

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 730**

51 Int. Cl.:

|                    |           |                    |           |
|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| <b>C07D 401/04</b> | (2006.01) | <b>C07D 239/34</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 213/75</b> | (2006.01) | <b>C07D 471/04</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 239/42</b> | (2006.01) | <b>C07D 213/26</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 401/14</b> | (2006.01) | <b>C07D 213/61</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 413/14</b> | (2006.01) | <b>C07D 213/63</b> | (2006.01) |
| <b>C07D 213/73</b> | (2006.01) |                    |           |
| <b>C07D 213/85</b> | (2006.01) |                    |           |
| <b>C07D 237/20</b> | (2006.01) |                    |           |
| <b>C07D 239/26</b> | (2006.01) |                    |           |
| <b>C07D 239/30</b> | (2006.01) |                    |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2016 PCT/US2016/054471**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17059085**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2016 E 16785279 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3356340**

54 Título: **Inhibidores de biaril cinasa**

30 Prioridad:

**01.10.2015 IN 3170DE15**

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

**10.06.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BRONSON, JOANNE J.;  
CHEN, LING;  
DITTA, JONATHAN L.;  
DZIERBA, CAROLYN DIANE;  
JALAGAM, PRASADA RAO;  
LUO, GUANGLIN;  
MACOR, JOHN E.;  
MAISHAL, TARUN KUMAR;  
NARA, SUSHEEL JETHANAND;  
RAJAMANI, RAMKUMAR;  
SISTLA, RAMESH KUMAR y  
THANGAVEL, SOODAMANI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 765 730 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

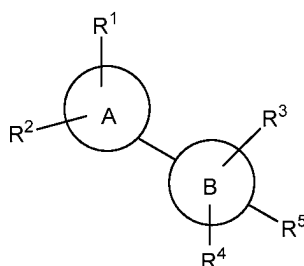
Inhibidores de biaril cinasa

5 La presente divulgación se refiere, en general, a compuestos que pueden inhibir la cinasa 1 asociada a adaptador (AAK1), a composiciones que comprenden dichos compuestos, y a dichos compuestos para su uso en la inhibición de AAK1.

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

25 Se ha identificado a AAK1 como un inhibidor de la señalización de neuregulina-1/ERbB4 en células PC12. La pérdida de expresión de AAK1 mediante silenciamiento génico mediado por interferencia de ARN o tratamiento con el inhibidor de cinasa K252a (que inhibe la actividad cinasa de AAK1) da como resultado la potenciación del recrecimiento de neuritas inducido por neuregulina-1. Estos tratamientos dan como resultado una expresión aumentada de ErbB4 y una acumulación de ErbB4 en o próxima a la membrana plasmática (Kuai et. al., Chemistry and Biology 2011, 18, 891-906). NRG1 y ErbB4 son supuestos genes de susceptibilidad a la esquizofrenia (Buonanno, Brain Res. Bull. 2010, 83, 122-131). Se han asociado SNP en ambos genes a múltiples endofenotipos de esquizofrenia (Greenwood et. al., Am. J. Psychiatry 2011, 168, 930-946). Algunos modelos de ratón KO para neuregulina 1 y ErbB4 han demostrado cambios morfológicos para la esquizofrenia y fenotipos conductuales relevantes (Jaaro-Peled et. al., Schizophrenia Bulletin 2010, 36, 301-313; Wen et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010, 107, 1211-1216). Además, se ha asociado un polimorfismo de un solo nucleótido en un intrón del gen de AAK1 a la edad de aparición de la enfermedad de Parkinson (Latourelle et. al., BMC Med. Genet. 2009, 10, 98). Estos resultados sugieren que la inhibición de la actividad de AAK1 puede tener utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia, los déficits cognitivos en la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, dolor neuropático, el trastorno bipolar y la enfermedad de Alzheimer.

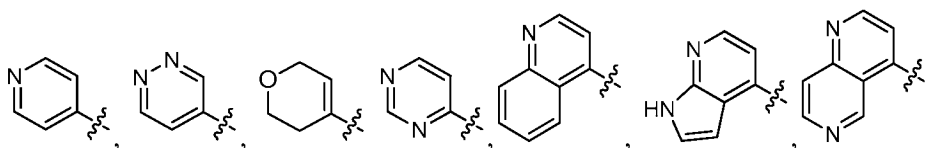
La presente divulgación desvela un compuesto de fórmula (I)



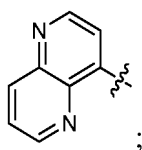
(I),

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

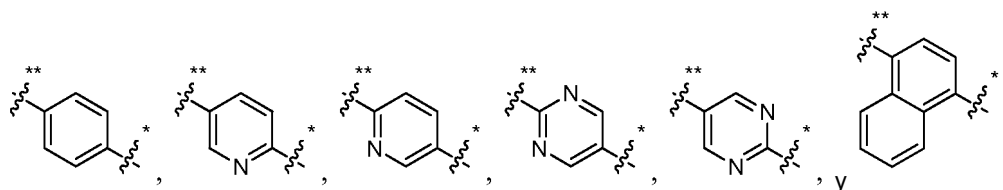
A se selecciona de



y



5 en las que " " representa el punto de unión a B;  
B se selecciona de



10 donde "\*" indica el punto de unión a R5 y "\*\*" indica el punto de unión al anillo A;

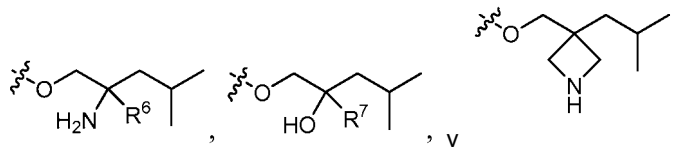
R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, amino, -CO<sub>2</sub>H, difluorometilo, etilo, halo, hidroximetilo, metoxi, metilo, -NHC(O)CH<sub>3</sub>, -NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, trifluorometoxi y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, ciano, -CH<sub>2</sub>OH, halo y metilo;

R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, ciano, ciclopropilo, difluorometilo, halo, hidroximetilo, metoxi, metilo, metilsulfonilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y un anillo aromático de cinco miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

15 R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, halo y metilo;

R<sup>5</sup> se selecciona de



20 R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, etilo, fluorometilo, difluorometilo, metilo y trifluorometilo; y  
R<sup>7</sup> es metilo.

25 En un primer aspecto la presente invención se refiere a uno de los compuestos reivindicados o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto la presente divulgación proporciona una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En otro aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o manejo de una enfermedad o un trastorno mediado por la actividad de AAK1, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona de enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson, y esquizofrenia. En una realización, el dolor es dolor neuropático. En otra realización, el dolor neuropático es fibromialgia o neuropatía periférica.

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

### Breve descripción de las figuras

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

45 Esta divulgación se basa, en parte, en el descubrimiento de que los ratones con supresión génica de AAK1 muestran una elevada resistencia al dolor. Este descubrimiento propició una investigación que en última instancia, dio lugar al descubrimiento de inhibidores de AAK1, composiciones que los comprenden y métodos para usarlos.

50 La descripción de la presente divulgación del presente documento debe interpretarse de manera coherente con las

leyes y principios de la unión química. En algunos casos, puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para dar cabida a un sustituyente en cualquier ubicación dada.

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

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

10 En algunos casos, el número de átomos de carbono en cualquier grupo concreto se indica antes de la cita del grupo. Por ejemplo, el término "C<sub>1-6</sub> alquilo" representa un grupo alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono. En caso de que existan estas denominaciones, sustituyen a todas las demás definiciones contenidas en el presente documento.

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

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

25 Determinados compuestos de la presente divulgación pueden existir también en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría de torsión debida a rotación restringida alrededor de un enlace simple asimétrico, por ejemplo, debida a impedimento estérico o tensión en el anillo, puede permitir la separación de los diferentes conformeros. La presente divulgación incluye cada isómero conformacional de estos compuestos y sus mezclas.

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

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

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

60 Las sales de adición básicas pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amonio o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de las sales

farmacéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de aminas cuaternarias tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

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

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

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

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas farmacéuticas unitarias que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Niveles de dosificación de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 miligramos ("mg/kg") de peso corporal por día, preferiblemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día de los compuestos de la presente divulgación son típicos en una monoterapia para la prevención y tratamiento de una enfermedad. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de esta divulgación se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o como alternativa, como una infusión continua. Dicha administración se puede utilizar como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales vehículos para producir una forma farmacéutica unitaria variarán dependiendo de la afección que se esté tratando, la gravedad de la dolencia, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto empleado, la duración del tratamiento y de la edad, el género, el peso y el estado del paciente. Las formulaciones farmacéuticas unitarias preferidas son las que contienen una dosis o una subdosis diaria, como se ha citado anteriormente en el presente documento o una fracción adecuada de la misma, de un principio activo. El tratamiento puede iniciarse con pequeñas dosis sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, se aumenta la dosis en aumentos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas. En general, el compuesto se administra de forma más deseable a un nivel de concentración que proporcionará generalmente resultados eficaces sin producir ningún efecto secundario perjudicial o dañino.

Cuando las composiciones de esta divulgación comprenden una combinación de un compuesto de la presente divulgación y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional se encuentran normalmente presentes a niveles de dosis de entre aproximadamente un 10 a un 150 % y más preferentemente entre aproximadamente un 10 y un 80 % de la dosis normalmente administrada en un régimen

de monoterapia.

Los compuestos de la divulgación pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales. Por ejemplo, cuando se usan para el tratamiento del dolor, los posibles agentes adicionales incluyen agentes inmunosupresores, agentes antiinflamatorios y/u otros agentes usados en el tratamiento del dolor.

Los inmunosupresores adecuados para su uso en los métodos y las composiciones de la presente divulgación incluyen los conocidos en la técnica. Algunos ejemplos incluyen aminopterina, azatioprina, ciclosporina A, D-penicilamina, sales de oro, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato, minociclina, rapamicina, sulfasalazina, tacrolimus (FK506) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un inmunosupresor particular es el metotrexato.

Ejemplos adicionales de inmunosupresores incluyen anticuerpos anti-TNF, tales como adalimumab, certolizumab pegol, etanercept e infliximab. Otros incluyen bloqueantes de interleucina-1, tales como anakinra. Otros incluyen anticuerpos anti-linfocitos B (CD20), tales como rituximab. Otros incluyen bloqueadores de la activación de linfocitos T, tales como abatacept.

Otros inmunosupresores incluyen inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa, tales como micofenolato mofetilo (CellCept®) y ácido micofenólico (Myfortic®).

Los fármacos antiinflamatorios adecuados para su uso en los métodos y las composiciones de la presente divulgación incluyen los conocidos en la técnica. Algunos ejemplos incluyen glucocorticoides y AINE. Algunos ejemplos de glucocorticoides incluyen aldosterona, beclometasona, betametasona, cortisona, desoxicorticosterona, dexametasona, fludrocortisonas, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Algunos ejemplos de AINE incluyen salicilatos (por ejemplo, aspirina, amoxiprina, benorilato, salicilato de magnesio y colina, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salicilato de salicilo y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilalcanoicos (por ejemplo, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, sulindaco, tolmentina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilpropiónicos (por ejemplo, ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, ácido tiaprofénico, suprofeno y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), ácidos arilntranílicos (por ejemplo, ácido meclofenámico, ácido mefenámico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), derivados de pirazolidina (por ejemplo, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona, fenilbutazona, sulfiprazona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), oxicams (por ejemplo, lornoxicam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), inhibidores de COX-2 (por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos), y sulfonanilidas (por ejemplo, nimesulida y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas).

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

En el tratamiento del dolor causado por una enfermedad o afección conocida, tal como diabetes, infección (por ejemplo, herpes zóster o infección por VIH) o cáncer, los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos o profilácticos dirigidos a la enfermedad o afección subyacente. Por ejemplo, cuando se usan para tratar la neuropatía diabética, los compuestos de la divulgación pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes hipolipidémicos/reductores de lípidos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos y supresores del apetito. Algunos ejemplos de agentes antidiabéticos incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), insulinas (incluyendo secretagogos de la insulina y sensibilizantes de la insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glicimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, glucovance), tiazolidinadonas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma, agonistas de PPAR alfa/gamma duales, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de proteína de unión a ácidos grasos (aP2), péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) u otros agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4), e inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina y LX-4211).

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

principio activo con los vehículos o excipientes. Se prefieren la administración oral o la administración por inyección.

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

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se prepararon triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar tal como un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Puede estar también presente un agente saporífero, conservante, dispersante, y colorante.

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

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

Se pueden preparar fluidos orales tales como soluciones, jarabes, y elixires en formas farmacéuticas unitarias de tal manera que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa aromatizada adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo no tóxico. Pueden añadirse también solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol polioxi etileno, conservantes, aditivos saporíferos tales como aceite de menta piperita o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

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

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

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse también mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos farmacológicos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi polimetacrilamidafenol, polihidroxi etil aspartamidafenol o polietileno oxidopoliisina sustituidos con restos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr una liberación controlada

de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

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

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

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

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

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

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

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

El término "paciente" incluye seres humanos y otros mamíferos.

45 A menos que se indique otra cosa, los términos "gestionar", "que gestiona" y "gestión" incluyen la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificado en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o trastorno, y/o la prolongación del tiempo que un paciente que ha padecido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos incluyen la modulación del umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar la forma en que un paciente responde a la enfermedad o trastorno.

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

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

### Ejemplos

60 La presente divulgación se describirá ahora en relación con ciertas realizaciones que no pretenden limitar su alcance. Por lo tanto, los siguientes Ejemplos, que incluyen realizaciones específicas, ilustrarán una práctica de la presente divulgación, entendiéndose que los Ejemplos son para los propósitos de ilustración de determinadas realizaciones y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

65 Las abreviaturas utilizadas en la presente solicitud, incluidas particularmente en los esquemas y Ejemplos ilustrativos

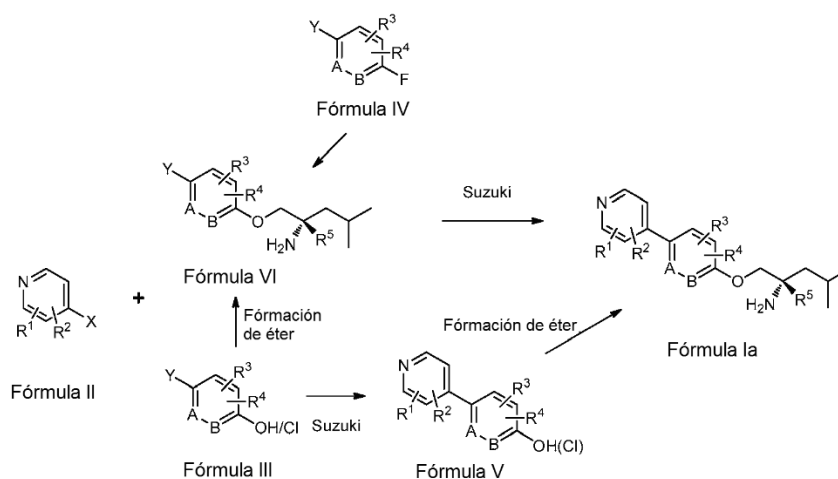


a continuación, se conocen bien por los expertos en la técnica. Algunas de las abreviaturas utilizadas son las siguientes: MeOH para metanol; min para minutos, EtOAc o ETOAC para acetato de etilo; h para horas;  $\text{Ph}_3\text{P}$  para trifenilfosfina, DIAD para azodicarboxilato de diisopropilo; TA o ta o t.a. para temperatura ambiente o tiempo de retención (lo dictará el contexto);  $t_R$  para tiempo de retención; EtOH para etanol; DMSO para dimetilsulfóxido; THF para tetrahidrofurano; dppf para difenilfosfinoferroceno; TFA para ácido trifluoracético; NMP para *N*-metilpirrolidina; CBz o Cbz para benciloxycarbonilo; DCM para diclorometano; IPA para alcohol isopropílico; DMAP para *N,N*-dimetilaminopiridina; BOC o Boc para *tert*-butoxicarbonilo;  $(\text{BOC})_2\text{O}$  para dicarbonato de di-*tert*-butilo/DMF para *N,N*-dimetilformamida; OAc para acetato; Cbz para carbobenciloxi; TMS para trimetilsilano; LDA para diisopropilamida de litio; MOM-C1 para clorometil metil éter; KHMDS para hexametildisilazida potásico; KOtBu para *tert*-butóxido potásico; DAST para trifluoruro de dietilaminoazufre; BuOH para *n*-butanol; *n*-BuLi para *n*-butil litio; NBS para *N*-bromosuccinimida; LAH para hidruro de litio y aluminio; DMF para *N,N*-dimetilformamida; dppf para 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; TosMIC o TOSMIC para isocianuro de tosilmetil; TEA para trietilamina; PMB para *p*-metoxibencilo; Ac para acetilo; DDQ para 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona; y AIBN para 2,2'-azoisobutironitrilo.

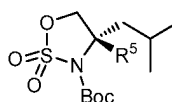
Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección así como otros métodos de síntesis conocidos por los expertos habituales en la técnica. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados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

Los compuestos de Fórmula I pueden sintetizarse siguiendo el Esquema General I. Las dos reacciones clave, el acoplamiento de Suzuki y la formación de éter, podrían alternarse, como se muestra, dependiendo de los materiales de partida disponibles comercialmente. Los sustratos de acoplamiento de Suzuki, ácidos borónicos/boronatos, estaban disponibles comercialmente o se prepararon a partir de intermediarios halógenos correspondientes (Cl/Br/I) con varias condiciones estándar de la bibliografía. La formación de éter se puede lograr mediante  $\text{S}_{\text{N}}\text{AR}$  cuando está disponible un intermedio de flúor (Fórmula IV), mediante reacción de Mitsunobu o alquilación con el amino alcohol adecuado cuando está disponible un OH (Fórmula III/V), y mediante reacción de formación de éter catalizada por Pd de Buchwald cuando un intermedio de Cl (Fórmula III/V) está disponible. En los caso en los que  $\text{R}^5$  es más grande que H, se usó una forma activada del amino alcohol (Fórmula VII) como el reactivo alquilante de OH. A veces,  $\text{NH}_2$  y OH se protegieron y desprotegieron durante la secuencia de reacción

#### Esquema general I:



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



Fórmula VII

Un reactivo de aminoalcohol activado común para la formación de éter cuando R<sup>5</sup> no es H.

5 En los siguientes Ejemplos, los espectros de RMN de protones se registraron en un espectrómetro de RMN de 400 o 500 MHz de Bruker. Los desplazamientos químicos se indican en valores  $\delta$  relativos al tetrametilsilano. La cromatografía de líquidos (LC)/espectros de masas se realizó en un Shimadzu LC acoplado a un Waters Micromass ZQ usando al menos uno de los siguientes métodos.

10 Método A de LC/MS:

Columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3  $\mu$ m; Disolvente A = MeOH al 5 %: agua al 95 %: Acetato de amonio 10 mM; Disolvente B = MeOH al 95 %: agua al 5 %: Acetato de amonio 10 mM; Caudal: 1 ml/min; B de partida = 0 %; B final = 100 %; Tiempo de gradiente = 2 min; Tiempo de ejecución: 3 min.

15 Método B de LC/MS:

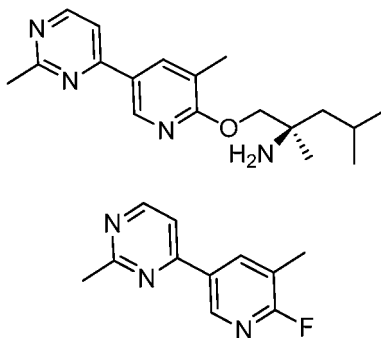
Columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3  $\mu$ m; Disolvente A = MeOH al 10 %: agua al 90 %: TFA al 0,1 %; Disolvente B = MeOH al 90 %: agua al 10 %: TFA al 0,1 %; Caudal: 1 ml/min; B de partida = 0 %; B final = 100 %; Tiempo de gradiente = 2 min; Tiempo de ejecución: 3 min.

20 Método C de LC/MS:

Columna: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3  $\mu$ m; Disolvente A = MeOH al 5 %: agua al 95 %: Acetato de amonio 10 mM; Disolvente B = MeOH al 95 %: agua al 5 %: Acetato de amonio 10 mM; Caudal: 0,8 ml/min; B de partida = 0 %; B final = 100 %; Tiempo de gradiente = 4 min; Tiempo de ejecución: 5 min.

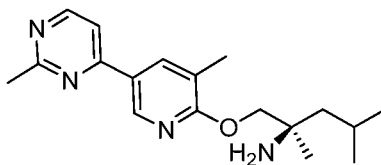
### Ejemplo 263

30 (*R*)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina



35 **Parte A: 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-metilpirimidina**

Una solución agitada de 4-cloro-2-metilpirimidina (100 mg, 0,778 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (507 mg, 1,556 mmol), ácido (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)borónico (121 mg, 0,778 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (6 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con nitrógeno durante 3 min. Se añadió en una porción catalizador XPhos de 2<sup>a</sup> generación (61,2 mg, 0,078 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-metilpirimidina (115 mg, 0,521 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 204,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub>, 204,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1) *t<sub>R</sub>* = 1,90 min.



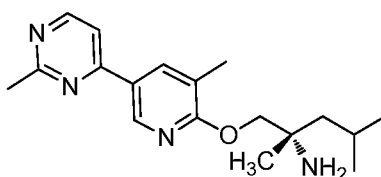
50 **Parte B: (*R*)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina**

A una solución agitada de 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-metilpirimidina (15 mg, 0,068 mmol) y (*R*)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (8,91 mg, 0,068 mmol) en DMF (0,6 ml) se le añadió carbonato de cesio (22,13 mg, 0,068 mmol)

en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y se filtró a través de lavado de tierra de diatomeas (Celite®) con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó a través de LC/MS preparativa usando el método-A para proporcionar (*R*)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina (3 mg, 8,59  $\mu$ mol, 13 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,79 (dd, *J* = 0,6, 2,4 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,37 - 8,27 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* = 0,5, 5,5 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,88-1,85 (m, 1H), 1,65 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 1,62 - 1,54 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,02 (m, 6H) ppm. LCMS (ESI) *m/e* 315,2 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O, 315,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método I) *t<sub>R</sub>* = 1,05 min. LCMS (ESI) *m/e* 315,2 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O, 315,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H) *t<sub>R</sub>* = 1,26 min.

