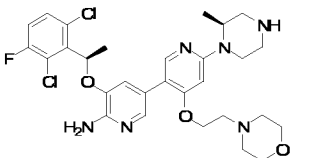
El ensayo se realizó de acuerdo con el siguiente procedimiento:

1. preparar tampón de reacción de enzima ALK: HEPES 50 mM (pH = 7,0), Na₃VO₄ 0,1 mM, BAS al 0,01%, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, colocar sobre hielo como reserva;
2. usar DMSO al 100% para preparar una dilución en serie de 3 veces del compuesto a partir de 1 mM, añadir 4 µl de cada concentración a 96 µl de tampón de reacción, entonces tomar 2,5 µl y añadirlo a una placa de 384 pocillos (OptiPlate-384, PerkinElmer), seguido de añadir 5 µl de quinasa, mezclar uniformemente mediante centrifugación, entonces añadir 2,5 µl del líquido mezclado de ATP y péptido TK (la concentración final de ATP es el valor Km) para iniciar la reacción.
3. colocar la placa de 384 pocillos en un incubador a 23 °C durante 120 minutos.
4. Añadir 5 µl de anticuerpo anti-TK-anticuerpo anti-criptato, 5 µl de XL-665 marcado con estreptavidina para detener la reacción.
5. Incubar en el incubador (22-23 °C) durante 1 hora;
6. Usar un lector de microplacas Envision (PerkinElmer) para leer la señal fluorescente de la reacción: 320 nm de excitación, leer los espectros de emisión de 665 nm de longitud de onda;
7. Generar la CI₅₀ de los compuestos frente a ALK: calcular la CI₅₀ de los compuestos usando GraFit6.

Tabla 1 Actividad de inhibición de ALK de los compuestos de ejemplo

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
1		536	29		19,2
2		136	30		9,8
12		1000	31		20,8
16		1000	32		27,8
17		396	34		19,0
18		89,4	35		250
19		80,2	36		160
22		38,1	37		8,0
23		75,7	38		20,0

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
24		22,4	39		130
25		55,1	40		227
26		42,0	41		664
27		1,96	42		29,4
28		9,1	43		64,4
45		105	44		60,5
46		44,8	51		46,8
47		175	52		6,9
48		258,6	53		13,9
49		106,3	54		90,0

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (nM)	Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
50		78	55		13,1
			56		92,9

Los datos de ensayo en la Tabla 1 indican que los compuestos proporcionados por la presente invención tienen altas actividades inhibitoras de ALK.

5 La Tabla 2 enumera las actividades inhibitoras de los compuestos de ejemplo 27, 30 y 53 frente a quinasa ALK mutada. Entre ellas, las mutaciones F1174L, L1196M, G1269S y R1275Q de quinasa ALK pueden obtenerse de fuentes comerciales.

Tabla 2 Actividades inhibitoras de los compuestos de ejemplo frente a cuatro quinasa ALK mutadas

Compuestos de ejemplo	Actividad inhibitora Cl ₅₀ (nM) frente a quinasa ALK mutada			
	F1174L	L1196M	G1269S	R1275Q
27		35,1 ± 5,3	61,3 ± 7,9	
30	2,6 ± 0,3	18,8 ± 1,7	93,3 ± 16	3,2 ± 0,6
53	3,1 ± 0,1	32,1 ± 3,5	115 ± 15	4,4 ± 0,4

10

Los compuestos proporcionados por la presente invención tienen muy buen metabolismo *in vivo*. La Tabla 3 enumera datos farmacocinéticos *in vivo* para los compuestos de ejemplo 27, 30, y 53 de la presente invención en ratas SD.

15

Tabla 3 Parámetros farmacocinéticos de los compuestos de ejemplo

Parámetro	Unidad	Valores PK (sulfobutil-β-ciclodextrina acuosa al 20%, oral 5 mg/kg)		
		27	30	53
T _{1/2}	h	5,45	4,43	4,75
T _{máx}	h	3,67	3,00	3,33
C _{máx}	ng/ml	69,7	112,8	62,57
ABC _{0-inf}	h·ng/ml	600,66	1266,2	830,29

CYP-3A4 es una importante enzima metabólica humana CYP-3A. La inhibición de esta enzima puede conducir a un efecto adverso sobre el metabolismo de otros fármacos en terapia de combinación. Como se muestra en la Tabla 4, Los compuestos de ejemplo **27** y **30** no muestran una inhibición significativa frente a CYP-3A4, y de este modo reducen o evitan el impacto sobre el metabolismo de otros fármacos en terapia de combinación.