### Ejemplo 268

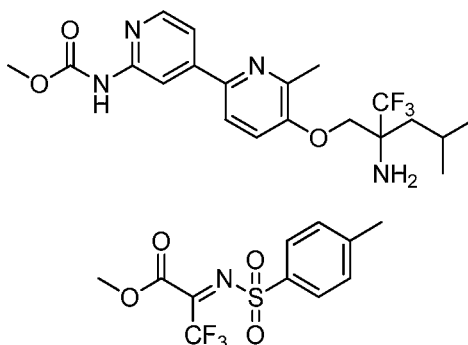
(*S*)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina



A una solución agitada de 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-metilpirimidina (50 mg, 0,226 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 263) y (5)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (29,7 mg, 0,226 mmol) en THF (3 ml) se le añadió gota a gota *tert*-butóxido de potasio (1 M en THF) (0,453 ml, 0,453 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 h. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de MeOH y se purificó a través de LC/MS preparativa usando el método-A para proporcionar (*S*)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina (25 mg, 0,053 mmol, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,86 (s, 1H), 1,58 (dd, *J* = 5,3, 14,8 Hz, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,01 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/e* 315,2 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>, Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O, 315,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H) *t<sub>R</sub>* = 1,94 min. LCMS (ESI) *m/e* 315,2 [(*M*+*H*)<sup>+</sup>, Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O, 315,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método I) *t<sub>R</sub>* = 1,57 min.

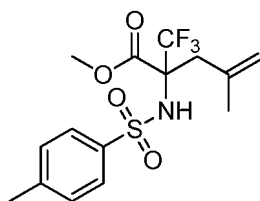
### Ejemplo 273

5-(2-amino-4-metil-2-(trifluorometil)pentiloxi)-6-metil-2,4'-bipiridin-2'-ilcarbamato de metilo



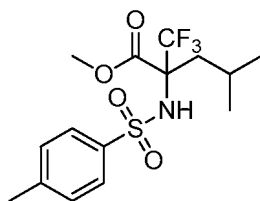
Parte A: 3,3,3-trifluoro-2-(tosilimino)propanoato de (*Z*)-metilo

A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonamida (5,49 g, 32,0 mmol) en benceno (50 ml) enfriada a 0 °C se le añadió 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoato de metilo (5 g, 32,0 mmol) agitado durante 1 h. Se añadió gota a gota SOCl<sub>2</sub> (2,81 ml, 38,4 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Una solución de piridina (5,18 ml, 64,1 mmol) en benceno (5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 2 h. Se eliminó el clorhidrato de piridina por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación. (8 g, 25,9 mmol, 81 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  7,71-7,73 (m, 2H), 7,35-7,38 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,38 (s, 3H) ppm.



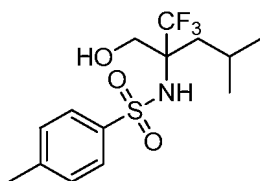
*Parte B: 4-metil-2-(4-metilfenilsulfonamido)-2-(trifluorometil)pent-4-enoato de metilo*

- 5 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 l lavado abundantemente con nitrógeno se añadió 3,3,3-trifluoro-2-(tosilimino)propionato de (E)-metilo (5 g, 16,17 mmol) y THF (40 ml). La suspensión se enfrió a -5 °C con un baño de hielo/IPA y se purgó con nitrógeno durante 5 min. Una solución de cloruro de (2-metilalil) magnesio en THF (42,0 ml, 21,02 mmol) se añadió lentamente, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un periodo de 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo al 0-20 %/acetato de etilo) para dar 4-metil-2-(4-metilfenilsulfonamido)-2-(trifluorometil) pent-4-enoato de metilo (2,5 g, 6,84 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color blanquecino que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,77 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,40 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,00 Hz, 2H), 4,74-4,85 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,64-2,70 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,57 (s, 3H) ppm.



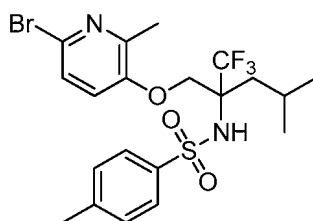
*Parte C: 2-(4-metilfenilsulfonamido)-2-(trifluorometil) pentanoato de 4-metilo*

- 20 A una solución agitada de 4-metil-2-(4-metilfenilsulfonamido)-2-(trifluorometil) pent-4-enoato de metilo (1 g, 2,63 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió en porciones Pd/C (0,280 g, 2,63 mmol) a la mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol (50 ml), se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), y el lecho se lavó con metanol (30 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-metil-2-(4-metilfenilsulfonamido)-2-(trifluorometil) pentanoato de metilo (0,92 g, 2,454 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 366,0 [(M-H)<sup>-</sup>], calc. para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S 366,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): *t<sub>R</sub>* = 2,34 min.



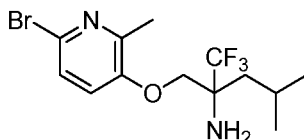
*Parte D: 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-2-(hidroximetil)-4-metilpentan-2-il)benzenosulfonamida*

- 35 Una solución de 4-metil-2-(4-metilfenilsulfonamido)-2-(trifluorometil)pentanoato de metilo (0,15 g, 0,408 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota LAH en THF (0,163 ml, 0,408 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 0 °C y se añadió gota a gota una solución saturada de sulfato sódico hasta la finalización de la efervescencia. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-2-(hidroximetil)-4-metilpentan-2-il)benzenosulfonamida en forma de un aceite incoloro que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 338,2 [(M-H)<sup>-</sup>], calc. para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S 338,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): *t<sub>R</sub>* = 2,07 min.



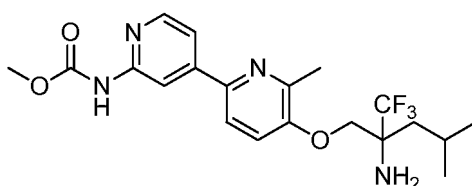
**Parte E: N-(2-(((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)oxi)metil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida**

5 A una solución de 4-metil-N-(1,1, 1-trifluoro-2-(hidroximetil)-4-metilpentan-2 il) benceno sulfonamida (0,1 g, 0,295 mmol) en DMF (4 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaH (7,07 mg, 0,295 mmol) seguido de la adición lenta de 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (0,062 g, 0,324 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0 °C y después se dejó en agitación a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la capa orgánica se eliminó por separación. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para dar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de pet./acetato de etilo) para proporcionar N-(2-(((6-bromo-2-metilpiridin-3 -il)oxi)metil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (70 mg, 0,137 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 509,1 (patrón de bromo) [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 509,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): *t<sub>R</sub>* = 2,45 min.



**Parte F: 2-(((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)oxi)metil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-amina**

20 Un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía N-(2-(((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)oxi)metil)-1,1,1 -trifluoro-4-metilpentan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (45 mg, 0,088 mmol) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota ácido sulfúrico (2 ml, 37,5 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico (pH ~8-9) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)oxi)metil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-amina en bruto (rendimiento en bruto) (25 mg, 0,070 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 355,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O 355,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): *t<sub>R</sub>* = 2,84 min.

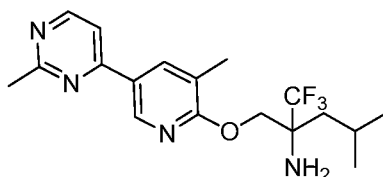


**Parte G: 5-(2-Amino-4-metil-2-(trifluorometil)pentiloxi)-6-metil-2,4'-bipiridin-2'-ilcarbamato de metilo**

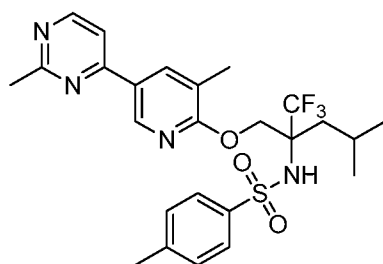
35 Una solución de (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de metilo (30 mg, 0,108 mmol), 2-(((6-bromo-2-metilpiridin-3-il)oxi)metil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-amina (38,3 mg, 0,108 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en agua (0,108 ml, 0,216 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió un aducto de PdCl<sub>2</sub> (dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,81 mg, 10,79 μmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método A) para proporcionar 5-(2-amino-4-metil-2-(trifluorometil)pentiloxi)-6-metil-2,4'-bipiridin-2'-ilcarbamato de metilo (11 mg, 0,025 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 427,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 427,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 2,68 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol: δ 8,33 (d, *J* = 6,40 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,97-8,02 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 4,42-4,53 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,96-2,03 (m, 3H), 1,05-1,09 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 274**

1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((3 -metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)pentan-2-amina



5

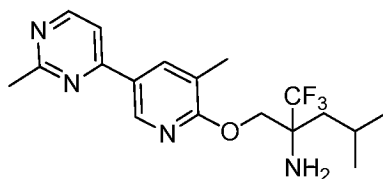


Parte A: 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)pentan-2-il)bencenosulfonamida

10

A una solución agitada de 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-2-metilpirimidina (40 mg, 0,197 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 263) y 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-2-(hidroximetil)-4-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida (66,8 mg, 0,197 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 273) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (44,2 mg, 0,394 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se concentró a presión reducida. Se añadió agua (15 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. usando una fase móvil de (EtOAc al 30 % en hexanos). La banda de producto requerida se recogió y se agitó en DCM (25 ml), se pasó a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con DCM (20 ml). El filtrado combinado se evaporó a sequedad a presión reducida para proporcionar 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)pentan-2-il)bencenosulfonamida (65 mg, 0,037 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 523,6 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 523,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B) *t<sub>R</sub>* = 1,12 min.

25



Parte B. 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)pentan-2-amina

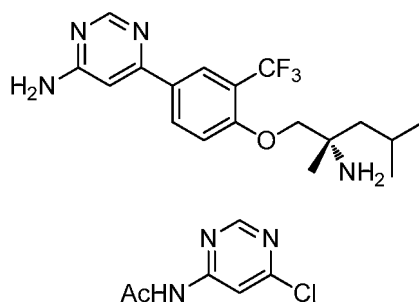
30 A una solución agitada de 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)pentan-2-il)bencenosulfonamida (45 mg, 0,026 mmol) en ácido sulfúrico (2 ml) se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución ac. saturada de bicarbonato sódico y el pH se ajustó a 8. La solución se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó a través de LC/MS preparativa usando el método-B para proporcionar 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)pentan-2-amina (5 mg, 0,013 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, *J*=5,02 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,74 (d, *J*=5,52 Hz, 1H), 4,46 (m, 2H) 3,7 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 1,9 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,6 (m, 1H) 0,9 - 1,1 (m, 6H) ppm. LCMS (ESI) *m/e* 369,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O, 369,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método I) *t<sub>R</sub>* = 2,17 min. LCMS (ESI) *m/e* 369,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O, 369,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H) *t<sub>R</sub>* = 2,88 min.

40

### Ejemplo 278

(S)-6-(4-((2-amino-2, 4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-amina

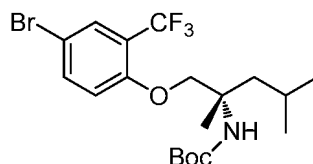
45



5 **Parte A. N-(6-cloropirimidin-4-il)acetamida**

Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (1,0 g, 6,71 mmol), acetamida (0,396 g, 6,71 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,37 g, 13,42 mmol), PdOAc<sub>2</sub> (0,060 g, 0,268 mmol) y XANTPHOS (0,350 g, 0,604 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa de acetato de etilo se recogió, se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar N-(6-cloropirimidin-4-il)acetamida (0,75 g, 4,24 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 172,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>3</sub>O 172,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,57 min.

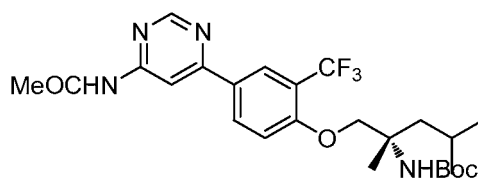
15



**Parte B: (1-(4-Bromo-2-trifluorometilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

20 A una mezcla de 4-bromo-2-(trifluorometil) fenol (4 g, 16,60 mmol) en DMF (50 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió en porciones K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,88 g, 49,8 mmol) seguido de la adición lenta de 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 32, Partes A-E) (5,36 g, 18,26 mmol) en 10 ml de DMF. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y después se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con cloruro de amonio acuoso (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para proporcionar (1-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo en bruto (6,5 g, 13,16 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro que se usó más adelante sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,74-7,81 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,02-4,24 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,25 (s, 3H), 0,83-0,96 (m, 6H) ppm.

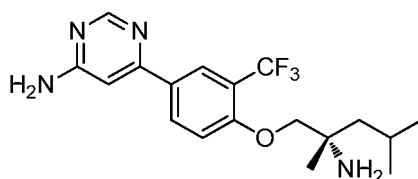
30



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

Una mezcla de N-(6-cloropirimidin-4-il)acetamida (0,03 g, 0,175 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 215, Partes A y B) (0,063 g, 0,125 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,20 mg, 0,012 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,122 g, 0,375 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (1-(4-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,05 g, 0,076 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un semisólido que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ES-API) *m/e* 511,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 511,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 2,54 min.

45

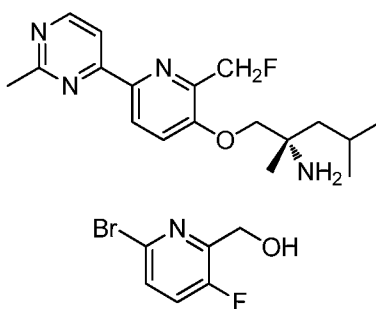


**Parte D:** (S)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-amina

- 5 A una solución agitada de (1-(4-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-(trifluorometil) fenoxi)-2, 4-dimetilpentan-2-il) carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,05 g, 0,098 mmol) en MeOH (2 ml) a 0 °C, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,245 ml, 0,979 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-amina (0,01 g, 0,027 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 369,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O, 369,2]; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t<sub>R</sub>* = 1,37 min; Tiempo de retención de LCMS (método G): *t<sub>R</sub>* = 0,81 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,61 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 0,80 Hz, 1H), 4,29-4,37 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,71-1,77 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,02-1,08 (m, 6H) ppm.

15 **Ejemplo 279**

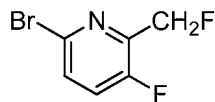
(S)-1-((2-(fluorometil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



20

**Parte A.** (6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metanol

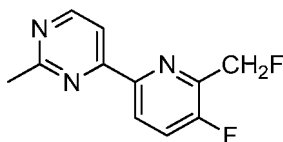
- 25 A una solución de 6-bromo-3-fluoropicolinaldehído (1,7 g, 8,33 mmol) en metanol (20 ml) a 0 °C se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,473 g, 12,50 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 20 ml), NaCl saturado (1 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metanol (1,6 g, 7,53 mmol, 90 % de rendimiento) aislado en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 205,9 (patrón de bromo) [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrFNO, 205,9]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 0,56 min.



35 **Parte B.** 6-bromo-3-fluoro-2-(fluorometil)piridina

- Una solución de (6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metanol (800 mg, 3,88 mmol) en diclorometano (15 ml) se enfrió a -20 °C y se añadió DAST (1,539 ml, 11,65 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con bicarbonato sódico saturado (10 ml), se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). La capa de diclorometano se lavó con agua (1 x 20 ml), NaCl saturado (1 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo al 0-35 % en acetato de etilo) para proporcionar 6-bromo-3-fluoro-2-(fluorometil)piridina (500 mg, 2,40 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. GCMS (ESI) *m/e* 207,0 [(M)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>BrF<sub>2</sub>N, 207,0]; Tiempo de retención de GC/MS (método E): *t<sub>R</sub>* = 6,52 min.

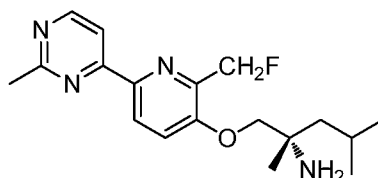
45





**Parte C. 4-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)-2-metilpirimidina**

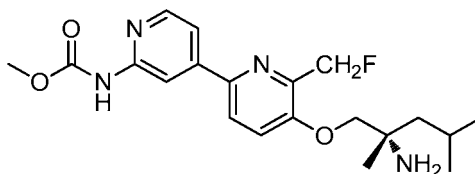
Una solución de 4-cloro-2-metilpirimidina (100 mg, 0,778 mmol), hexametildiestaño (129  $\mu$ l, 0,622 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (44,9 mg, 0,039 mmol) y 6-bromo-3-fluoro-2-(fluorometil)piridina (113 mg, 0,544 mmol) en 1,4-dioxano se purgó con nitrógeno y se irradió en un microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La suspensión de color negro se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo de color negro se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo al 0-25 % en acetato de etilo) para proporcionar 4-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)-2-metilpirimidina (35 mg, 0,123 mmol, 16 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI)  $m/e$  222,9 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, 222,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C):  $t_R$  = 0,81 min.

**Parte D. (S)-1-((2-(fluorometil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

A una solución de 4-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)-2-metilpirimidina (35 mg, 0,158 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se le añadieron *terc*-butóxido de potasio 1 M en THF (0,237 ml, 0,237 mmol) y (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 10 ml), NaCl saturado (1 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo semisólido de color pardo se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar (S)-1-((2-(fluorometil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (23 mg, 0,062 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  333,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O 333,41]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G)  $t_R$  = 1,63 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  8,73 (d,  $J=5,40$  Hz, 1H) 8,57 (dd,  $J=8,72$ , 1,69 Hz, 1H) 8,22 (dd,  $J=5,40$ , 0,50 Hz, 1H) 7,65 (d,  $J=8,53$  Hz, 1H) 5,70 (d,  $J=1,95$  Hz, 1H) 5,58 (d,  $J=1,88$  Hz, 1H) 3,94 - 4,04 (m, 2H) 2,77 (s, 3H) 1,80 - 1,93 (m, 1H) 1,52 - 1,69 (m, 2H) 1,29 - 1,31 (m, 3H) 0,99 - 1,04 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 280**

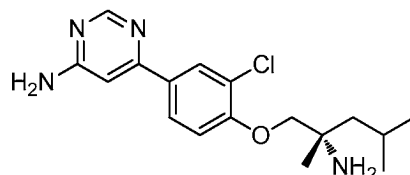
(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo

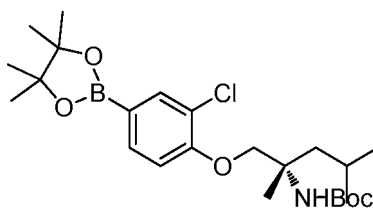


Se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 279. (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo. TFA (46 mg, 0,089 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  391,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·TFA 391,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H):  $t_R$  = 1,32 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I):  $t_R$  = 1,36 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  8,43 - 8,29 (m, 2H), 8,22 - 8,14 (m, 1H), 7,98 - 7,89 (m, 1H), 7,71-7,73 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 5,84 - 5,56 (m, 2H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,13 - 1,00 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 285**

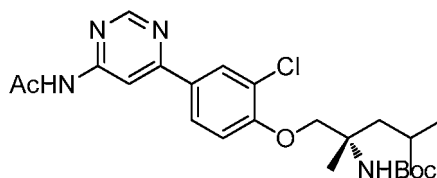
(S)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-4-amina





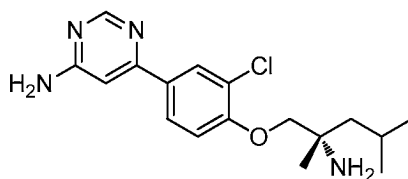
5 **Parte A. (1-(2-cloro-4-(4, 4, 5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una mezcla de (1-(4-bromo-2-clorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (1,2 g, 2,85 mmol), b/s(pinacolato)diboro (0,797 g, 3,14 mmol), acetato potásico (0,840 g, 8,56 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub> (dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,116 g, 0,143 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (1,2 g, 2,57 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,02 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 1,79-1,87 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,33-1,41 (m, 12H), 0,96-0,98 (m, 6H) ppm.



20 **Parte B. (1-(4-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-clorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una mezcla de N-(6-cloropirimidin-4-il)acetamida (preparada como se describe en el Ejemplo 278) (0,03 g, 0,175 mmol), (1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,058 g, 0,125 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,20 mg, 0,012 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,122 g, 0,375 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La solución se concentró a presión reducida. Se añadió agua (15 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar (1-(4-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-clorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,05 g, 0,093 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un semisólido. LCMS (ESI) m/e 475,9 [(M-H)<sup>-</sup>], calc. para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 475,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): t<sub>R</sub> = 2,43 min.

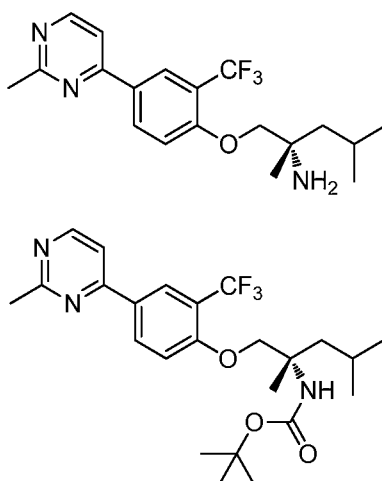


35 **Parte C. (S)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-4-amina**

A una solución de (1-(4-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-clorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,05 g, 0,105 mmol) en MeOH (2 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,262 ml, 1,048 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (S)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-4-amina (0,026 g, 0,077 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/e 335,0 [(M+H)<sup>+</sup>], calc. para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>O 335,2]; Tiempo de retención de LCMS (método F): t<sub>R</sub> = 1,17 min; Tiempo de retención de LCMS (método G): t<sub>R</sub> = 0,73 min. <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,61 (d, J = 0,80 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 10,80 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 0,40 Hz, 1H), 4,25-4,32 (m, 2H), 1,87-1,98 (m, 2H), 1,72-1,76 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,03-1,09 (m, 6H) ppm.

45 **Ejemplo 290**

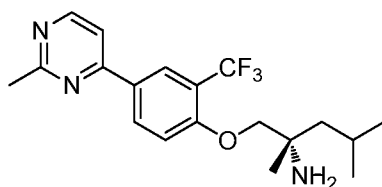
(S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina



5 **Parte A: (2,4-dimetil-1-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una mezcla de 4-cloro-2-metilpirimidina (0,035 g, 0,272 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 215, Partes A y B) (0,137 g, 0,272 mmol), fosfato potásico (tribásico) (0,058 g, 0,272 mmol) y KBr (0,032 g, 0,272 mmol) se recogieron en 1,4-dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 30 min y se añadió el aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,022 g, 0,027 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con gas nitrógeno durante 10 min más y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (25 ml) y la capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,06 g, 0,128 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 468,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 468,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 3,51 min.

20



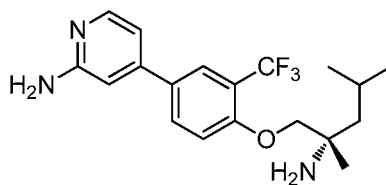
**Parte B: (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina**

25 A una solución de (2,4-dimetil-1-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,06 g, 0,128 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,198 ml, 2,57 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método B) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina (39,2 mg, 0,061 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 368,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O 368,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,67 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 1,12 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,71 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 8,46-8,53 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 4,25-4,33 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,69-1,75 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,01-1,06 (m, 6H) ppm.

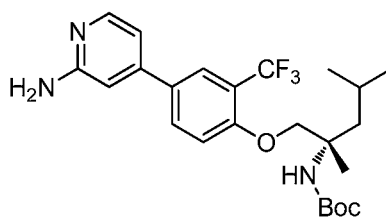
35

**Ejemplo 297**

(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-amina

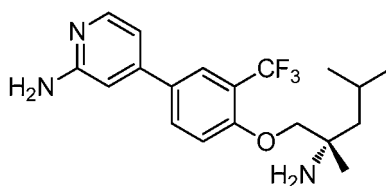


40



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

5 A una solución de 4-cloropiridin-2-amina (0,2 g, 1,556 mmol) en THF (30 ml) se le añadió (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 215, Partes A y B) (0,780 g, 1,56 mmol) y fosfato de potasio, dibásico (2,33 ml, 4,67 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min y se añadió precatalizador XPhos de 2ª generación (0,061 g, 0,078 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 10 min y se calentó durante 3 h a 65 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y la capa acuosa se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 18 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 70 % en hexanos). El área requerida se recogió, se disolvió en 40 ml de MeOH al 5 % en DCM, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,375 g, 0,798 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 468,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 468,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,38 min.

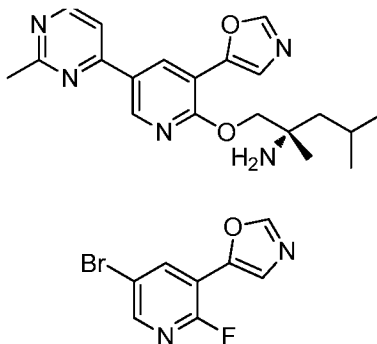


20 **Parte B: (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-amina**

25 A una solución de (1-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,050 g, 0,106 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,5 µl, 6,49 µmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-amina (0,019 g, 0,051 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 368,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O, 368,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,54 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 0,99 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7,95-7,88 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88-6,82 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,0-0,9 (m, 6H) ppm.

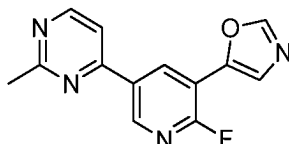
35 **Ejemplo 298**

(S)-2,4-dimetil-1-((5-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(oxazol-5-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina



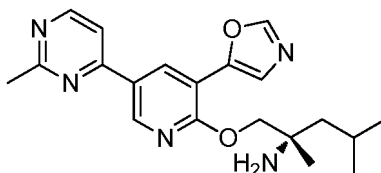
40 **Parte A: 5-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)oxazol**

A una solución de 5-bromo-2-fluoronicotinaldehído (0,2 g, 0,980 mmol) en metanol (1,25 ml) se le añadieron TOSMIC (0,191 g, 0,980 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,135 g, 0,980 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío y el residuo se diluyó con agua (2 ml) y acetato de etilo (8 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 % en hexanos) para proporcionar 5-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)oxazol (0,189 g, 0,732 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI)  $m/e$  243,03 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_8H_5BrFN_2O$ , 243,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1):  $t_R$  = 1,79 min.



**Parte B. 5-(2-fluoro-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxazol**

Una solución de 4-cloro-2-metilpirimidina (0,050 g, 0,389 mmol), 5-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)oxazol (0,100 g, 0,389 mmol) y hexametildiestaño (0,097 ml, 0,467 mmol) en 1,4-dioxano (0,1 ml) se purgó con argón durante 15 min y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,045 g, 0,039 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 5 min y se calentó en un microondas durante 1 h a 110 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (8 ml) y agua (5 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x5 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 70 % en hexanos). El área requerida se recogió, se disolvió metanol al 5 % en diclorometano (30 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(2-fluoro-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxazol (0,070 g, 0,098 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI)  $m/e$  257,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{13}H_{10}FN_4O$ , 257,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B):  $t_R$  = 0,86 min.

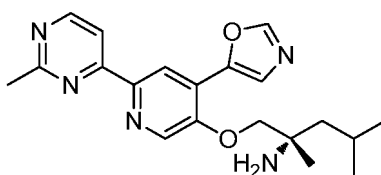


**Parte C. (S)-2,4-dimetil-1-((5-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(oxazol-5-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina**

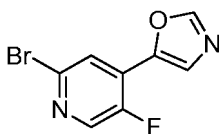
A una solución de 5-(2-fluoro-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxazol (0,076 g, 0,107 mmol) en DMF (0,8 ml) se le añadió (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,014 g, 0,107 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (0,070 g, 0,214 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadieron agua enfriada y acetato de etilo (4 ml) y se agitó durante 5 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2x3 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método B) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-((5-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(oxazol-5-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina, TFA (0,002 g, 4,04  $\mu$ mol, 4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  368,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{20}H_{26}N_5O_2$ , 368,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H):  $t_R$  = 1,25 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I):  $t_R$  = 0,95 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,77 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 8,73 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,66 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,62 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,80-1,65 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 1H), 1,5 (s, 3H), 0,9 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 299**

**(S)-2,4-dimetil-1-((6-(2-metilpirimidin-4-il)-4-(oxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina**

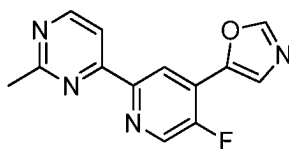


50



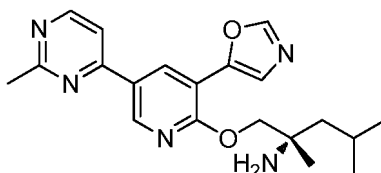
Parte A. 5-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)oxazol

- 5 A una solución de 2-bromo-5-fluoroisocinotaldehído (0,1 g, 0,490 mmol) en MeOH (2,5 ml) se le añadieron TOSMIC (0,096 g, 0,490 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,068 g, 0,490 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío y el residuo se diluyó con agua (2 ml) y acetato de etilo (4 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x4 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)oxazol (0,098 g, 0,382 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI)  $m/e$  243,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_8H_5BrFN_2O$  243,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método H):  $t_R$  = 1,87 min.



15 Parte B. 5-(5-fluoro-2-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)oxazol

- 20 Una solución de 4-cloro-2-metilpirimidina (0,050 g, 0,389 mmol), 5-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)oxazol (0,095 g, 0,389 mmol) y hexametildiestaño (0,097 ml, 0,467 mmol) en 1,4-dioxano (0,2 ml) se purgó con argón durante 15 min y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,045 g, 0,039 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con argón durante 5 min y se calentó en un microondas vial durante 1 h a 110 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (8 ml) y agua (5 ml), se separó la capa orgánica y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2x5 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 70 % en hexanos). El área requerida se recogió, se disolvió metanol al 5 % en diclorometano (30 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(5-fluoro-2-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)oxazol (0,098 g, 0,099 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LCMS (ESI)  $m/e$  257,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{13}H_{10}FN_4O$  257,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B):  $t_R$  = 1,07 min.

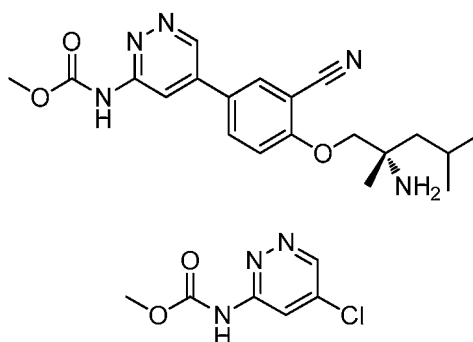


Parte C. (S)-2,4-dimetil-1-((6-(2-metilpirimidin-4-il)-4-(oxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina

- 35 Una solución de 5-(5-fluoro-2-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-4-il)oxazol (0,098 g, 0,099 mmol), (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,013 g, 0,099 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (0,065 g, 0,199 mmol) en DMF (0,8 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfriada y acetato de etilo (4 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2x3 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método C) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-((6-(2-metilpirimidin-4-il)-4-(oxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina, TFA (0,004 g, 7,63  $\mu$ mol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  368,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{20}H_{26}N_5O_2$  368,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H):  $t_R$  = 1,29 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I):  $t_R$  = 0,91 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,89 (s, 1H), 8,75 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,2 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,90-1,65 (m, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,05 (m, 6H) ppm.

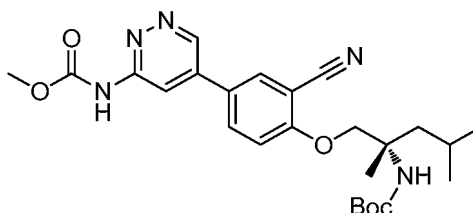
Ejemplo 300

- 50 (5-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridazin-3-il)carbamato de (S)-metilo



#### 5 Parte A. (5-cloropiridazin-3-il)carbamato de metilo

Una mezcla de 3,5-dicloropiridazina (1,5 g, 10,07 mmol), carbamato de metilo (0,831 g, 11,08 mmol), XANTPHOS (0,466 g, 0,805 mmol), PdOAc<sub>2</sub> (0,226 g, 1,007 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,56 g, 20,14 mmol) se recogió en 1,4-dioxano (40 ml) y se calentó a 85 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (5-cloropiridazin-3-il)carbamato de metilo (1,71 g, 9,12 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 187,9 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 188,0]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 0,59 min.

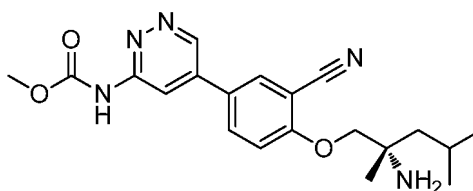


15

#### Parte B. (5-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridazin-3-il)carbamato de Boc-(S)-metilo

Una mezcla de (5-cloropiridazin-3-il)carbamato de metilo (0,03 g, 0,160 mmol), (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (preparado como en el Ejemplo 86, Partes A y B) (0,073 g, 0,160 mmol), KBr (0,019 g, 0,160 mmol), fosfato de potasio, tribásico (0,056 g, 0,320 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,015 g, 0,013 mmol) se recogieron en 1,4-dioxano (1 ml) y se calentaron a 100 °C durante una noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (5-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridazin-3-il)carbamato de Boc-(S)-metilo en bruto (70 mg, 0,145 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 484,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 484,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,02 min.

25



30

#### Parte C. (5-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridazin-3-il)carbamato de (S)-metilo

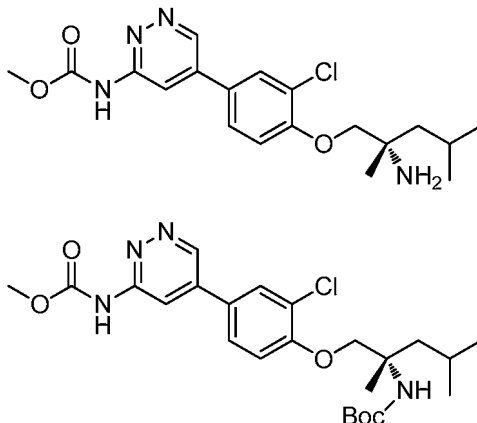
Una solución de (5-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridazin-3-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (0,07 g, 0,145 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (0,362 ml, 1,448 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se inactivó con una solución ac. al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar (5-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridazin-3-il)carbamato de (S)-metilo (3,5 mg, 8,67 μmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 384,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 384,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,65 min; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 1,17 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 0,93 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 9,22 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,12 - 8,16 (m, 1H), 7,44-7,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,21-4,24 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,65-1,71 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,02-1,09 (m, 6H) ppm.

40

**Ejemplo 301**

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

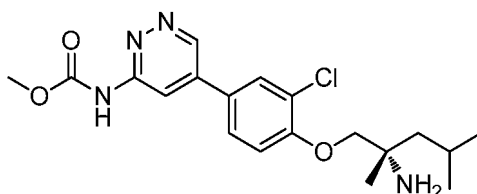
5

**10 Parte A. (5-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridazin-3-il)carbamato de Boc-(S)-metilo**

Una mezcla de (5-cloropiridazin-3-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 300) (0,05 g, 0,267 mmol), (1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,137 g, 0,293 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 285, Parte A), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,174 g, 0,533 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf) (9,75 mg, 0,013 mmol) se recogieron en 1,4-dioxano (3 ml)-agua (0,5 ml) y se calentaron a 90 °C durante 5 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (5-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridazin-3-il)carbamato de Boc-(S)-metilo en bruto (120 mg, 0,243 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 493,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 493,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,11 min.

15

20

**25 Parte B. (5-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridazin-3-il)carbamato de (S)-metilo**

Una solución de (5-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridazin-3-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (0,12 g, 0,243 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (0,61 ml, 2,43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con una solución ac. al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar (5-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridazin-3-il)carbamato de (S)-metilo (6 mg, 0,015 mmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 393,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 393,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,69 min; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 1,22 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,10 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4): δ 9,17 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,79-7,82 (m, 1H), 7,34-7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,18-4,27 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,02-1,09 (m, 6H) ppm.

30

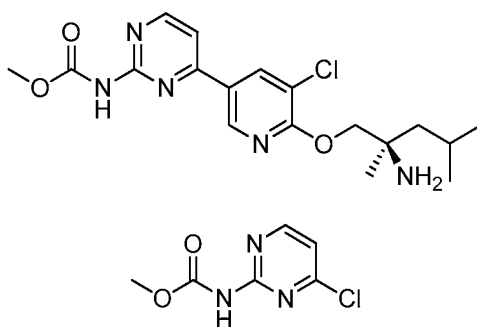
35

**Ejemplo 304**

40

(4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (R)-metilo

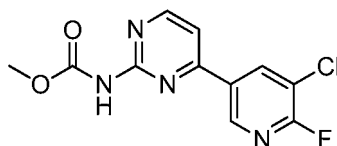




5 **Parte A: (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo**

A una solución agitada de 4-cloropirimidin-2-amina (1 g, 7,72 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió *tert*-butóxido de potasio (2,60 g, 23,16 mmol) y se agitó durante 30 min. A esta mezcla se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (1,495 ml, 19,30 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución ac. al 10 % de bicarbonato sódico (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de EtOAc se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida para proporcionar (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (900 mg, 4,51 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 188,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 188,0]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 0,50 min.

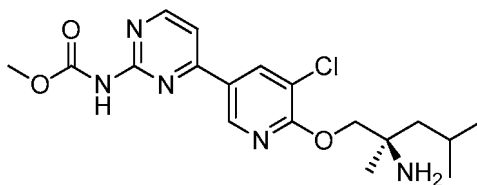
15



**Parte B: (4-(5-Cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo**

Una mezcla de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (75 mg, 0,400 mmol), ácido (5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)borónico (70,1 mg, 0,400 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16,33 mg, 0,020 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (391 mg, 1,199 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml)-agua (02 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 12 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (50 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar (4-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (55 mg, 0,144 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 283,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 283,0]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,01 min.

25



30

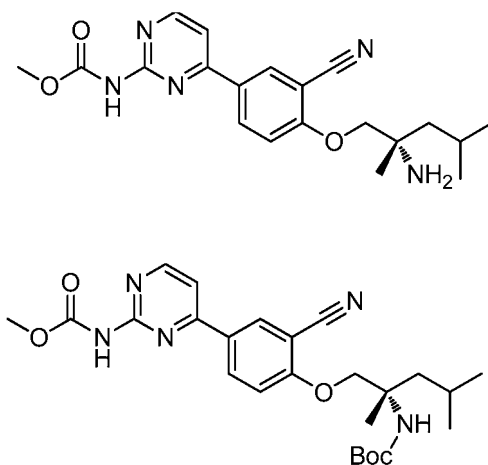
**Parte C: (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (R)-metilo**

A una solución agitada de (R)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (23,21 mg, 0,177 mmol) en DMF (2,5 ml) a 0 °C se le añadió NaH (14,15 mg, 0,354 mmol) seguido de (4-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (50 mg, 0,177 mmol) en 0,5 ml de DMF. La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de EtOAc se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (R)-metilo (3 mg, 0,724 mmol, 4 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 394,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 394,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 1,23 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,94 (d, *J*=2,13 Hz, 1H), 8,68 (d, *J*=2,13 Hz, 1H), 8,64 (d, *J*=5,27 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=5,33 Hz, 1H), 4,61 (d, *J*=3,14 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,87 - 1,96 (m, 2H), 1,68 - 1,75 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,08 (m, 6H) ppm.

40

45 **Ejemplo 305**

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

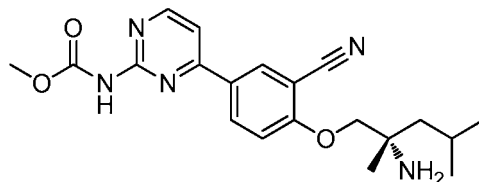


5

**Parte A. (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo**

Una mezcla de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (0,05 g, 0,267 mmol), (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (preparado como en el Ejemplo 86, Partes A y B) (0,122 g, 0,267 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,016 g, 0,021 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,174 g, 0,533 mmol) se recogieron en 1,4-dioxano (2 ml)-agua (0,5 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (110 mg, 85 %) en forma de un sólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 484,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 484,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,02 min.

15



**Parte B. (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo**

Se trató (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (0,1 g, 0,207 mmol) con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (0,517 ml, 2,068 mmol) durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, lo que proporcionó un sólido de color blanquecino en forma de un producto en bruto. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo (5 mg, 0,013 mmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) *m/e* 384,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 384,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): *t<sub>R</sub>* = 1,64 min. Tiempo de retención HPLC (método A): *t<sub>R</sub>* = 5,47 min; Tiempo de retención de HPLC (método B): *t<sub>R</sub>* = 5,93 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,46-8,49 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,56-1,72 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 0,98-1,08 (m, 6H) ppm.

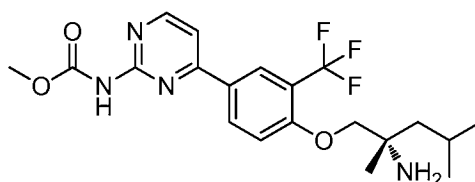
25

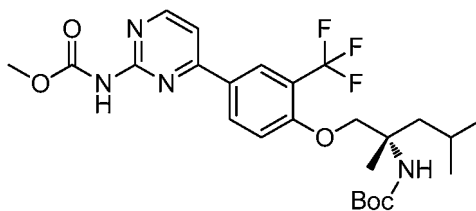
30

**Ejemplo 306**

35

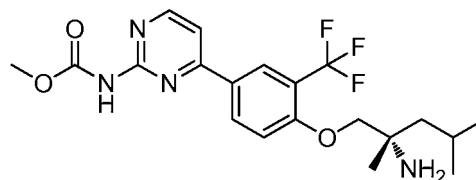
(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo





5 **Parte A. (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il) carbamato de Boc-(S)-metilo**

Una mezcla de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (0,05 g, 0,267 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 215, Partes A y B) (0,147 g, 0,293 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,261 g, 0,800 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (9,75 mg, 0,013 mmol) se recogieron en 1,4-dioxano (2 ml)-agua (0,5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Se concentró, se diluyó con salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (150 mg, rendimiento cuant.) en forma de un sólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 527,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 527,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,13 min.

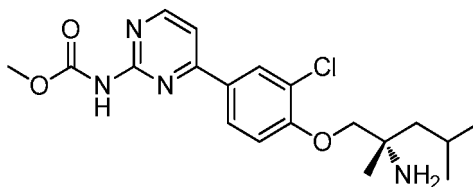


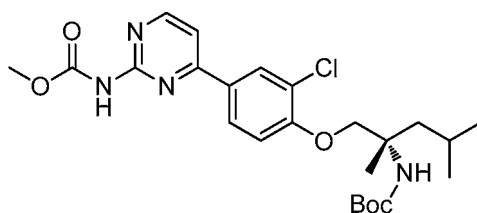
15 **Parte B. (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo**

20 Se trató (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (150 mg, 0,285 mmol) con cloruro de hidrógeno 4 N (0,712 ml, 2,85 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, lo que proporcionó un sólido de color blanquecino en forma de un producto en bruto. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo (35 mg, 0,080 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 427,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 427,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,70 min; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 1,52 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,11 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41-8,44 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,04-4,12 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,81-1,86 (m, 1H), 1,55-1,81 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,01-1,08 (m, 6H) ppm.

25 **Ejemplo 307**

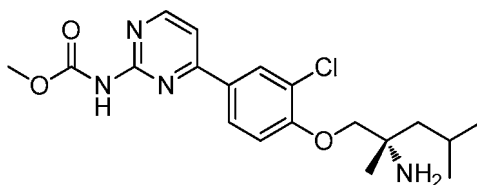
30 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo





Parte A. (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo

- 5 Una mezcla de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (0,05 g, 0,267 mmol), (1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 285, Parte A) (0,137 g, 0,293 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,261 g, 0,800 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (9,75 mg, 0,013 mmol) se recogieron en 1,4-dioxano (2 ml)-agua (0,5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. Se concentró, se diluyó con salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (136 mg, rendimiento cuant.) en forma de un sólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 493,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 493,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,09 min.