Tabla 4 Inhibición de los compuestos de ejemplo 27 y 30 frente a CYP-3A4

	Control positivo *	27	30
3A4_Midazolam	0,083 μM	> 10 μM	> 10 μM

* Ketoconazol

Tabla 5 enumera el efecto terapéutico del compuesto objetivo final del Ejemplo **27** frente a carcinoma de pulmón de células no pequeñas humano NCI-H2228 en ratones atímicos. El método experimental usado fue tal como sigue. Se inocularon ratones atímicos por vía subcutánea con células de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humano NCI-H2228, después de que tumor creciera hasta 80-200 mm³, los ratones se agruparon aleatoriamente (D0) y fueron administrados. La dosis de administración y el régimen de administración se enumeran en la Tabla 5. Dos veces por semana se midió el volumen tumoral, se pesaron los ratones, y se registraron los datos. El volumen tumoral (V) se calcula como: $V = 1/2 \times a \times b^2$, en donde a y b representan la longitud y anchura respectivamente. T/C(%) = $(T - T_0) / (C - C_0) \times 100$, en donde T, C respectivamente representa el volumen tumoral al final del experimento; T₀, C₀ respectivamente representa el volumen tumoral al inicio del experimento.

30

Quando se observó regresión tumoral, $T/C(\%) = (T-T_0)/T_0 \times 100$, en donde T es el volumen tumoral al final del experimento; T_0 es el volumen tumoral al inicio del experimento. Tasa de inhibición (%) = $100 - T/C(\%)$, la regresión parcial indica que el tumor disminuye pero no desaparece, la regresión completa indica que el tumor desaparece.

Tabla 5 Efecto terapéutico sobre xenoinjertos de carcinoma de pulmón de células no pequeñas humano NCI-H2228 en ratones atímicos

Grupo	Administración	Vía	Volumen tumoral promedio (mm ³)		% de T/C D21	% de tasa de inhibición D21	Valores P D21	Regresión parcial (n)	Regresión completa (n)	El número de animales por grupo	
			DO SD	D21 SD							
Disolvente	D0-20	PO	139,6	±11,5	1319,8	±322,6	-	-	0	0	12
Ejemplo 27 12,5 mg/kg	DO-13	PO	134,3	±14,8	394,8	±315,6	22	78	0,000	0	6
Ejemplo 27 25 mg/kg	DO-13	PO	131,0	±7,2	21,7	±35,4	-83	183	0,000	4	6

ES 2 716 617 T3

En la tabla: el grupo de disolvente es un grupo control, los compuestos de los grupos de tratamiento se formulan con agua destilada que contiene Tween-80 al 0,1%.

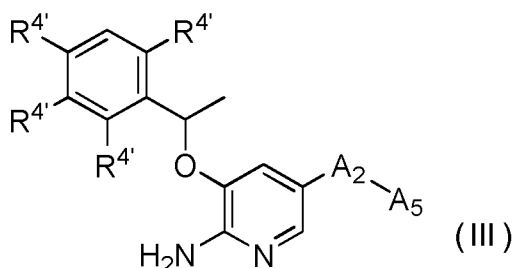
D0-20 representa la administración una vez al día desde el día 0 (D0), y la administración continua durante 21 días;
5 D0-13 representa la administración una vez al día desde el día 0 (D0), y la administración continua durante 14 días.

Los valores P se obtienen de la prueba t de student con respecto al control.

n es el número de ratones, para el grupo de control, el número de ratones de ensayo n es 12, y n es siempre 6 para
10 el grupo de tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (III),



5

en donde

10 el sustituyente $R^{4'}$ en la posición 3 es F, los sustituyentes $R^{4'}$ en la posición 2 y posición 6 son Cl, y el sustituyente $R^{4'}$ en la posición 4 es hidrógeno;

A_2 se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, piridinilo, y pirimidinilo, estando todos sustituidos con 1, 2, 3 o 4 -O-alquilo(s) C_{1-6} en los que cada hidrógeno del resto alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, o heteroalíclicilo de 3-12 miembros;