15

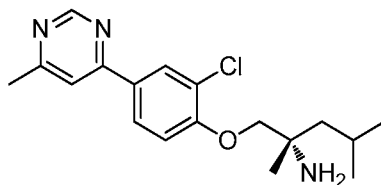
Parte B. (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo

- 20 Se trató (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (136 mg, 0,276 mmol) con cloruro de hidrógeno 4 N (0,690 ml, 2,76 mmol) durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, lo que proporcionó un sólido de color blanquecino en forma de un producto en bruto. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4 dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo (24 mg, 0,057 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 393,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 393,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,66 min; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 1,29 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,04 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,95-4,02 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,65-1,77 (m, 2H), 1,50 - 1,55 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 0,85-1,01 (m, 6H) ppm.

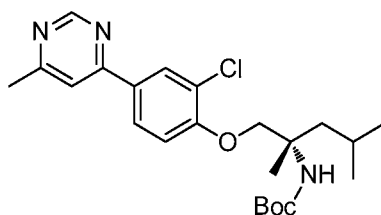
30

**Ejemplo 308**

(S)-1-(2-cloro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



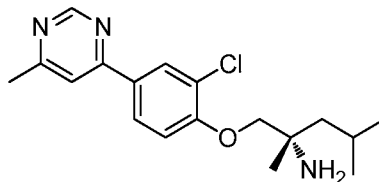
35



40

Parte A. (1-(2-cloro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de 4-cloro-6-metilpirimidina (0,05 g, 0,389 mmol), (1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 285, Parte A) (0,182 g, 0,389 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,253 g, 0,778 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,014 g, 0,019 mmol) se recogieron en 1,4-dioxano (3 ml)-agua (0,3 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h. Se concentró, se diluyó con salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar (1-(2-cloro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (120 mg, 0,277 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 434,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 434,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,13 min.

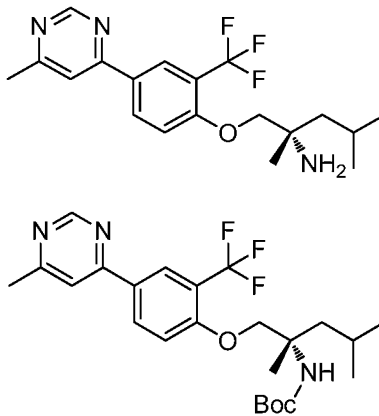


**Parte B. (*S*)-1-(2-cloro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

Una solución de (1-(2-cloro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,12 g, 0,277 mmol) en DCM (2 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (0,691 ml, 2,77 mmol) durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, lo que proporcionó un sólido de color blanquecino en forma de un producto en bruto. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (*S*)-1-(2-cloro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (16 mg, 0,047 mmol, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 334,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O 334,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,81 min; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 1,50 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,16 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,04 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,0, 1H), 8,16-8,19 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,82-3,88 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,79-1,86 (m, 1H), 1,36-1,43 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,90-0,98 (m, 6H) ppm.

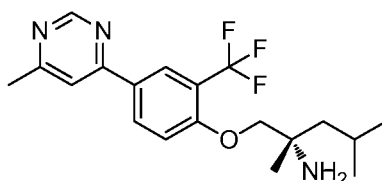
**Ejemplo 309**

(*S*)-2,4-dimetil-1-(4-(6-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina



**Parte A. (2,4-dimetil-1-(4-(6-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo**

Una mezcla de 4-cloro-6-metilpirimidina (0,05 g, 0,389 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 215) (0,195 g, 0,389 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,253 g, 0,778 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,014 g, 0,019 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml)-agua (0,3 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. Se concentró, se diluyó con salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(6-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (98 mg, 0,210 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 468,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 468,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,87 min.



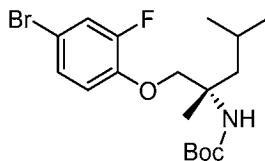
**Parte B. (S)-2,4-dimetil-1-(4-(6-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina**

- 5 Se trató (2,4-dimetil-1-(4-(6-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,12 g, 0,257 mmol) con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (0,642 ml, 2,57 mmol) durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, lo que proporcionó un sólido de color blanquecino en forma de un producto en bruto. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (S)-2,4 dimetil-1-(4-(6-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina (6 mg, 0,015 mmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 368,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O, 368,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,96 min; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 1,71 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,26 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,08 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,47-8,51 (m, 2H), 8,08 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,96-4,02 (m, 2H), 15 2,54 (s, 3H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,41 -1,52 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,92-0,98 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 310**

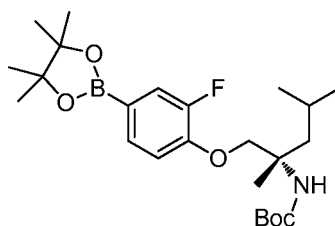
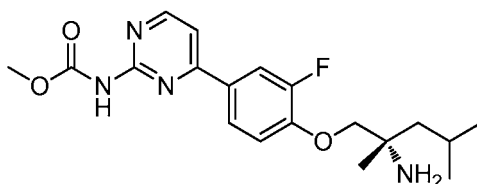
(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo

20



**Parte A. (S)-1-(4-(2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo**

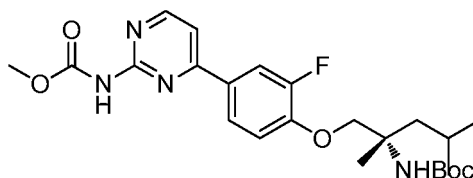
- 25 Una solución de 4-bromo-2-fluorofenol (1,2 g, 6,28 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,60 g, 18,85 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (2,212 g, 7,54 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, los productos volátiles se evaporaron a sequedad a presión reducida, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución ac. al 10% hidróxido sódico (10 ml) y después con agua (20 ml).
- 30 La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y los productos volátiles se evaporaron a sequedad a presión reducida para proporcionar (1-(4-(2-amino-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (210 mg, 0,519 mmol, 83 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo pálido que se usó más adelante sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,24 (dd, *J*=10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,14 (m, 1H), 6,89 (t, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,58 (s a, 1H), 4,18 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,00 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 1,95 - 1,73 (m, 2H), 1,58 - 1,50 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,00 (d, *J*=2,8 Hz, 3H), 0,98 (d, *J*=2,8 Hz, 3H).
- 35



40

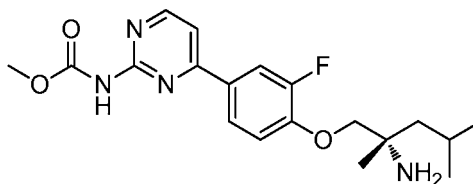
**Parte B. (1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo**

Una mezcla de (1-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,751 g, 4,33 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,1 g, 4,33 mmol) y acetato potásico (0,850 g, 8,66 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un semisólido de color amarillento. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-10 %-hexano) para obtener (1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo en forma de un aceite incoloro (1,7 g, 3,77 mmol, 87 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 352,2 [(M+H-Boc)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>BFNO<sub>5</sub> 452,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,33 min. Se detectó masa de-Boc por LCMS. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,45-7,49 (m, 2H), 6,94-6,98 (m, 1H), 4,60 (s a, NH, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,24 (s, 12H), 0,92-0,99 (m, 6H) ppm.



15 **Parte C. (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(*S*)-metilo**

Una mezcla de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (0,05 g, 0,267 mmol), (1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,120 g, 0,267 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,174 g, 0,533 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (9,75 mg, 0,013 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml)-agua (0,3 ml) se calentó a 90 °C durante 6 h. Se concentró, se diluyó con salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(*S*)-metilo (160 mg, rendimiento cuant.) en forma de un sólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 477,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 477,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,09 min.

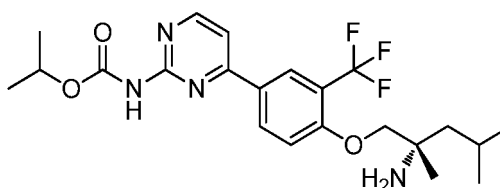


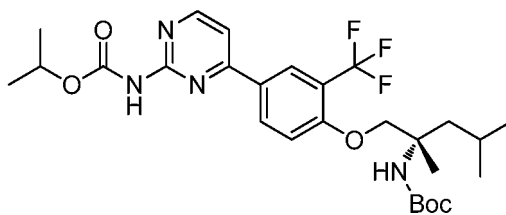
30 **Parte D. (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de (*S*)-metilo**

Se trató (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(*S*)-metilo (160 mg, 0,336 mmol) con cloruro de hidrógeno 4 N (1,679 ml, 3,36 mmol) durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, lo que proporcionó un sólido de color blanquecino en forma de un producto en bruto. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de (*S*)-metilo (11 mg, 0,029 mmol, 9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 377,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 377,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,66 min; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 1,81 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,58 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,46 (s, NH, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,13-8,17 (m, 2H), 8,10 (s a, NH<sub>2</sub>, 2H), 7,72 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 4,14-4,21 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,79-1,83 (m, 1H), 1,69-1,75 (m, 1H), 1,56-1,58 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 0,92-0,98 (m, 6H) ppm.

### Ejemplo 311

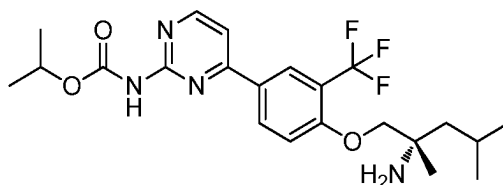
45 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (*S*)-isopropilo





**Parte A.** (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-isopropilo

- 5 Una mezcla de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de isopropilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (0,05 g, 0,232 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 215, Partes A y B) (0,116 g, 0,232 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,151 g, 0,464 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (8,48 mg, 0,012 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml)-agua (0,3 ml) se calentó a 90 °C durante una noche. Se concentró, se diluyó con salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-isopropilo (84 mg, 0,151 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 555,7 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 555,6]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,20 min.



15

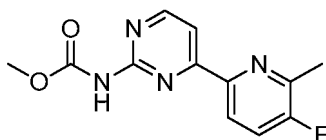
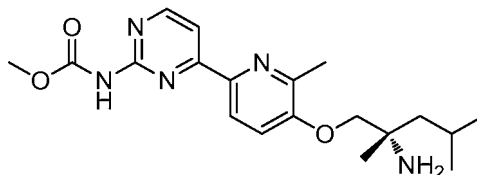
**Parte B.** (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-isopropilo

- 20 Se trató (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-isopropilo (84 mg, 0,151 mmol) con cloruro de hidrógeno 2 N en 1,4-dioxano (0,757 ml, 1,515 mmol) durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, lo que proporcionó un sólido de color blanquecino en forma de un producto en bruto. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-isopropilo (16 mg, 0,033 mmol, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 455,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 455,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,84 min; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 2,61 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,97 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,41-8,45 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,03-5,10 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 1H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,35-1,37 (m, 30 6H), 1,29 (s, 3H), 0,98-1,02 (m, 6H) ppm. <sup>19</sup>F RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -63,58 ppm.

**Ejemplo 312**

(4-(5-((2-amino-2,4 dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo

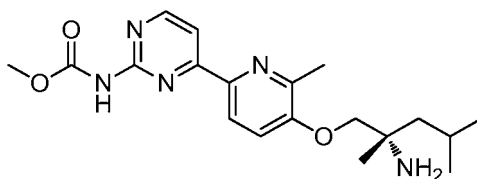
35





**Parte A. (4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo**

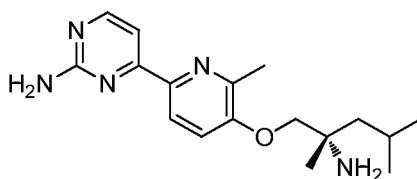
Una solución de 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (0,1 g, 0,526 mmol) en THF (1 ml) a -78 °C se trató con n-BuLi (0,289 ml, 0,579 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y después se añadió bromuro de cinc (0,178 g, 0,789 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min más a -78 °C, después se retiró del baño de refrigeración y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla resultante se le añadió lentamente una solución de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,024 g, 0,026 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (0,020 g, 0,042 mmol) y (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (0,099 g, 0,526 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. Se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> ac. al 10 % y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar (4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (0,124 g, 0,473 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 263,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 263,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,79 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,55 (s, NH, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,32-8,36 (m, 1H), 7,91 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,51 (s, 3H) ppm. <sup>19</sup>F RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -121,22 ppm.

**Parte B. (4-(5-((2-amino-2,4 dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo**

Se disolvió (S)-2-Amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,015 g, 0,114 mmol) en THF (2 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió hidruro sódico (7,32 mg, 0,305 mmol). A la mezcla resultante se le añadió lentamente una solución de (4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (0,02 g, 0,076 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se inactivó con hielo-agua, se diluyó con salmuera y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar (4-(5-((2-amino-2,4 dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo (1 mg, 2,62 μmol, 4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 374,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 374,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,02 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método D): *t<sub>R</sub>* = 1,79 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,47 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,14-4,24 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,69-1,73 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,90-1,10 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 313**

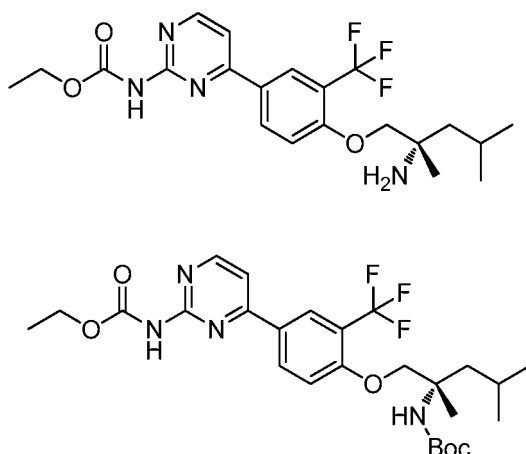
(S)-4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-amina



Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 312. La reacción final también proporcionó el producto escindido de carbamato, (S)-4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-amina (7 mg, 0,022 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 316,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O, 316,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 1,96 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método D): *t<sub>R</sub>* = 1,66 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,29 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,14-4,24 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,87-1,91 (m, 2H), 1,70-1,73 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,90-1,09 (m, 6H) ppm.

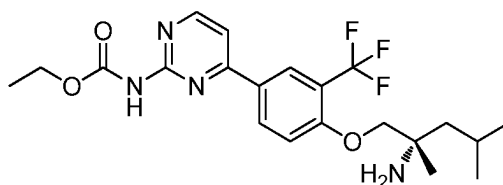
**Ejemplo 314**

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



5 **Parte A. (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-etilo**

Una mezcla de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de etilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (0,05 g, 0,248 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 215, Partes A y B) (0,124 g, 0,248 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,162 g, 0,496 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (9,07 mg, 0,012 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml)-agua (0,3 ml) se calentó a 90 °C durante una noche. Se concentró, se diluyó con salmuera y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-etilo (80 mg, 0,148 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 541,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 541,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,18 min.

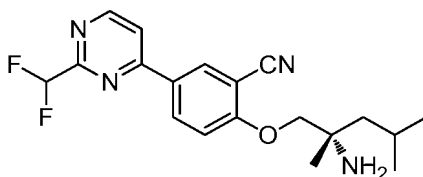


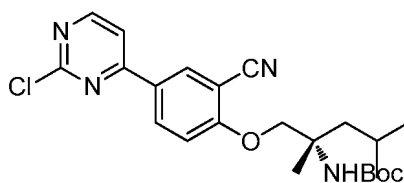
20 **Parte B. (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-etilo**

Se trató (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-etilo (80 mg, 0,148 mmol) con cloruro de hidrógeno 2 N en 1,4-dioxano (0,740 ml, 1,480 mmol) durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-etilo (13 mg, 0,029 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 441,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 441,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,80 min; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 2,43 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 2,04 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,4 (s, NH, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,56-8,50 (m, 2H), 8,05 (s a, NH, 2H), 7,79 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,24-4,14 (m, 4H), 1,83-1,80 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,29-1,25 (m, 3H), 0,99-0,90 (m, 6H) ppm. <sup>19</sup>F RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -63,34 y -63,54 ppm.

35 **Ejemplo 315**

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

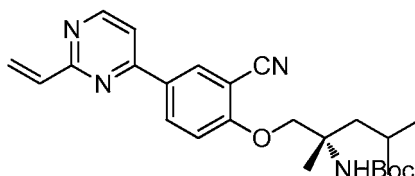




Parte A. (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 5 Una suspensión de 2,4-dicloropirimidina (1,3 g, 8,73 mmol), (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como en el Ejemplo 86, Partes A y B) (4,00 g, 8,73 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,356 g, 0,436 mmol) y fosfato potásico tribásico (4,01 g, 26,2 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (1 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La suspensión de color negro se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color negro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de pet.:acetato de etilo) para proporcionar (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (3,2 g, 5,90 mmol, 67,6 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 445,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 445,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G): *t<sub>R</sub>* = 3,86 min.

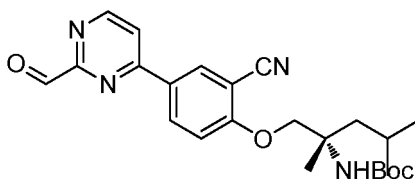
15



Parte B. (1-(2-ciano-4-(2-vinilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

- 20 Una solución de (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (3,2 g, 7,19 mmol), complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxane piridina (1,904 g, 7,91 mmol), CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,03 g, 21,58 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,294 g, 0,360 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (1 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La suspensión de color negro se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color negro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de pet.: acetato de etilo) para proporcionar (1-(2-ciano-4-(2-vinilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (2,4 g, 4,51 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 437,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 437,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 1,27 min.

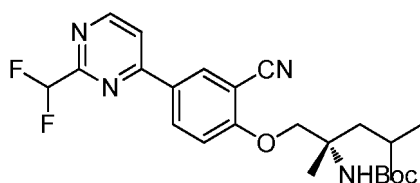
30



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

- 35 A una solución de (1-(2-ciano-4-(2-vinilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (1 g, 2,291 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10 ml) a 0 °C, se le añadieron 2,6-lutidina (0,400 ml, 3,44 mmol) y tetraóxido de osmio al 2,5 % en terc-butanol (0,863 ml, 0,069 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C y se añadió peryodato sódico (1,960 g, 9,16 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 20 ml), y NaCl saturado (1 x 20 ml). El producto orgánico se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo) para proporcionar (1-(2-ciano-4-(2-formilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (450 mg, 0,954 mmol, 41,7 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 439,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 439,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G): *t<sub>R</sub>* = 2,79 min.

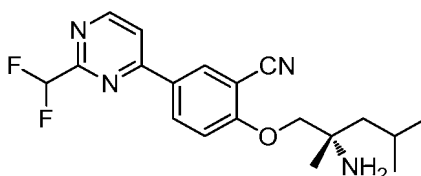
45



**Parte D. (1-(2-ciano-4-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

- 5 A una solución de (1-(2-ciano-4-(2-formilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (450 mg, 1,026 mmol) en diclorometano (20 ml) a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se le añadió DAST (0,271 ml, 2,052 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , agitada durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La capa de diclorometano se lavó con agua (1 x 20 ml) y NaCl saturado (1 x 20 ml). El producto orgánico se secó sobre
- 10  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo) para proporcionar (1-(2-ciano-4-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (150 mg, 0,322 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  461,2  $[(M+H)^+]$ , calc. para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ , 461,2; Tiempo de retención de LC/MS (Método G):  $t_R = 3,71$  min.

15



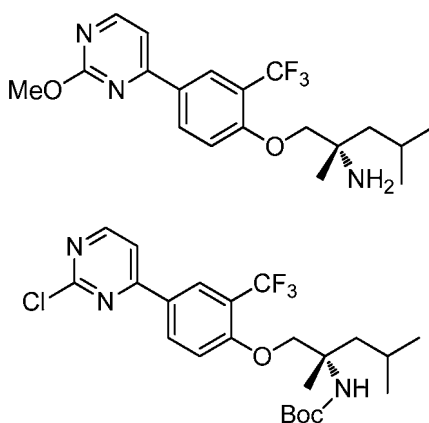
**Parte E. (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)benzonitrilo.**

- 20 A una solución de (1-(2-ciano-4-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (150 mg, 0,326 mmol) en diclorometano (3 ml) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (8,14 ml, 16,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La capa de diclorometano se lavó con agua (1 x 20 ml), y NaCl saturado (1 x 20 ml). El producto orgánico se secó
- 25 sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido gomoso de color amarillo se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)benzonitrilo (65 mg, 0,173 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI)  $m/e$  361,2  $[(M+H)^+]$ , calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ , 361,2; Tiempo de retención de LC/MS (Método G):  $t_R = 2,66$  min.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ ):  $\delta$  8,96 (d,  $J=5,3$  Hz, 1H), 8,58 - 8,69 (m, 2H), 8,14 (d,  $J=5,27$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J=8,72$  Hz, 1H), 6,64 - 6,96 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 1,85 - 2,02 (m, 2H), 1,74 (dd,  $J = 13,80, 4,89$  Hz, 1H), 1,56 (s, 3H) 1,08 (m, 6H) ppm.

30

**Ejemplo 316**

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

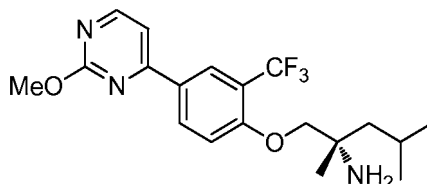


40

**Parte A. (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una solución de 2,4-dicloropirimidina (0,05 g, 0,336 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-

il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 215, Partes A y B) (0,168 g, 0,336 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,219 g, 0,671 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,012 g, 0,017 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, lo que proporcionó un sólido de color parduzco. El producto en bruto se lavó con hexano (5 x 2 ml) y se secó al vacío para proporcionar (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (176 mg, rendimiento cuant.). LCMS (ESI) *m/e* 488,6 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 488,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,35 min.