15 A_5 es un heteroalíclicilo de 3-12 miembros, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en

=O,

alquilo C_{1-6} no sustituido,

20 heteroalíclicilo de 3-12 miembros, en donde el heteroalíclicilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , =O, -OH, -COOH, -CN, halógeno, -NH(alquilo C_{1-6}), y -N(alquilo C_{1-6})₂, y

alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, y heteroalíclicilo de 3-12 miembros; y

25 sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, y enantiómeros del mismo, y mezclas de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde

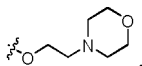
30 A_2 está sustituido con uno o más -O-alquilo(s) C_{1-6} , donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, morfolinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, piperazin-2-ona-ilo, pirrolinilo, dihydrofurilo, dihidrotienilo.

3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde

35 A_2 está sustituido con uno o más -O-alquilo(s) C_{1-6} , donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxilo, morfolinilo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde

40 A_2 está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en metoxi, etoxi, -OCH₂CH₂OH,



5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde

45 A_5 es un heteroalíclicilo de 5 o 6 miembros.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde

50 A_5 es morfolinilo, tetrahydrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolinilo, piperazin-2-ona-ilo, pirrolinilo, dihydrofurilo o dihidrotienilo.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde

A_5 es morfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridilo, piperazinilo, piperazin-2-ona-ilo, o piperidinilo.

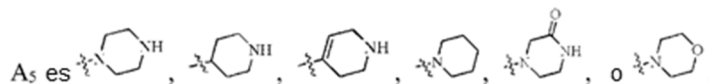
55

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde

A₅ es piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, o piperazin-2-ona-ilo.

5

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde



10 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde

A₅ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en =O, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, y heteroalíclicilo de 5 o 6 miembros donde el heteroalíclicilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido adicionalmente con sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en:

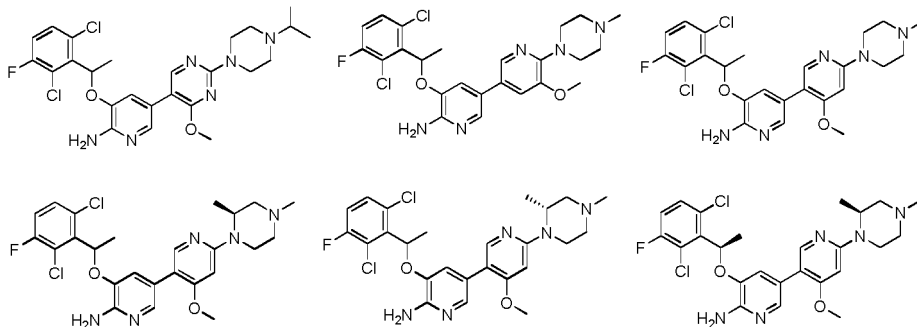
15 uno de metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) independientemente de entre el grupo que consiste en -OH, -COOH, y heteroalíclicilo de 5 o 6 miembros.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde

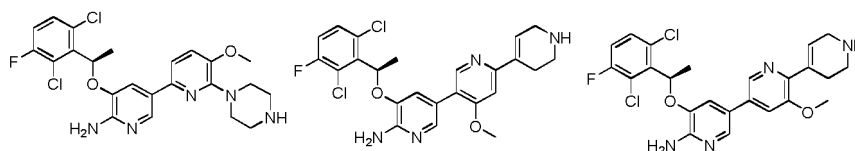
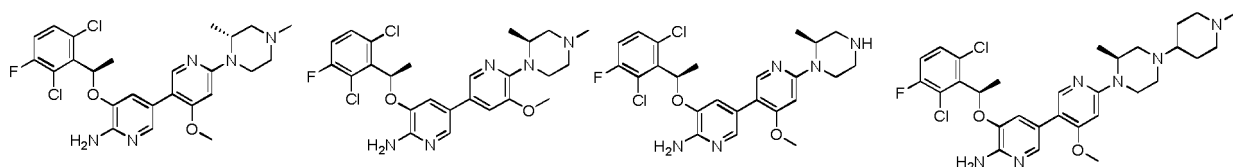
20 A₅ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) de entre el grupo que consiste en: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, =O, piperidinilo, y piperazinilo, donde piperidinilo o piperazinilo está opcionalmente sustituido con metilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en