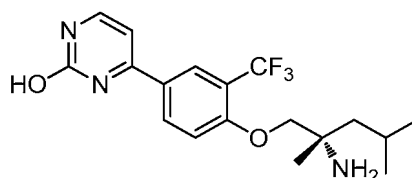


**Parte B. (*S*)-1-(4-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se recogió (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,05 g, 0,102 mmol) en metanol (2 ml). Se añadió ácido clorhídrico en metanol (0,256 ml, 1,025 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (*S*)-1-(4-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (2 mg, 4,69 μmol, 5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 384,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 384,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,87 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 1,31 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,45-8,51 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 1H), 4,12-4,26 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,65-1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 0,98-1,12 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 317**

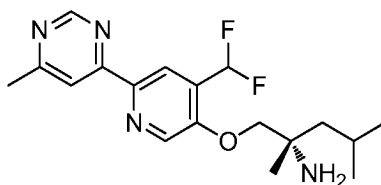
(*S*)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-ol

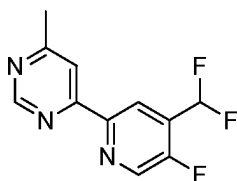


Se recogió (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 316) (0,05 g, 0,102 mmol) en cloruro de hidrógeno ac. 5 N (2,049 ml, 10,25 mmol) y se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar (*S*)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-ol (35 mg, 0,093 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 370,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 370,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,69 min; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 2,07 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 0,87 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,43-8,46 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,27-4,35 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 0,90-1,09 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 318**

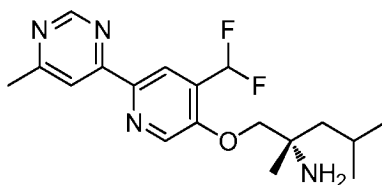
(*S*)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina





Parte A. 4-(4-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)-6-metilpirimidina

- 5 Una mezcla de 4-cloro-6-metilpirimidina (50 mg, 0,389 mmol), 2-bromo-4-(difluorometil)-5-fluoropiridina (88 mg, 0,389 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildiostannano (127 mg, 0,389 mmol) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (22,47 mg, 0,019 mmol) se calentaron a 160 °C en un microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar un semisólido de color parduzco. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-30 %-hexano) para proporcionar 4-(4-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)-6-metilpirimidina (25 mg, 0,073 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 240,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>,240,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,88 min y tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 2,04 min. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,17 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,80-7,08 (m, CHF<sub>2</sub>, 1H), 2,64 (s, 3H) ppm. <sup>19</sup>F RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -117,21 y -130,70 ppm.

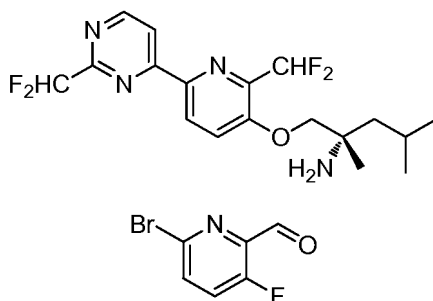


Parte B. (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- 20 A una solución de (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,016 g, 0,125 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (8,03 mg, 0,334 mmol). A la mezcla resultante, se le añadió lentamente una solución de 4-(4-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2 il)-6-metilpirimidina (0,02 g, 0,084 mmol) en THF. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua, se diluyó con salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar (S)-1-((4-(difluorometil)-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4 dimetilpentan-2-amina (2 mg, 5,14 μmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 351,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O 351,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t<sub>R</sub>* = 1,80 min; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 1,40 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,08 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,09 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,10-7,40 (t, -CHF<sub>2</sub>, 1H), 4,28-4,37 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,63-1,87 (m, 3H), 1,45 (s, 3H), 0,98-1,07 (m, 6H) ppm. <sup>19</sup>F RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ -76,936 ppm.

Ejemplo 319

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

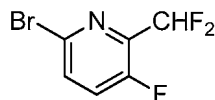


40

Parte A: 6-bromo-3-fluoropicolinaldehído

- A una solución de (6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metanol (4 g, 19,42 mmol) en DCM (80 ml) enfriado a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (12,35 g, 29,1 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se diluyó con DCM (100 ml). La mezcla se filtró a través de tierra de diatomas (Celite®). El lecho se lavó con DCM (100 ml) y el filtrado se transfirió a un embudo de decantación. La capa acuosa se desechó y la capa orgánica se lavó con

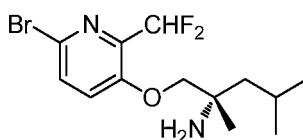
salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-bromo-3-fluoropicolinaldehído (5,5 g, 27,0 mmol, 69,4 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,09 (s, 1H), 7,71 (dd,  $J = 8,8, 3,6$  Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H).



5

**Parte B: 6-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina**

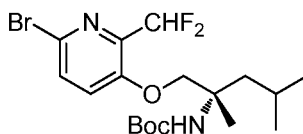
A una solución agitada de 6-bromo-3-fluoropicolinaldehído (5 g, 24,51 mmol) en DCM (75 ml) enfriado a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió gota a gota DAST (6,48 ml, 49,0 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente gradualmente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se inactivó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml). La capa orgánica se eliminó por separación, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida a  $30\text{ }^\circ\text{C}$  para proporcionar 6-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina (4,2 g, 18,58 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo oscuro que se usó más adelante sin purificación adicional.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 6,71 (t,  $J = 53,2$  Hz, 1H).



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

A una solución agitada de 6-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina (3 g, 13,27 mmol) y (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (1,742 g, 13,27 mmol) en THF (20 ml) a  $10\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió gota a gota KOtBu 1 M en THF (26,5 ml, 26,5 mmol) durante 5 min. El baño frío se retiró y la solución resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-1-((6-bromo-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (5 g, 9,64 mmol, 72,6 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI)  $m/e$  337,1  $[(M+H)^+]$ , calc. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}$  337,1; Tiempo de retención de LC/MS (método B):  $t_R = 0,84$  min.

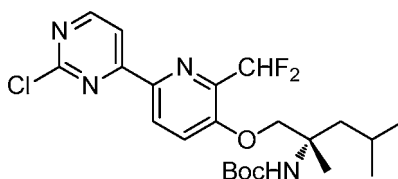
30



**Parte D: (1-((6-bromo-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

A una solución agitada de (S)-1-((6-bromo-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (4,5 g, 8,67 mmol) en una mezcla de THF (40 ml) y agua (40 ml) enfriada a  $10\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,398 g, 17,35 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió  $\text{BOC}_2\text{O}$  (2,417 ml, 10,41 mmol) a la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en éter de pet.) para proporcionar (1-((6-bromo-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (3,2 g, 7,32 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI)  $m/e$  437,1  $[(M+H)^+]$ , calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_3$  437,1; Tiempo de retención de LC/MS (método B):  $t_R = 1,29$  min.

40



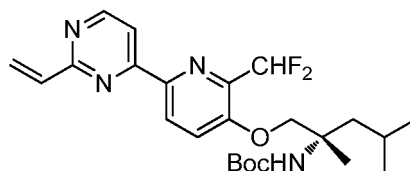
45

**Parte E: (1-((2-cloropirimidin-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una solución de 2,4-dicloropirimidina (200 mg, 1,342 mmol) y (1-((6-bromo-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (587 mg, 1,342 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se purgó con nitrógeno

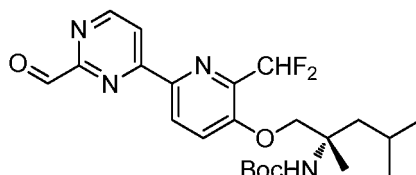
50

5 durante 5 min. Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (78 mg, 0,067 mmol) seguido de bis(tributylestaño) (0,677 ml, 1,342 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color negro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 15 % en éter de pet.) para proporcionar (1-((2-cloropirimidin-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (500 mg, 1,062 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un semisólido incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 471,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 471,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t<sub>R</sub> = 1,20 min.



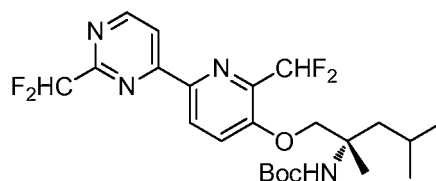
10 **Parte F:** (1-((2-(difluorometil)-6-(2-vinilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

15 A una solución de (1-((2-cloropirimidin-4-il)-2-(difluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (500 mg, 1,062 mmol) y complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (256 mg, 1,062 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se le añadió carbonato de cesio (865 mg, 2,65 mmol) en agua (1,2 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (87 mg, 0,106 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20 % en éter de pet.) para proporcionar (1-((2-(difluorometil)-6-(2-vinilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (330 mg, 0,713 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,78 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,00-6,69 (m, 3H), 5,75 (m, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,16-4,14 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,51-1,54 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,0-0,98 (m, 6H) ppm.



30 **Parte G:** (1-((2-(difluorometil)-6-(2-formilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

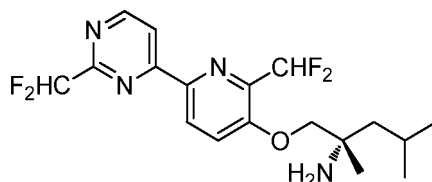
35 Una solución de (1-((2-(difluorometil)-6-(2-vinilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (330 mg, 0,713 mmol) y 2,6-lutidina (0,166 ml, 1,427 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (7 ml): agua (3 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió tetróxido de osmio, al 2,5 % en *t*-butanol (0,269 ml, 0,021 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y se añadió peryodato sódico (610 mg, 2,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se lavó con agua (25 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en éter de pet.) para proporcionar (1-((2-(difluorometil)-6-(2-formilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (200 mg, 0,431 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,19 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 54,4 Hz, 3H), 5,75 (m, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,51-1,54 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,0-0,98 (m, 6H) ppm.



50 **Parte H:** (1-((2-(difluorometil)-6-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo



A una solución de (1-((2-(difluorometil)-6-(2-formilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (200 mg, 0,431 mmol) en DCM (5 ml) enfriado a -78 °C se le añadió gota a gota DAST (0,114 ml, 0,861 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción se llevó gradualmente a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato (20 ml) y se extrajo con DCM (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color rojo oscuro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en éter de pet.) para proporcionar (1-((2-(difluorometil)-6-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (100 mg, 0,206 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 487,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 487,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G): *t<sub>R</sub>* = 3,73 min.

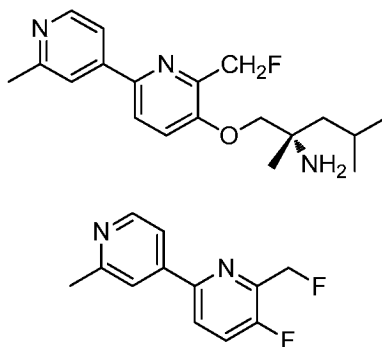


**Parte I: (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina**

Una solución de (1-((2-(difluorometil)-6-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (120 mg, 0,247 mmol) en DCM (1 ml) se enfrió a 0 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,617 ml, 2,467 mmol) y el baño de refrigeración se retiró. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo sólido se lavó con éter (10 ml). El residuo se basificó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido pegajoso de color amarillo. El sólido pegajoso obtenido se disolvió en acetonitrilo:agua (1:3) y se liofilizó durante una noche para proporcionar (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina (35 mg, 0,087 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido pegajoso de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 387,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O 387,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,27 min; Tiempo de retención de LC/MS (método NA): *t<sub>R</sub>* = 2,03 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,93 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 11,20 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 6,58-7,01 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,79-1,82 (m, 1H), 1,51-1,54 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 0,98-1,01 (m, 6H) ppm.

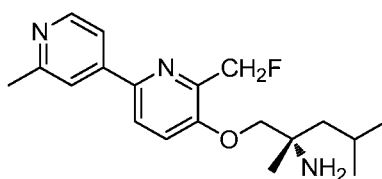
**Ejemplo 320**

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



**Parte A. 5-fluoro-6-(fluorometil)-2'-metil-2,4'-bipiridina**

Una mezcla de ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico (0,05 g, 0,365 mmol), 6-bromo-3-fluoro-2-(fluorometil)piridina (preparada como se describe en el Ejemplo 279) (0,076 g, 0,365 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,238 g, 0,730 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,013 g, 0,018 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno durante 10 min más. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar la 5-fluoro-6-(fluorometil)-2'-metil-2,4'-bipiridina en bruto (62 mg, 0,160 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 221,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, 221,21]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t<sub>R</sub>* = 1,80 min.



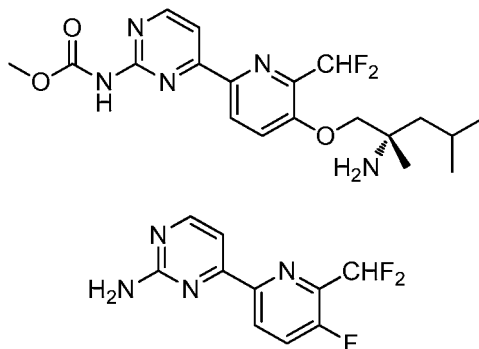
Parte B. (S)-1-((6-(fluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- 5 A una solución de (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,045 g, 0,341 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C se le añadió hidruro sódico (0,022 g, 0,908 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió lentamente una solución de 5-fluoro-6-(fluorometil)-2'-metil-2,4'-bipiridina (0,05 g, 0,227 mmol) en THF y la mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo, se diluyó con salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida.
- 10 El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método A) para proporcionar (S)-1-((6-(fluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (17 mg, 0,048 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 332,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O, 332, 2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,43 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,08-8,10 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,86-7,91 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,56-5,78 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,80-1,93 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 0,98-1,07 (m, 6H) ppm.
- 15

**Ejemplo 323**

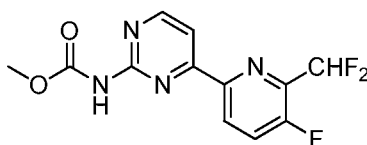
(4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(difluorometil)piridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo

20



25 **Parte A. 4-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-2-amina**

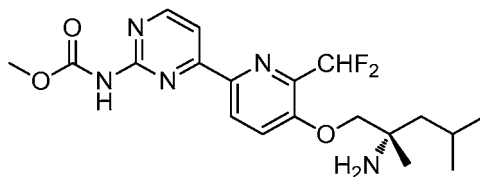
- Una solución de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (0,1 g, 0,533 mmol), 6-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina (preparada como se describe en el Ejemplo 322) (0,120 g, 0,533 mmol) y hexametildiestañó (0,111 ml, 0,533 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,031 g, 0,027 mmol) y la mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 90 min. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de pet./acetato de etilo (50-100 %)) para proporcionar 4-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,08 g, 0,280 mmol, 52 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 241,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 241,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G): *t<sub>R</sub>* = 1,66 min.
- 30
- 35



40 **Parte B. (4-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo**

- A una solución de 4-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-2-amina (0,08 g, 0,280 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (2 ml) se le añadió piridina (0,226 ml, 2,80 mmol) seguido de DMAP (3,42 mg, 0,028 mmol) y cloroformiato de metilo (0,043 ml, 0,560 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (4-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (0,09 g, 0,100 mmol, 36 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 299,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc.
- 45

para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 299,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G): t<sub>R</sub> = 2,28 min.

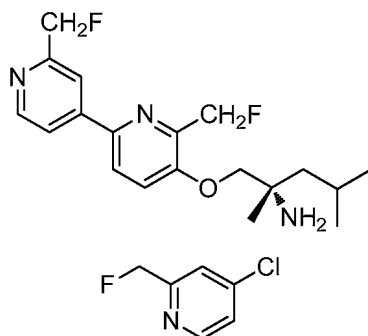


5 **Parte C. (4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(difluorometil)piridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo**

A una solución de (4-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (0,03 g, 0,049 mmol) en DMF (3 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaH (3,94 mg, 0,099 mmol) seguido de (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (6,47 mg, 0,049 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(difluorometil)piridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo (0,006 g, 0,014 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) m/e 410,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 410,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t<sub>R</sub> = 1,25 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): t<sub>R</sub> = 1,01 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,66-8,69 (m, 2H), 8,04-8,06 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 107,60 Hz, 1H), 4,02-4,09 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,00-1,04 (m, 6H) ppm.

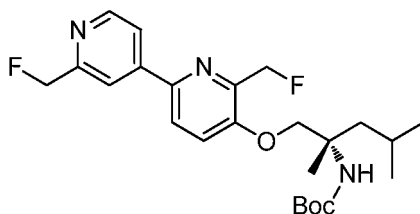
20 **Ejemplo 324**

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



25 **Parte A. 4-cloro-2-(fluorometil)piridina**

A una solución de (4-cloropiridin-2-il)metanol (1 g, 6,97 mmol) en DCM (40 ml) a -78 °C se le añadió lentamente trifluoruro de dietilaminoazufre (2,245 g, 13,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y se diluyó con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se separó, se diluyó con diclorometano, se filtró a través del celite, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión para proporcionar 4-cloro-2-(fluorometil)piridina (0,5 g) en forma de un aceite violeta. LCMS (ESI) m/e 146,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>ClFN, 146,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t<sub>R</sub> = 0,68 min.

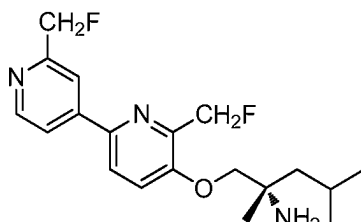


35

**Parte B. (1-((2',6-bis(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una mezcla de 4-cloro-2-(fluorometil)piridina (50 mg, 0,343 mmol), (1-((6-bromo-2-(fluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (144 mg, 0,343 mmol) y 1,1,1,2,2,2-hexametildiestannano (113 mg, 0,343 mmol) en DMF (3 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (19,85 mg, 0,017 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno durante 10 min más. La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente

y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((2',6-bis(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (58 mg, 0,129 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 450,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 450,3]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G): *t<sub>R</sub>* = 3,80 min.

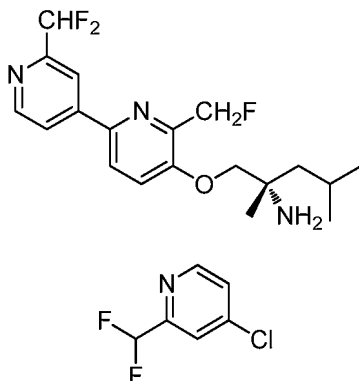


10 **Parte C. (*S*)-1-((2',6-bis(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

A una solución de (1-((2',6-bis(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (90 mg, 0,200 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (0,501 ml, 2,002 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y se diluyó con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método A) para proporcionar (*S*)-1-((2',6-bis(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (2 mg, 5,49 μmol, 3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 350,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O, 350,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,39 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 0,83 min. <sup>1</sup>H RMN(400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,67 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,49-5,67 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,89-0,98 (m, 6H) ppm.

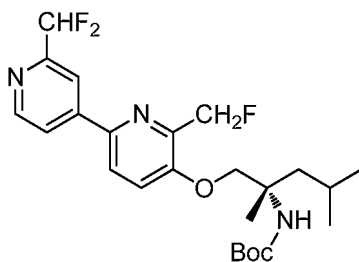
**Ejemplo 325**

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



30 **Parte A. 4-cloro-2-(difluorometil)piridina**

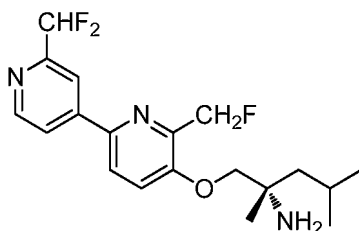
A una solución de 4-cloropicolinaldehído (2 g, 14,13 mmol) en DCM (30 ml) a -78 °C se le añadió lentamente trifluoruro de dietilaminoazufre (4,55 g, 28,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y se diluyó con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión para proporcionar 4-cloro-2-(difluorometil)piridina (1,8 g, 11,01 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 164,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClF<sub>2</sub>N, 164,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,81 min.



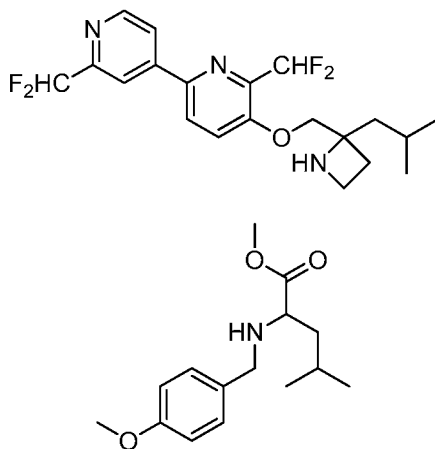
40

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

Una mezcla de 4-cloro-2-(difluorometil)piridina (50 mg, 0,306 mmol), (1-((6-bromo-2-(fluorometil)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (128 mg, 0,306 mmol) y 1,1,1,2,2,2-hexametildiastannano (100 mg, 0,306 mmol) en DMF (4 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (17,66 mg, 0,015 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno durante 10 min más. La mezcla de reacción se irradió en un microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de pet./acetato de etilo (20-40%)) para proporcionar (1-((2'-(difluorometil)-6-(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (86 mg, 0,184 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 468,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 468, 2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,18 min.

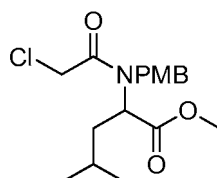
**Parte C. (S)-1-((2'-(difluorometil)-6-(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

A una solución de (1-((2'-(difluorometil)-6-(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (130 mg, 0,278 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (0,695 ml, 2,78 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se inactivó con una solución acuosa al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y se diluyó con diclorometano (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método A) para proporcionar (S)-1-((2'-(difluorometil)-6-(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (6,3 mg, 0,016 mmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 368,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O 368,40]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,49 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 1,19 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,20-8,33 (m, 2H), 8,19 (d, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,89-7,17 (t, -CHF<sub>2</sub>, 1H), 5,55-5,68 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 1,73-1,87 (m, 1H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,89-0,97 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 326****2',6-bis(difluorometil)-5-((2-isobutilazetidín-2-il)metoxi)-2,4'-bipiridina****Parte A. 2-((4-metoxibencil)amino)-4-metilpentanoato de metilo**

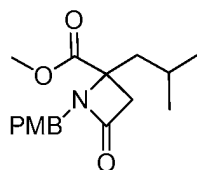
Una solución de 4-metoxibenzaldehído (4,18 ml, 37,2 mmol) en metanol (40 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió TEA (4,32 ml, 31,0 mmol) seguido de 4-metoxibenzaldehído (4,18 ml, 37,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (2,35 g, 62,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 min.

Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió en porciones más cantidad de NaBH<sub>4</sub> (2,61 g, 68,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de pet. al 0-20 %:acetato de etilo) para proporcionar 2-((4-metoxibencil)amino)-4-metilpentanoato de metilo (4,4 g, 13,76 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 266,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub> 266,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,79 min.



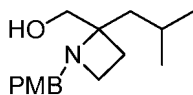
**Parte B. 2-(2-cloro-N-(4-metoxibencil)acetamido)-4-metilpentanoato de metilo**

Una solución de 2-((4-metoxibencil)amino)-4-metilpentanoato de metilo (8 g, 30,1 mmol) en THF (50 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió óxido de propileno (21,35 ml, 301 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de 2-cloroacetilo (3,60 ml, 45,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2-cloro-N-(4-metoxibencil)acetamido)-4-metilpentanoato de metilo (10 g, 27,2 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un líquido amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 342,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>ClNO<sub>4</sub> 342,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 1,09 min.



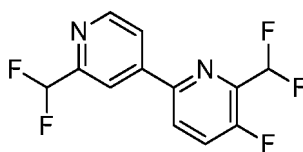
**Parte C. 2-isobutil-1-(4-metoxibencil)-4-oxoazetidín-2-carboxilato de metilo**

A una solución de 2-(2-cloro-N-(4-metoxibencil)acetamido)-4-metilpentanoato de metilo (3,0 g, 8,78 mmol) en acetonitrilo (30 ml), se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,72 g, 17,55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 20 ml), salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de pet. al 20-50 %: acetato de etilo) para proporcionar 2-isobutil-1-(4-metoxibencil)-4-oxoazetidín-2-carboxilato de metilo (550 mg, 1,801 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 306,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub> 306,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 1,03 min.



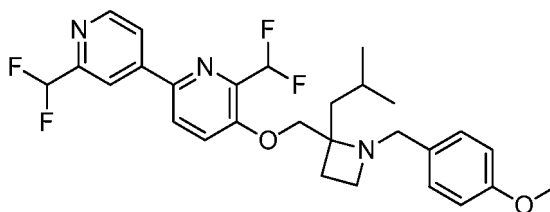
**Parte D. (2-isobutil-1-(4-metoxibencil)azetidín-2-il)metanol**

A una solución de 2-isobutil-1-(4-metoxibencil)-4-oxoazetidín-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,637 mmol) en THF (10 ml) enfriado a -30 °C se le añadió LAH 2,4 M en THF (1,364 ml, 3,27 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2-isobutil-1-(4-metoxibencil)azetidín-2-il)metanol (350 mg, 1,329 mmol, 81 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 264,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> 264,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G): *t<sub>R</sub>* = 1,59 min.



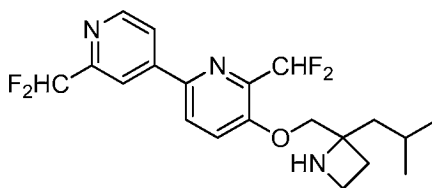
**Parte E. 2',6-bis(difluorometil)-5-((2-isobutil-1-(4-metoxibencil)azetidín-2-il)metoxi)-2,4'-bipiridina**

- 5 A una solución de ácido (2-(difluorometil)piridin-4-il)borónico (preparado como en el Ejemplo 123 (509 mg, 2,94 mmol) en EtOH (20 ml) y THF (10 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió fosfato de tripotasio 2 M en agua (2,323 ml, 4,65 mmol). La mezcla se purgó con argón durante 5 min. Se añadieron precatalizador XPhos de 2ª generación (36,6 mg, 0,046 mmol) y 6-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina (preparada como se describe en el Ejemplo 322) (350 mg, 1,549 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo oscuro. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de pet. al 0-30 %:acetato de etilo) para proporcionar 2',6-bis(difluorometil)-5-fluoro-2,4'-bipiridina (250 mg, 0,912 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo oscuro. LCMS (ESI) *m/e* 275,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>5</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub> 275,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G): *t<sub>R</sub>* = 2,54 min.



**Parte F. 2',6-bis(difluorometil)-5-((2-isobutil-1-(4-metoxibencil)azetidín-2-il)metoxi)-2,4'-bipiridina**

- 20 A una solución de (2-isobutil-1-(4-metoxibencil)azetidín-2-il)metanol (192 mg, 0,729 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió KOt-Bu, 1 M en THF (0,729 ml, 0,729 mmol). Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. Se añadió 2',6-bis(difluorometil)-5-fluoro-2,4'-bipiridina (200 mg, 0,729 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 20-60 % en hexanos). El producto obtenido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (acetato amónico 10 mM en agua y acetonitrilo) para proporcionar 2',6-bis(difluorometil)-5-((2-isobutil-1-(4-metoxibencil)azetidín-2-il)metoxi)-2,4'-bipiridina (150 mg, 0,145 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 518,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 518,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G): *t<sub>R</sub>* = 3,57 min.

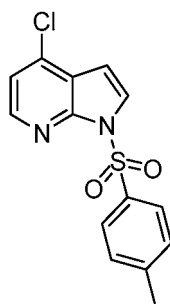
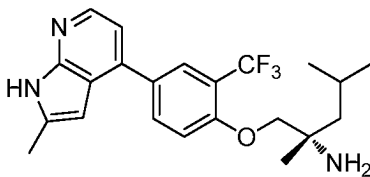


**Parte G. 2',6-bis(difluorometil)-5-((2-isobutilazetidín-2-il)metoxi)-2,4'-bipiridina**

- 35 A una solución de 2',6-bis(difluorometil)-5-((2-isobutil-1-(4-metoxibencil)azetidín-2-il)metoxi)-2,4'-bipiridina (100 mg, 0,097 mmol) en diclorometano (5 ml)/agua (2 ml) se le añadió DDQ (32,9 mg, 0,145 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se inactivó con una solución al 10 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar 2',6-bis(difluorometil)-5-((2-isobutilazetidín-2-il)metoxi)-2,4'-bipiridina (17 mg, 0,042 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido pegajoso de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 398,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O 398,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G): *t<sub>R</sub>* = 1,61 min. <sup>1</sup>H RMN(400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,72 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 6,67-7,12 (m, 2H), 4,30-4,43 (m, 2H), 3,63-3,78 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 1H), 1,84-1,89 (m, 1H), 1,72-1,75 (m, 1H), 0,95-0,99 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 327**

(S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil) fenoxi) pentan-2-amina

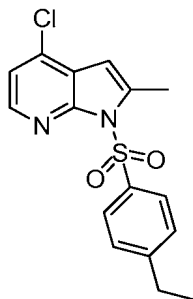


5

**Parte A: 4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

A una solución agitada de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,82 g, 5,37 mmol) en THF (16 ml) y DMF (8,00 ml) se le añadieron *tert*-butóxido de sodio (1,291 g, 13,44 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (2,049 g, 10,75 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo y éter de pet.) para proporcionar 4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,6 g, 4,85 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color blanco. LCMS (ESI)  $m/e$  307,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 307,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2);  $t_R$  = 2,11 min.

15

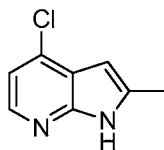


**Parte B: 4-cloro-1-((4-etilfenil)sulfonil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

Una solución de 4-cloro-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1,5 g, 4,89 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió LDA (6,11 ml, 12,22 mmol) a -78 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después, se añadió yoduro de metilo (0,611 ml, 9,78 mmol) y se agitó a -78 °C durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 50 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 4-cloro-1-((4-etilfenil)sulfonil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,68 g, 1,990 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI)  $m/e$  335,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 335,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1);  $t_R$  = 2,60 min.

25

30



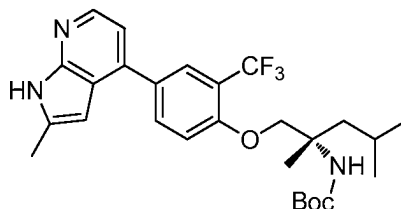
**Parte C: 4-cloro-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina**

35

A una solución de 4-cloro-1-((4-etilfenil)sulfonil)-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (0,2 g, 0,585 mmol) en MeOH (4 ml)

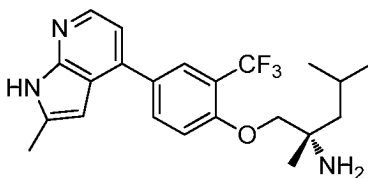


se le añadió una solución 5 M de NaOH (0,585 ml, 2,93 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla en su totalidad se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para proporcionar 4-cloro-2-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,1 g, 0,504 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 167,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>, 167,03]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1); *t<sub>R</sub>* = 1,82 min.



10 **Parte D:** (2,4-dimetil-1-(4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

15 Una mezcla de 4-cloro-2-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina (0,028 g, 0,141 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 215, Partes A y B) (0,071 g, 0,141 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,069 g, 0,212 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,667 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió precatalizador XPhos de 2<sup>a</sup> generación (0,017 g, 0,021 mmol) y se burbujeó gas nitrógeno a través de mezcla de reacción durante 5 min y se agitó a 65 °C durante 20 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con THF (10 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con exceso de THF. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo y éter de pet.) para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,032 g, 0,062 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 506,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 506,26]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1); *t<sub>R</sub>* = 2,80 min.

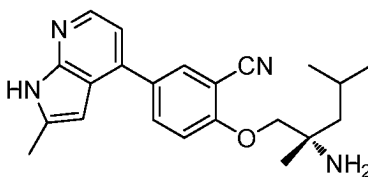


25 **Parte E:** (*S*)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina

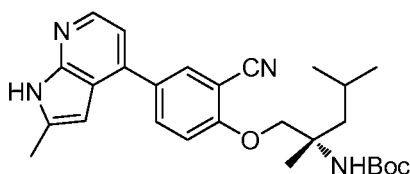
30 Una solución de (2,4-dimetil-1-(4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,032 g, 0,062 mmol) en MeOH (1,5 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) durante un periodo de 1 min y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 28 °C. El compuesto se purificó por purificación HPLC de fase inversa (Método D) para proporcionar (*S*)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina, 2 TFA (0,015 g, 0,022 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 404,3 [(M-H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O, 404,20]; Tiempo de retención de LC/MS (método H); *t<sub>R</sub>* = 1,86 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,25 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,12 - 8,08 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,36 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,79 - 1,72 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,07 (m, 6H) ppm.

#### 40 Ejemplo 328

(*S*)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)benzonitrilo

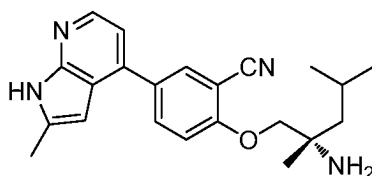


45



Parte A: (1-(2-ciano-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 5 Una mezcla de 4-cloro-2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (preparada como se describe en el Ejemplo 327) (0,029 g, 0,146 mmol), (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,074 g, 0,161 mmol) (preparado como en el Ejemplo 86, Partes A y B), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,071 g, 0,219 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,667 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió precatalizador XPhos
- 10 de 2<sup>a</sup> generación (0,017 g, 0,022 mmol), después se purgó con gas nitrógeno durante 5 min. Después, la mezcla se agitó a 65 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con THF (10 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con exceso de THF. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo y éter de pet.) para proporcionar (1-(2-ciano-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,065 g, 0,133 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 463,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 463,26]; Tiempo de retención de LC/MS (método H); *t<sub>R</sub>* = 2,65 min.

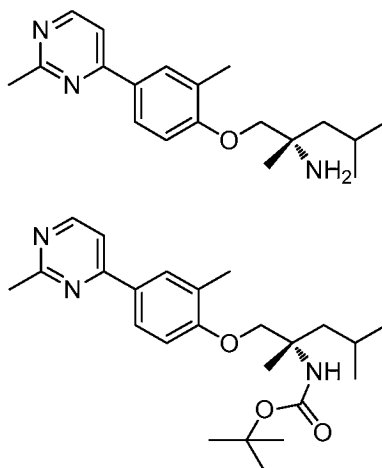


Parte B: (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo

- 20 Una solución de (1-(2-ciano-4-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,065 g, 0,133 mmol) en MeOH (1,5 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) durante un periodo de 1 min y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 28 °C. El residuo se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml), después se secó al vacío durante 10 min. El producto se liofilizó para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo, TFA (0,025 g, 0,064 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 363,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O, 363,21]; Tiempo de retención de LC/MS (método H); *t<sub>R</sub>* = 2,01 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,13 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,07 - 8,04 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,08-4,03 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,90 - 1,86 (m, 1H), 1,66 - 1,56 (m, 2H), 1,35 - 1,23 (s, 3H), 1,05-1,02 (m, 6H) ppm.

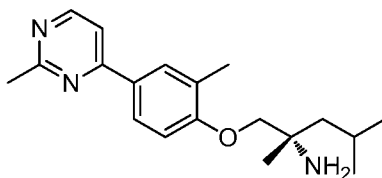
### Ejemplo 329

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



- 40 Parte A: (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (preparado usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 285) (0,070 g, 0,156 mmol), 4-cloro-2-metilpirimidina (0,02 g, 0,156 mmol) y fosfato de tripotasio (solución 2 M) (0,5 ml, 1,00 mmol) en THF (2 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió precatalizador XPhos de 2ª generación (0,037 g, 0,047 mmol) y la mezcla se purgó durante 5 min más. Después, la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con THF (15 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con exceso de THF. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo y éter de pet.) para proporcionar (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,018 g, 0,036 mmol, 23 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 414,4 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 414,26]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2); *t<sub>R</sub>* = 2,30 min.

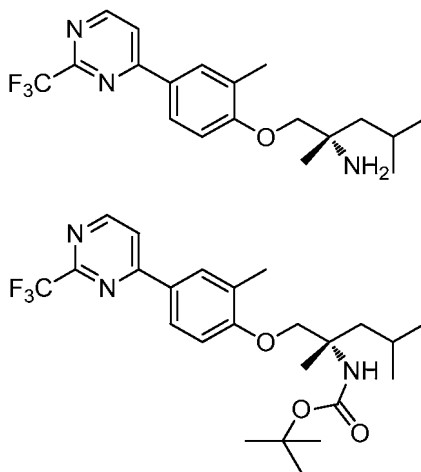


15 **Parte B: (*S*)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina**

Una solución de (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,018 g, 0,036 mmol) en MeOH (1,5 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) durante un periodo de 1 min y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (*S*)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina, TFA (5,5 mg, 0,036 mmol, 43 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 314,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O, 314,21]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E); *t<sub>R</sub>* = 1,02 min. Tiempo de retención de LC/MS (método D); *t<sub>R</sub>* = 1,29 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,64 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 8,07-8,09 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 4,12-4,22 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,85-1,93 (m, 2H), 1,70-1,73 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,01-1,08 (m, 6H) ppm.

### Ejemplo 330

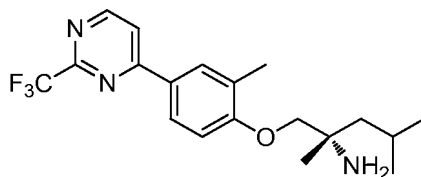
30 (*S*)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina



35 **Parte A: (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo**

Una mezcla de 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (0,01 g, 0,055 mmol), (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 367, Parte A) (0,029 g, 0,066 mmol) y KBr (6,52 mg, 0,055 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se purgó durante 15 min. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,47 mg, 5,48 μmol), se purgó durante 5 min más y después la mezcla de reacción se agitó a 80 °C por microondas durante 1,3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con THF (20 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con exceso de THF. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (30-40 % de acetato de etilo en éter de pet.) para proporcionar (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-

(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,015 g, 0,024 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 468,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 468,24]; Tiempo de retención de LC/MS (método B); *t<sub>R</sub>* = 1,29 min.



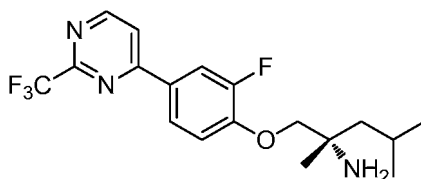
5

**Parte B: (*S*)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina**

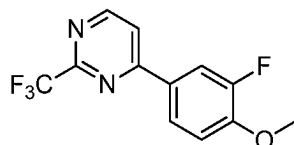
Una solución de (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,015 g, 0,024 mmol) en MeOH (1,5 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) durante un periodo de 1 min y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (*S*)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina, TFA (9,5 mg, 0,024 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 368,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O, 368,18]; Tiempo de retención de LC/MS (método D); *t<sub>R</sub>* = 1,83 min. Tiempo de retención de LC/MS (Método E); *t<sub>R</sub>* = 1,47 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>4</sub>): δ 9,02 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 8,13-8,14 (m, 2H), 8,05 (s, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 4,08-4,11 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,58-1,63 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 0,91-0,98 (m, 6H) ppm.

**20 Ejemplo 331**

(*S*)-1-(2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



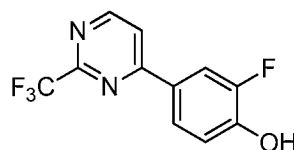
25



**Parte A: 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)pirimidina**

Una mezcla de 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (0,06 g, 0,329 mmol), 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,099 g, 0,394 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,214 g, 0,657 mmol) y KBr (0,039 g, 0,329 mmol) en 1,4-dioxano (1,8 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,027 g, 0,033 mmol) y la mezcla se purgó durante 5 min más. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1,3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con THF (20 ml) y después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con exceso de THF. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo y éter de pet.) para proporcionar 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)pirimidina (0,115 g, 0,275 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un semisólido incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 273,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O, 273,05]; Tiempo de retención de LC/MS (método B); *t<sub>R</sub>* = 0,98 min.

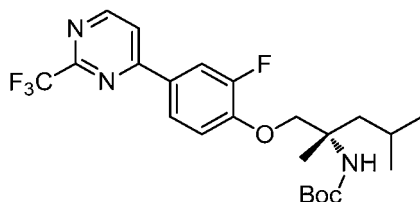
40



**Parte B: 2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenol**

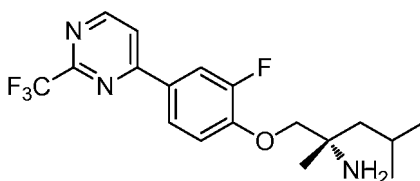
45 A una solución enfriada de 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-(trifluorometil)pirimidina (0,01 g, 0,024 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió BBr<sub>3</sub> (4,52 μl, 0,048 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se

agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml), después se secó a alto vacío para proporcionar 2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenol (0,006 g, 0,022 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se usó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 259,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O, 259,04]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1); *t<sub>R</sub>* = 2,162.



**Parte C: (1-(2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una suspensión agitada de 2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenol (0,04 g, 0,130 mmol) en DMF (2 ml) enfriada a 0 °C se agitó durante 10 min. Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,180 g, 1,301 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y después a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (0,038 g, 0,130 mmol) en DMF (2 ml) y después se agitó durante 10 min. Después, la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x10 ml), después con salmuera (2x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-40 % y éter de pet.) para proporcionar (1-(2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,05 g, 0,062 mmol, 40,8 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 472,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 472,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B); *t<sub>R</sub>* = 1,26 min.

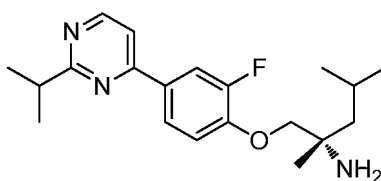


**Parte D: (S)-1-(2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina**

A una solución de (1-(2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,05 g, 0,062 mmol) en MeOH (1,5 ml) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) durante un periodo de 1 min. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a una temperatura inferior (28 °C). El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-1-(2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina, TFA (0,03 g, 0,059 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 372,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O, 372,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E); *t<sub>R</sub>* = 1,42 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,95 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 8,11-8,16 (m, 3H), 7,38 (t, *J* = 8,40 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 10,40 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 10,00 Hz, 1H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 0,96-1,08 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 337**

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



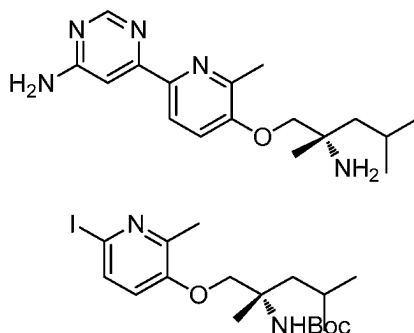
Se preparó como se describe en el Ejemplo 285 para proporcionar (S)-1-(2-fluoro-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina, TFA (1 mg, 0,017 mmol, 13 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 346,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O, 346,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D); *t<sub>R</sub>* = 2,53. Tiempo de retención de LC/MS (Método E); *t<sub>R</sub>* = 1,92 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,68 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 10,00 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,40 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 10,40 Hz,

1H), 4,18 (d,  $J = 10,40$  Hz, 1H), 3,20-3,25 (m, 1H), 1,86-1,88 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,38-1,40 (m, 6H), 1,02-1,08 (m, 6H) ppm.

### Ejemplo 343

5

(S)-6-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-amina



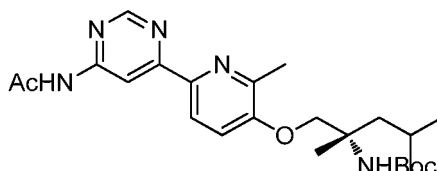
10

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

15

Una mezcla de 6-yodo-2-metilpiridin-3-ol (2,0 g, 8,51 mmol),  $K_2CO_3$  (3,53 g, 25,5 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 32, Partes A-E) (2,75 g, 9,36 mmol) en DMF (25 ml) se calentó a 80 °C durante una noche durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x20 ml), después con salmuera (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-40 % y éter de pet.) para proporcionar (1-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (3,0 g, 6,36 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pálido.  $^1H$  RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*):  $\delta$  7,43 (s, 1H), 6,78 - 6,85 (m, 1H), 4,46 - 4,53 (m, 1H), 4,08 - 4,17 (m, 1H), 3,92 - 3,99 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,74 - 1,88 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,47 - 1,53 (m, 1H), 1,34 - 1,44 (m, 9H), 0,97 (m, 6H) ppm.

25

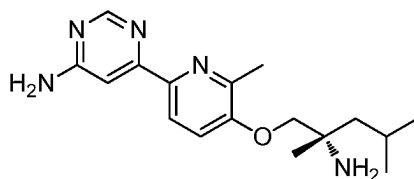


*Parte B. (1-((6-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

30

Una mezcla de *N*-(6-cloropirimidin-4-il)acetamida (preparada como se describe en el Ejemplo 278) (0,03 g, 0,175 mmol), (1-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,086 g, 0,192 mmol), hexametildiestaño (0,054 ml, 0,262 mmol) y  $Pd(Ph_3P)_4$  (0,020 g, 0,017 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó por microondas a 150 °C durante 90 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se recogió, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((6-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo en bruto (0,13 g, 0,121 mmol, 69 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento. LCMS (ES-API) *m/e* 458,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $C_{24}H_{36}N_5O_4$  458,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método B):  $t_R = 1,07$  min.