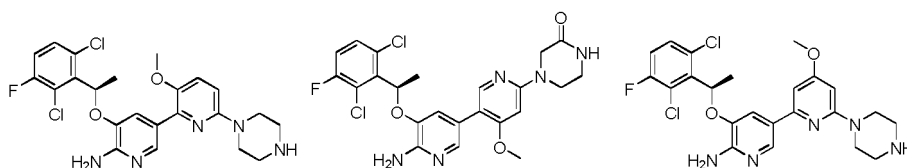
25

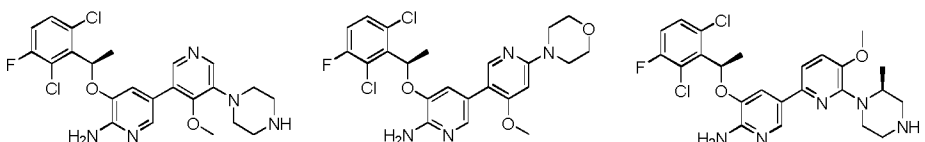
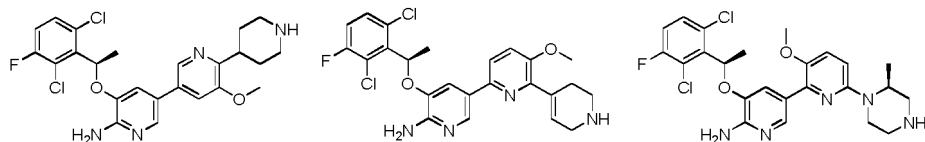
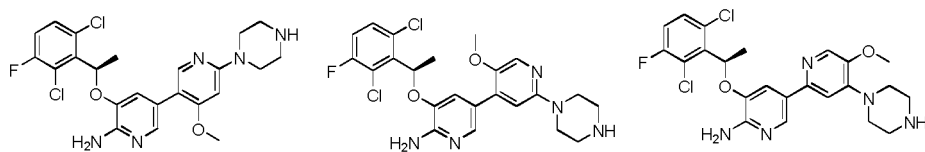


30

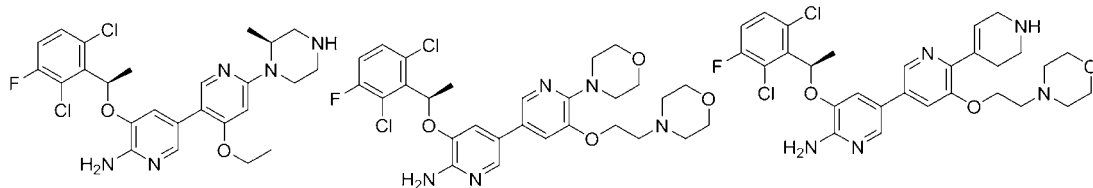
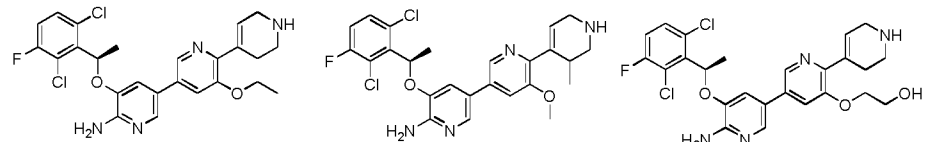


35



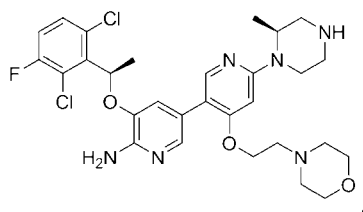


5



10

y



15 y

sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, y enantiómeros del mismo, y mezclas de los mismos.

13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), estereoisómero(s), o enantiómero(s) del mismo, o una mezcla de los mismos como un ingrediente activo, junto con uno o más vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s).

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s), estereoisómero(s), o enantiómero(s) del mismo, o una mezcla de los mismos, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades mediadas por ALK.

15. Un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, donde las enfermedades mediadas por ALK incluyen carcinoma pulmonar de células no pequeñas ALK positivo, linfoma anaplásico de células grandes, tumor miofibroblástico inflamatorio, carcinoma nasofaríngeo, cáncer de mama, cáncer colorrectal, linfoma difuso de linfocitos B grandes, histiocitosis sistémica, y neuroblastoma.