35



40

*Parte C. (S)-6-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-amina*

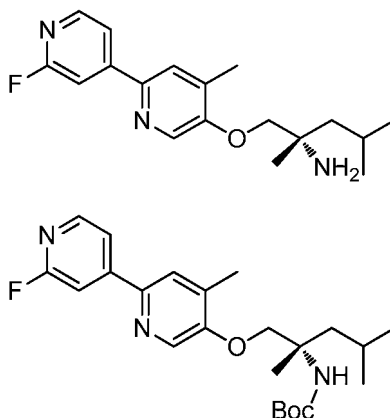
45

A una solución agitada de (1-((6-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,1 g, 0,219 mmol) en MeOH (2 ml), enfriado a 0 °C, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,546 ml, 2,185 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para

proporcionar (S)-6-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-amina en bruto (0,02 g, 0,062 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI)  $m/e$  316,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O 316,2; Tiempo de retención de LCMS (método F):  $t_R$  = 0,92 min. <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,59 (s, 1H), 8,13-8,15 (m a, 3H), 7,62 (d,  $J$  = 8,40 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,12-4,19 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 0,94-0,99 (m, 6H) ppm.

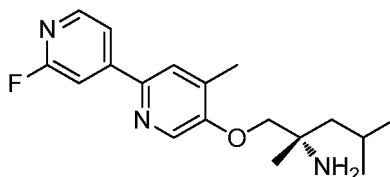
### Ejemplo 344

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



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

Una mezcla de ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico (0,02 g, 0,142 mmol), (1-((6-cloro-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado de forma similar al descrito en el Ejemplo 226) (0,051 g, 0,142 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,116 g, 0,355 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió el aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,012 g, 0,014 mmol) y la mezcla se purgó durante 5 min más y después mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con 20 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (1-((2'-fluoro-4-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,05 g, 0,089 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI)  $m/e$  418,7 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 418,2; Tiempo de retención de LC/MS (método B);  $t_R$  = 1,18 min.

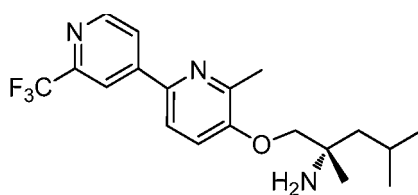


30 **Parte B:** (S)-1-((2'-fluoro-4-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A una solución agitada de (1-((2'-fluoro-4-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,05 g, 0,089 mmol) en MeOH (2 ml), enfriado a 0 °C, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,546 ml, 2,185 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-1-((2'-fluoro-4-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, TFA (13 mg, 0,089 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  318,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O, 318,2; Tiempo de retención de LC/MS (método D);  $t_R$  = 2,27. Tiempo de retención de LC/MS (Método E);  $t_R$  = 2,02 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ 8,39 (s, 1H), 8,27 (d,  $J$ =5,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (td,  $J$ =1,5, 5,5 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,93 - 1,83 (m, 2H), 1,74 - 1,68 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,09 - 1,00 (m, 6H) ppm.

### Ejemplo 348

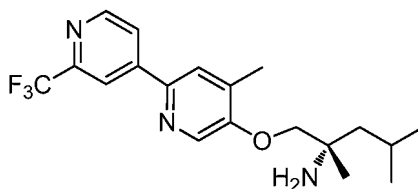
(S)-2,4-dimetil-1-((6-metil-2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina



Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 343. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-((6-metil-2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina, 2 TFA (0,040 g, 0,065 mmol, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  368,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O 368,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H):  $t_R$  = 1,75 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I):  $t_R$  = 1,32 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,76 (d,  $J=5,02$  Hz, 1 H) 8,45 (d,  $J=1,00$  Hz, 1 H) 8,23 (dd,  $J=5,02$ , 1,51 Hz, 1 H) 7,97 - 8,01 (m, 1 H) 7,53 (d,  $J=8,53$  Hz, 1 H) 4,15 - 4,26 (m, 2 H) 2,65 (s, 3 H) 1,83 - 1,95 (m, 2 H) 1,69 - 1,78 (m, 1 H) 1,55 (s, 3 H) 1,01 - 1,11 (m, 6 H) ppm.

### Ejemplo 349

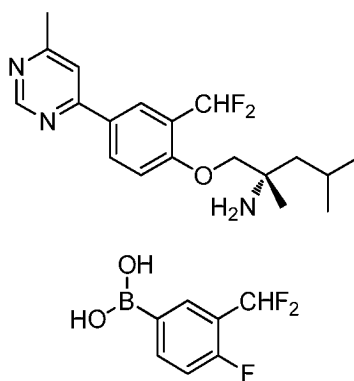
(S)-2,4-dimetil-1-((4-metil-2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina



Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 343. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para dar (S)-2,4-dimetil-1-((4-metil-2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina, 2 TFA (0,042 g, 0,071 mmol, 49 % de rendimiento durante la última etapa) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  368,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O 368,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H):  $t_R$  = 1,68 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I):  $t_R$  = 1,30 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,78 (d,  $J=5,02$  Hz, 1 H) 8,44 (s, 2 H) 8,22 (dd,  $J=5,02$ , 1,51 Hz, 1H) 8,03 (s, 1H) 4,32 - 4,36 (m, 1H) 4,24 - 4,29 (m, 1H) 2,47 (s, 3H) 1,85 - 1,94 (m, 2H) 1,69 - 1,76 (m, 1H) 1,54 (s, 3H) 1,01 - 1,10 (m, 6H) ppm.

### Ejemplo 350

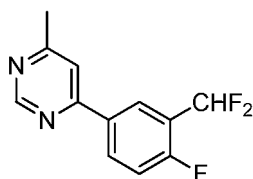
(S)-1-(2-(difluorometil)-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



#### Parte A. Ácido (3-(difluorometil)-4-fluorofenil)borónico

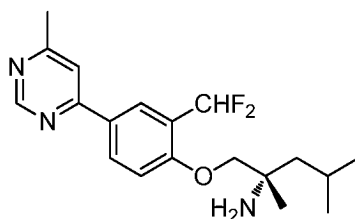
Una solución de 4-bromo-2-(difluorometil)-1-fluorobenceno (1,2 g, 5,33 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,490 g, 5,87 mmol) y acetato potásico (1,570 g, 16,00 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,218 g, 0,267 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25 % en hexanos) para proporcionar ácido (3-(difluorometil)-4-fluorofenil)borónico (1,2 g, 4,17 mmol, 78 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,04 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,87 (t,  $J = 15,2$  Hz, 1H) ppm.





**Parte B. 4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-6-metilpirimidina**

- 5 Una solución de 2-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,085 g, 0,311 mmol), 4-cloro-6-metilpirimidina (0,04 g, 0,311 mmol) y fosfato de potasio, dibásico (0,778 ml, 0,778 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se purgó con N<sub>2</sub> y se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,025 g, 0,031 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante 30 min y se calentó a 80 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión
- 10 reducida para proporcionar 4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-6-metilpirimidina (0,1 g, 0,252 mmol, 81 % de rendimiento) que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 239,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub> 239,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G): *t<sub>R</sub>* = 2,37 min.



15

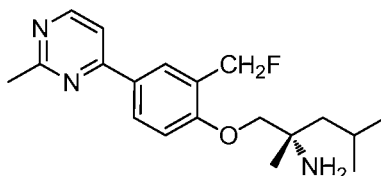
**Parte C. (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

- Una solución de 4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-6-metilpirimidina (0,1 g, 0,420 mmol), (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,055 g, 0,420 mmol) y KOtBu (1,259 ml, 1,259 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,01 g, 0,028 mmol, 7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 350,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O 350,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,44 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 1,09 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 9,03 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,36 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,38-7,11 (m, 2H), 4,29 (d, *J*=10,4 Hz, 1 H), 4,20 (d, *J*=10,4 Hz, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 1,88 (m, 2 H), 1,67 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,05 (m, 6 H) ppm.
- 20
- 25

**Ejemplo 352**

30

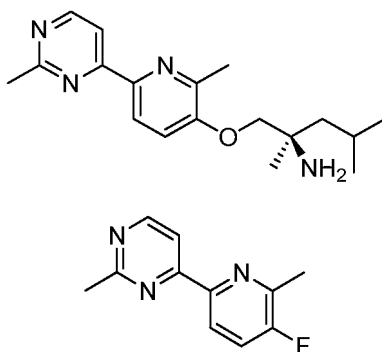
**(S)-1-(2-(fluorometil)-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**



- 35 Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 290. El producto final en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para dar (S)-1-(2-(fluorometil)-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, TFA (0,01 g, 0,028 mmol, 8 % de rendimiento para las dos etapas finales) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 332,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O 332,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,27 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 0,93 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8,66 - 8,71 (m, 1H), 8,25 - 8,34 (m, 2H), 7,84 - 7,91 (m, 1H), 7,26 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 5,63 - 5,74 (m, 1H), 5,51 - 5,62 (m, 1H), 4,14 - 4,30 (m, 2H), 2,79 (m, 3H), 1,80 - 1,93 (m, 2H), 1,64 - 1,75 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 0,97 - 1,10 (m, 6H) ppm.
- 40

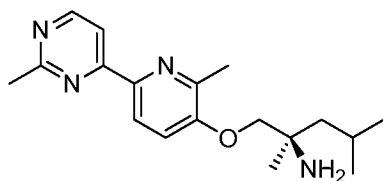
**Ejemplo 354**

- 45 **(R)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina**



5 **Parte A: 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpirimidina**

Una solución de 4-cloro-2-metilpirimidina (100 mg, 0,778 mmol), 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (148 mg, 0,778 mmol) y 1,1,1,2,2,2-hexametildiastannano (255 mg, 0,778 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (90 mg, 0,078 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno durante 10 min más. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y después se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se separó del filtrado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpirimidina (50 mg, 0,246 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 204,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub> 204,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,12 min.

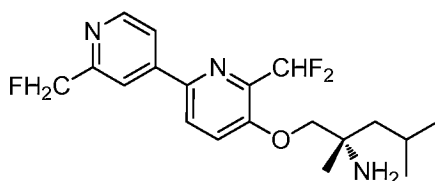


20 **Parte B: (R)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina**

Una solución de (R)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,021 g, 0,162 mmol) en THF (4 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió KOtBu (0,487 ml, 0,487 mmol) a la mezcla de reacción seguido de adición lenta de 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpirimidina (0,033 g, 0,162 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0 °C y después se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con agua (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método A) para proporcionar (R)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina (31 mg, 0,072 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 315,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O 315,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,26 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 0,81 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,71 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 4,14-4,21 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,85-1,91 (m, 2H), 1,71-1,75 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,02-1,09 (m, 6H) ppm.

35 **Ejemplo 355**

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



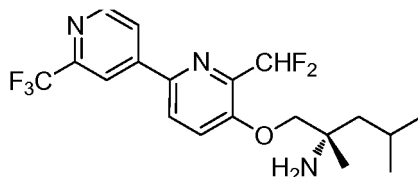
Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 324. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-1-((6-(difluorometil)-2'-(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, 2 TFA (0,023 g, 0,038 mmol, 29 % de rendimiento para las dos últimas etapas) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 368,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O 368,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,48 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 1,06 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8,64 (d, *J*=5,0 Hz, 1H),

8,28 - 8,18 (m, 2H), 8,07 (d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J=9,0$  Hz, 1H), 7,29 - 7,00 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,10 - 1,03 (m, 6H) ppm.

### Ejemplo 356

5

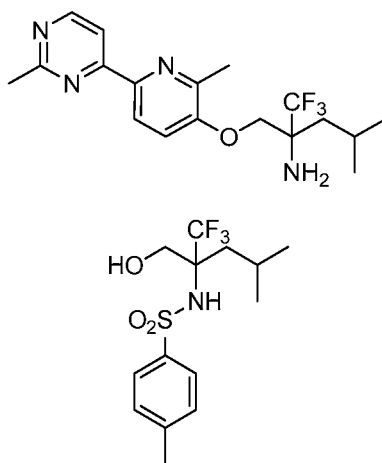
(S)-1-((6-(difluorometil)-2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



- 10 Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 343. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-1-((6-(difluorometil)-2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, TFA (0,040 g, 0,073 mmol, 73 % de rendimiento para la última etapa) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI)  $m/e$  404,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O 404,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H):  $t_R$  = 1,82 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I):  $t_R$  = 1,47 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,81 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 2H), 7,83 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,31 - 7,02 (m, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,75 - 1,68 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,09 - 0,99 (m, 6H) ppm.

### Ejemplo 359

- 20 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-amina



25

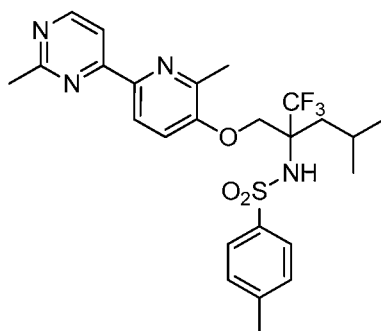
Parte A: 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-2-(hidroximetil)-4-metilpentan-2-il)benzenosulfonamida

- La 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-2-(hidroximetil)-4-metilpentan-2-il)benzenosulfonamida racémica (preparada como se describe en el Ejemplo 273, Partes A-D) (500 mg, 1,415 mmol) se resolvió por SFC quiral. (Método: 30 Columna/dimensiones: Chiralpak AD-H (250 X 30) mm, 5 $\mu$ ; % de CO<sub>2</sub>: 85 %; % de codisolvente: 15 % (DEA al 0,25 % en Metanol); Flujo total: 100 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 25 °C; UV: 226 nm).

- El **Isómero 1** se concentró a presión reducida para proporcionar 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-2-(hidroximetil)-4-metilpentan-2-il)benzenosulfonamida (0,1 g, 0,268 mmol, 12 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI)  $m/e$  338,2 [(M-H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S, 338,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G);  $t_R$  = 2,47 min

- El **Isómero 2** se concentró a presión reducida para proporcionar 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-2-(hidroximetil)-4-metilpentan-2-il)benzenosulfonamida (0,1 g, 0,224 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI)  $m/e$  338,0 [(M-H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S, 338,3]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G);  $t_R$  = 2,51 min.

40



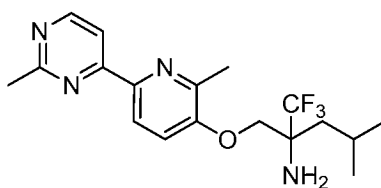
Parte B: 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-il)bencenosulfonamida.

5

A una solución agitada de 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-2-(hidroximetil)-4-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida, **isómero 1** (0,025 g, 0,074 mmol) en DMF (2 ml) enfriada a 0 °C agitada durante 10 min se le añadió NaH (8,86 mg, 0,221 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó durante 5 min. Se añadió 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpirimidina (preparada como se describe en el Ejemplo 354) (0,015 g, 0,074 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua enfriada con hielo (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x10 ml), y después con salmuera (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-il)bencenosulfonamida (0,04 g, 0,041 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI)  $m/e$  523,6 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S, 523,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B);  $t_R$  = 0,99 min.

10

15



20 Parte C: 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-amina

Una solución de 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-il)bencenosulfonamida (0,04 g, 0,077 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (98%) (1 ml, 18,76 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico enfriada y hasta pH ~8-9. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-amina, TFA (0,002 g, 4,02 μmol, 5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  369,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O 369,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método H):  $t_R$  = 1,98 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I):  $t_R$  = 1,21 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD): δ 8,74 (d,  $J$ =5,5 Hz, 1H), 8,41 (d,  $J$ =8,5 Hz, 1H), 8,24 (d,  $J$ =5,5 Hz, 1H), 7,58 (d,  $J$ =8,5 Hz, 1H), 4,57 - 4,47 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,07 - 1,94 (m, 3H), 1,09-1,08 (m, 6H)

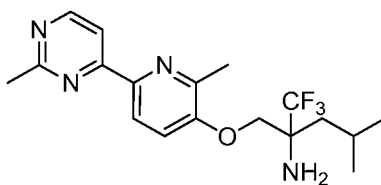
25

30

### Ejemplo 360

35

1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-amina



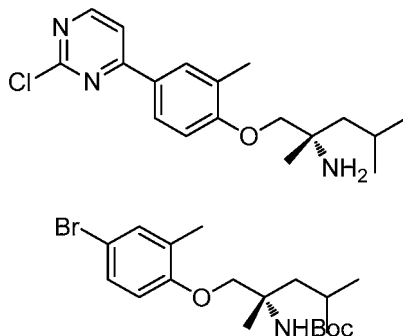
40

Se preparó como se describe en el Ejemplo 359 usando 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-il)bencenosulfonamida, **isómero 2** (0,038 g, 0,073 mmol) en la Parte A para proporcionar 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-amina, TFA (0,006 g, 0,016 mmol, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  369,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O 369,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H):  $t_R$  = 1,96 min; Tiempo de

retención de LC/MS (método I):  $t_R = 1,19$  min.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8,67 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 8,34 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J=4,5$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 4,21 -4,14 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,67-1,64 (m, 1H), 1,08 - 0,95 (m, 6H) ppm.

## 5 Ejemplo 367

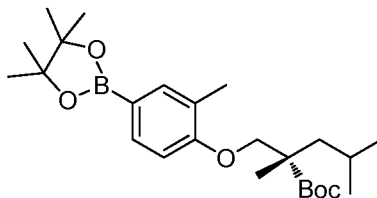
(S)-1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



10

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

- 15 Una mezcla de 4-bromo-2-metilfenol (0,2 g, 1,069 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,443 g, 3,21 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 32, Partes A-E) (0,376 g, 1,283 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se inactivó con cloruro de amonio acuoso (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml).  
 20 La capa orgánica se lavó con agua (2x50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para proporcionar (1-(4-bromo-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,3 g, 0,749 mmol, 70 % de rendimiento). El material se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI)  $m/e$  346,0  $[(\text{M}+\text{H}^+\text{Bu})^+]$ , calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BrNO}_3$  400,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R = 3,27$  min.

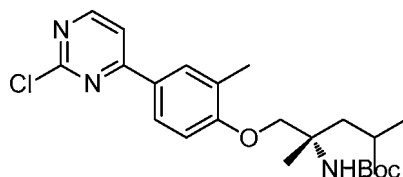


25

Parte B. (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 30 Una mezcla de (1-(4-bromo-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,3 g, 0,749 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,209 g, 0,824 mmol), acetato potásico (0,221 g, 2,248 mmol) y aducto de  $\text{PdCl}_2$  (dppf)- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,031 g, 0,037 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo en bruto (0,2 g, 0,447 mmol, 60 % de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,61 (t,  $J = 14,40$  Hz, 2H), 6,81 (d,  $J = 10,80$  Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,08 (d,  $J = 11,60$  Hz, 1H), 3,94 (d,  $J = 11,60$  Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,33-1,43 (m, 12H), 0,95-0,98 (m, 6H) ppm.

35

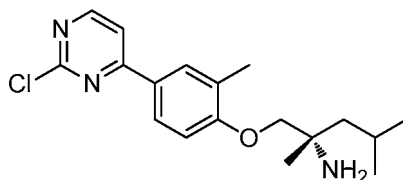


40

Parte C. (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 45 Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (50 mg, 0,336 mmol), (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (150 mg, 0,336 mmol), aducto de  $\text{PdCl}_2$ (dppf)-

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13,70 mg, 0,017 mmol) y fosfato potásico ac. 2 M tribásico (0,503 ml, 1,007 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml)-agua (0,2 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo en bruto (60 mg, 0,130 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 434,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 434,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 1,54 min.



10

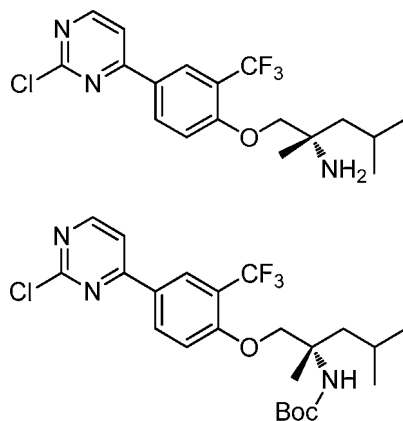
**Parte D. (S)-1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

A una solución agitada de (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (25 mg, 0,058 mmol) en DCM a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml, 8,00 mmol) y la solución se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (3 mg, 0,0872 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 334,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O 334,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 2,38 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,60 (d, *J*=5,40 Hz, 1 H), 8,02 - 8,10 (m, 2H), 7,88 (d, *J*=5,46 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=8,47 Hz, 1H), 3,90 - 4,01 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,80 - 1,89 (m, 1H), 1,54 - 1,71 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 0,99 - 1,03 (m, 6H) ppm.

20

**Ejemplo 370**

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

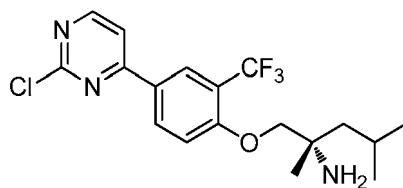


30

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

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (60 mg, 0,403 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 215, Partes A y B) (202 mg, 0,403 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16,44 mg, 0,020 mmol) y fosfato potásico ac. 2 N tribásico (0,604 ml, 1,208 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml)-agua (0,3 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (55 mg, 0,108 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 488,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 488,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,29 min.

40

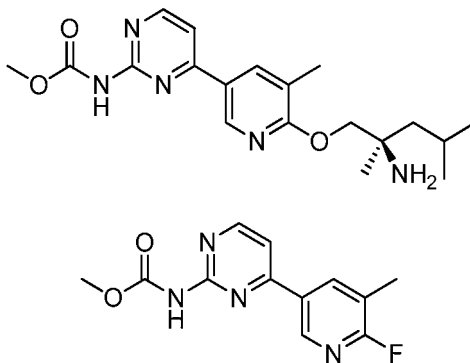


**Parte B: (S)-1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

- 5 A una solución agitada de (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (10 mg, 0,020 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml, 8,00 mmol) y continuó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (4 mg, 9,90 μmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 388,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O 388,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 2,28 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,71 (d, *J*=5,33 Hz, 1H), 8,45 - 8,53 (m, 2H), 7,99 (d, *J*=5,40 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=8,72 Hz, 1H), 4,12 - 4,21 (m, 2H), 1,70 - 1,91 (m, 2H), 1,58 - 1,67 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,03 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 372**

- 15 (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (R)-metilo

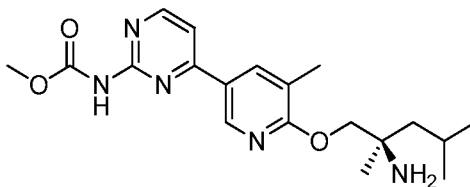


20

**Parte A: (4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo**

- 25 Una mezcla de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (65 mg, 0,347 mmol), ácido 2-fluoro-3-metilpiridin-5-borónico (53,7 mg, 0,347 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14,15 mg, 0,017 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (339 mg, 1,040 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml)-agua (0,3 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La suspensión de color negro se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color negro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de pet.:acetato de etilo) para proporcionar (4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (60 mg, 0,169 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 263,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 263,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 0,93 min.

30



35

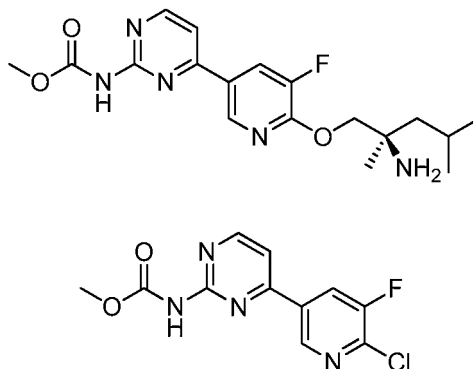
**Parte B: (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (R)-metilo**

- 40 A una solución agitada de (R)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (23,78 mg, 0,181 mmol) a 0 °C en DMF (3 ml), se añadió NaH (13,18 mg, 0,329 mmol) seguido de (4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (60 mg, 0,165 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de EtOAc se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (R)-metilo (11 mg, 0,028 mmol, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento. LCMS (ESI) *m/e* 374,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 374,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R = 1,10$  min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,81 (dd, *J*=2,38, 0,56 Hz, 1H), 8,58 (d, *J*=5,33 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J*=2,38, 0,88 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=5,40 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,81 - 1,90 (m, 1H), 1,52 - 1,69 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,00 - 1,04 (m, 6H) ppm.

### 5 Ejemplo 373

(4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-fluoropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (*R*)-metilo

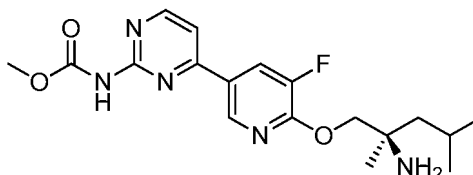


10

Parte A: (4-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo

Una mezcla de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (65 mg, 0,347 mmol), ácido 2-cloro-3-fluoropiridin-5-borónico (60,8 mg, 0,347 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14,15 mg, 0,017 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (339 mg, 1,040 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml)-agua (0,1 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La suspensión de color negro se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color negro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de pet.:acetato de etilo) para proporcionar (4-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (50 mg, 0,092 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 283,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 283,0]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C):  $t_R = 1,00$  min.

20



25

Parte B: (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-fluoropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (*R*)-metilo

A una solución agitada de (*R*)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (23,21 mg, 0,177 mmol) en DMF (2,5 ml) a 0 °C, se añadió NaH (14,15 mg, 0,354 mmol) seguido de (4-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (50 mg, 0,177 mmol) en 0,5 ml de DMF. La mezcla se calentó a 60 °C durante 12 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de EtOAc se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-fluoropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (*R*)-metilo (2 mg, 0,0525 mmol, 3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 378,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 378,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R = 1,77$  min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,79 - 8,82 (m, 1H), 8,75 - 8,78 (m, 1H), 8,21 - 8,25 (m, 1H), 7,88 - 7,92 (m, 1H), 3,92 - 3,95 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,76 - 1,89 (m, 1H), 1,43 (dd, *J*=5,52, 2,82 Hz, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,91 - 0,96 (m, 6H) ppm.

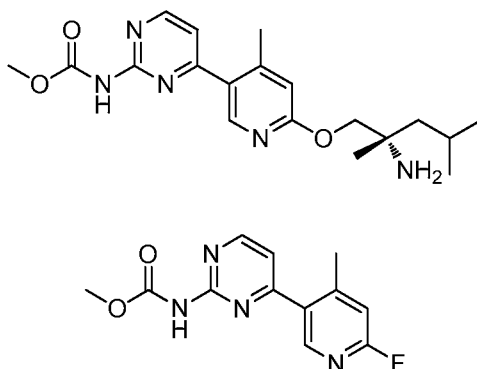
35

### Ejemplo 374

40

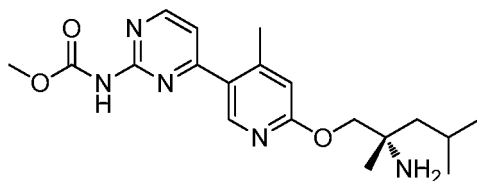
(4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (*S*)-metilo





**Parte A: (4-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo**

- 5 Una mezcla de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (75 mg, 0,400 mmol), ácido 2-fluoro-4-metilpiridin-5-borónico (68,1 mg, 0,440 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16,33 mg, 0,020 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (391 mg, 1,199 mmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml)-agua (0,1 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (4-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (75 mg, 0,117 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 263,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 263,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,66 min.



15

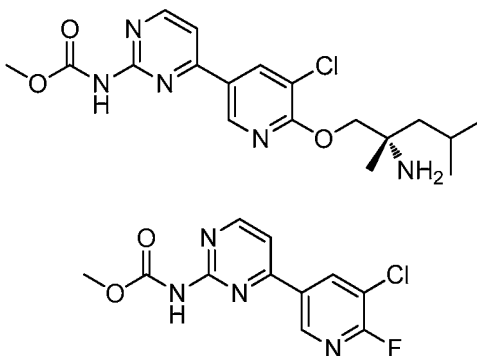
**Parte B: (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo**

- A una solución agitada de (4-(6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (40 mg, 0,063 mmol) a 0 °C en DMF (3 ml), se le añadió NaH (5,00 mg, 0,125 mmol) y seguido de (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (9,03 mg, 0,069 mmol). La mezcla se dejó calentar a TA, y después se calentó a 60 °C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de EtOAc se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo (5 mg, 0,013 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 374,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 374,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 1,64 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,65 (d, *J*=5,21 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=5,14 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,38 - 4,51 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,78 - 1,94 (m, 2H), 1,65 - 1,71 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,05 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 375**

30

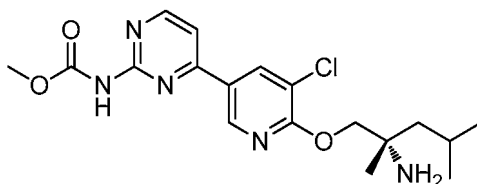
**(4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo**



35

**Parte A: (4-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo**

Una mezcla de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (75 mg, 0,400 mmol), ácido (5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)borónico (77 mg, 0,440 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16,33 mg, 0,020 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (391 mg, 1,199 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 ml)-agua (0,3 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexanos) para proporcionar (4-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (50 mg, 0,087 mmol, 22 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 283,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 283,0]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 0,76 min.

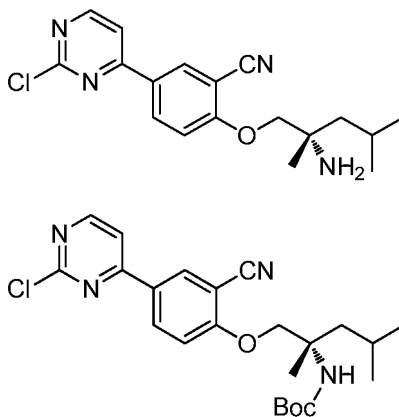


**Parte B:** (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo

A una solución agitada de (4-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (40 mg, 0,069 mmol) a 0 °C en DMF (3 ml), se le añadieron NaH (5,55 mg, 0,139 mmol) y (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (10,01 mg, 0,076 mmol) y se agitó a 60 °C durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de EtOAc se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo (10 mg, 0,024 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 394,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 394,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 1,92 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,93 (d, *J*=2,13 Hz, 1H), 8,67 (d, *J*=2,13 Hz, 1H), 8,63 (d, *J*=5,27 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=5,33 Hz, 1H), 4,60 (d, *J*=3,64 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,85 - 1,96 (m, 2H), 1,68 - 1,77 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,07 (m, 6H) ppm.

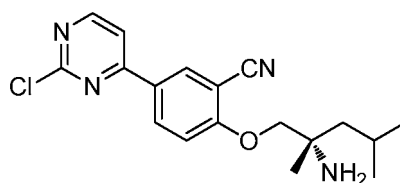
### Ejemplo 378

(S)-2-((2-cloropirimidin-4-il)-2-cianofenoxi)-5-(2-cloropiridin-4-il)benzonitrilo



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

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (70 mg, 0,470 mmol), (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como en el Ejemplo 86, Partes A y B) (215 mg, 0,470 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19,19 mg, 0,023 mmol) y fosfato potásico tribásico (216 mg, 1,410 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml)-agua (0,3 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexanos) para proporcionar (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (130 mg, 0,216 mmol, 46 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 445,6 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 445,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,25 min.



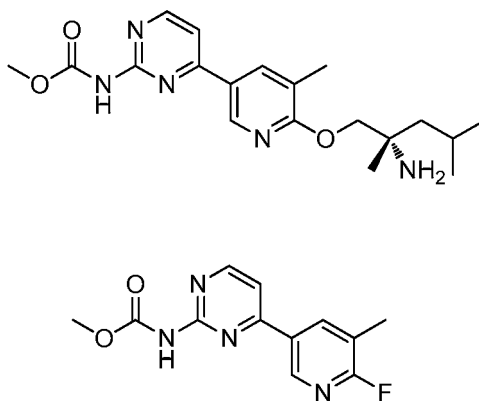
**Parte B:** (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-cloropirimidin-4-il)benzonitrilo

5 A una solución agitada de (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (25 mg, 0,056 mmol) en DCM a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml, 8,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de EtOAc se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-cloropirimidin-4-il)benzonitrilo (6 mg, 0,016 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 345,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>CIN<sub>4</sub>O 345,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 2,26 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,71 (d, *J*=5,33 Hz, 1H), 8,46 - 8,55 (m, 2H), 7,97 (d, *J*=5,33 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=8,91 Hz, 1H), 4,07 (d, *J*=1,69 Hz, 2H), 1,82 - 1,92 (m, 1H), 1,53 - 1,69 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), δ 0,98 - 1,05 (m, 6H) ppm.

15

**Ejemplo 379**

(4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo



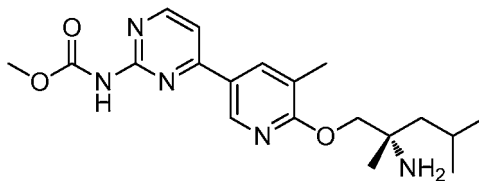
20

**Parte A.** (4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo

25

A una solución agitada de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (75 mg, 0,400 mmol), ácido 2-fluoro-3-metilpiridin-5-borónico (68,1 mg, 0,440 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16,33 mg, 0,020 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (391 mg, 1,199 mmol) en 1,4-dioxano (3,5 ml)-agua (0,3 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexanos) para proporcionar (4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (60 mg, 0,133 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 263,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 263,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,72 min.

35



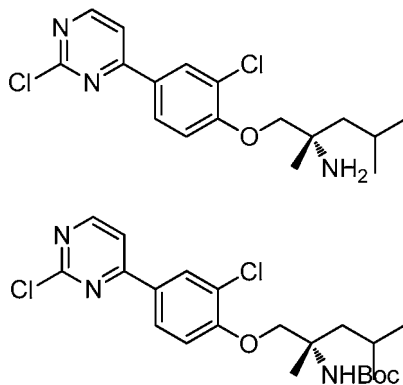
**Parte B.** (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo

40 A una solución agitada de (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (60 mg, 0,133 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C se le añadió NaH (10,62 mg, 0,265 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla resultante, se le añadió (4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (19,15 mg, 0,146 mmol) y se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con hielo-agua y se diluyó con acetato de etilo (20

ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo que se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo (3 mg, 0,0723 mmol, 5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  374,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 374,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 0,72 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,84 (d,  $J$ =1,88 Hz, 1H), 8,57 - 8,63 (m, 1H), 8,37 (d,  $J$ =2,32 Hz, 1H), 7,60 (d,  $J$ =5,27 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,84 - 1,96 (m, 2H), 1,66 - 1,76 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,07 (m, 6H) ppm.

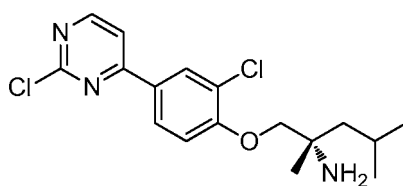
### Ejemplo 382

(S)-1-(2-cloro-4-(2-cloropirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Parte A. (1-(2-cloro-4-(2-cloropirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidina (75 mg, 0,503 mmol), (1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (preparado como en el Ejemplo 285, Parte A) (236 mg, 0,503 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20,56 mg, 0,025 mmol) y fosfato potásico tribásico (232 mg, 1,510 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml)-agua (0,3 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (17 % acetato de etilo en hexanos) para proporcionar (1-(2-cloro-4-(2-cloropirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (130 mg, 0,243 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI)  $m/e$  454,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 454,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C):  $t_R$  = 1,38 min.

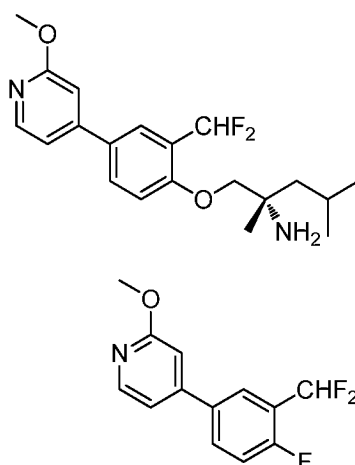


Parte B. (S)-1-(2-cloro-4-(2-cloropirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A una solución agitada de (1-(2-cloro-4-(2-cloropirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (15 mg, 0,033 mmol) en DCM a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml, 8,00 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). La capa de EtOAc se recogió, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (S)-1-(2-cloro-4-(2-cloropirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (1 mg, 0,0268 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  354,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O, 354,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 2,61 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,70 (m, 1H), 8,33 (d,  $J$ =2,20 Hz, 1H), 8,16 - 8,23 (m, 1H), 7,95 (d,  $J$ =5,40 Hz, 1H), 7,34 (d,  $J$ =8,72 Hz, 1H), 4,25 (d,  $J$ =12,61 Hz, 2H), 1,85 - 2,02 (m, 2H), 1,68 - 1,79 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,03 - 1,10 (m, 6H) ppm.

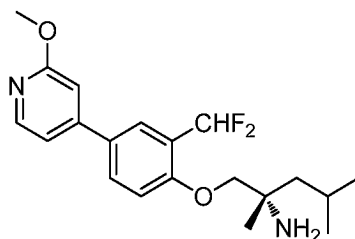
### Ejemplo 383

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



#### 5 Parte A. 4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-2-metoxipiridina

Una solución de ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (75 mg, 0,490 mmol), 4-bromo-2-(difluorometil)-1-fluorobenceno (121 mg, 0,539 mmol), fosfato potásico tribásico (312 mg, 1,471 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20,02 mg, 0,025 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La suspensión de color negro se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (10 ml). El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de pet. al 15 %: acetato de etilo) para proporcionar 4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-2-metoxipiridina (100 mg, 0,363 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 254,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO 254,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 1,02 min.

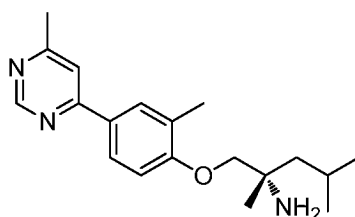


#### Parte B. (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

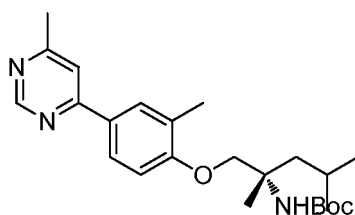
A una solución de 4-(3-(difluorometil)-4-fluorofenil)-2-metoxipiridina (25 mg, 0,099 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se le añadió (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (14,25 mg, 0,109 mmol) y *terc*-butóxido de potasio 1 M en THF (0,148 ml, 0,148 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1x10 ml) y salmuera (1x10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un semisólido de color pardo. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método B) para proporcionar (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (6 mg, 0,016 mmol, 16 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 365,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 365,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,75 min. <sup>1</sup>H RMN(400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,20 (dd, *J*=5,46, 0,56 Hz, 1 H), 7,88 - 7,95 (m, 2 H), 7,20 - 7,40 (m, 3 H), 7,03 - 7,12 (m, 1 H), 4,15 - 4,32 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 1,83 - 1,94 (m, 2 H), 1,71 (m, 1 H), 1,54 (s, 3 H), 1,01 - 1,09 (m, 6 H) ppm.

#### 30 Ejemplo 384

(S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina



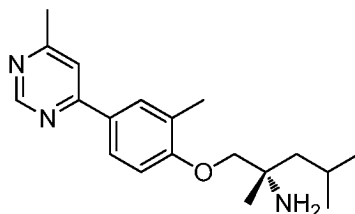
35



Parte A. (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 5 Una solución de 4-cloro-6-metilpirimidina (15 mg, 0,117 mmol), (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 367, Parte A) (52,2 mg, 0,117 mmol), fosfato potásico tribásico (74,2 mg, 0,350 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,76 mg, 5,83 μmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,2 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La suspensión de color negro se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color negro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en éter de petróleo) para proporcionar (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (30 mg, 0,039 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 414,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 414,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 1,27 min.

15



Parte B. (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina

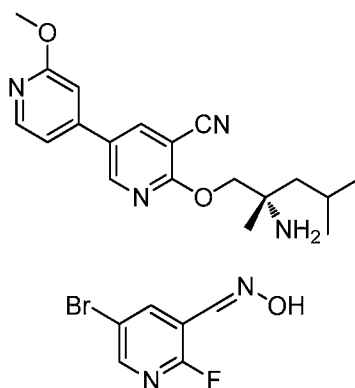
- 20 A una solución de (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (30 mg, 0,073 mmol) en DCM a 0 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml, 8,00 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con una solución de bicarbonato sódico (5 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1x10 ml) y salmuera (1x10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para dar un semisólido de color pardo. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método B) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina (8 mg, 0,025 mmol, 35 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 314,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O, 314,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,32 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 9,00 (d, *J*=1,19 Hz, 1 H), 8,03 - 8,08 (m, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 7,14 (d, *J*=9,04 Hz, 1 H), 4,12 - 4,23 (m, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 1,82 - 1,96 (m, 2 H), 1,69 - 1,78 (m, 1 H), 1,54 (s, 3 H), 1,03 - 1,10 (m, 6 H) ppm.

30

Ejemplo 385

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

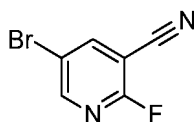
35



- 40 Parte A. 5-bromo-2-fluoronicotinaldehído oxima

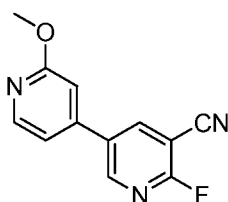
A una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1,506 g, 21,67 mmol) en etanol (20 ml) y agua (10 ml) se le añadió 5-

bromo-2-fluoronicotinaldehído (3,4 g, 16,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-bromo-2-fluoronicotinaldehído oxima (3,5 g, 15,98 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 218,8 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BrFN<sub>2</sub>O 218,9]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 0,78 min.



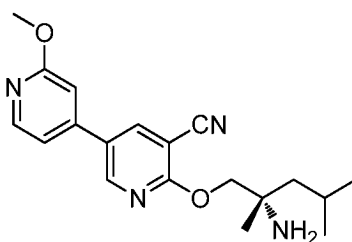
#### 10 Parte B. 5-bromo-2-fluoronicotinonitrilo

A una solución de 5-bromo-2-fluoronicotinaldehído oxima (3,5 g, 15,98 mmol) en cloroformo (40 ml) se le añadió lentamente gota a gota POCl<sub>3</sub> (11,92 ml, 128 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución al 10 % de bicarbonato sódico (10 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-bromo-2-fluoronicotinonitrilo (3,1 g, 15,42 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,92 (dd, *J* = 7,8, 2,4 Hz, 1 H), 8,75 (dd, *J* = 2,4 Hz, 1 H) ppm.



#### 25 Parte C. 6-fluoro-2'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-carbonitrilo

Una suspensión de ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (75 mg, 0,490 mmol), 5-bromo-2-fluoronicotinonitrilo (108 mg, 0,539 mmol), fosfato potásico tribásico (312 mg, 1,471 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20,02 mg, 0,025 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La suspensión de color negro se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color negro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo al 10-30 %:acetato de etilo) para proporcionar 6-fluoro-2'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-carbonitrilo (40 mg, 0,150 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 230,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>3</sub>O 230,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,83 min.



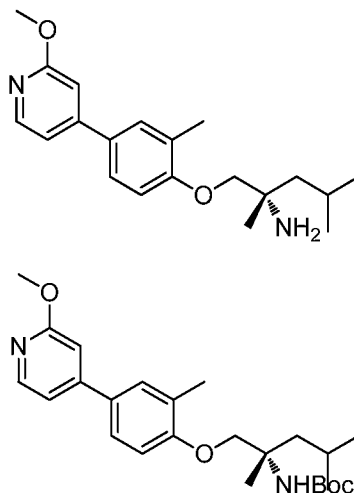
#### 35 Parte D. (S)-6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-carbonitrilo

A una solución de 6-fluoro-2'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-carbonitrilo (40 mg, 0,175 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se le añadió *tert*-butóxido de potasio 1 M en THF (0,262 ml, 0,262 mmol) y (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (25,2 mg, 0,192 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un semisólido de color pardo. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método B) para proporcionar (S)-6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-carbonitrilo (36 mg, 0,102 mmol, 58 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 341,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 341,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 2,43 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,82 (d, *J*=2,51 Hz, 1 H), 8,60 (d, *J*=2,51 Hz, 1 H), 8,26 (dd, *J*=5,46, 0,63 Hz, 1 H), 7,29 (dd, *J*=5,46, 1,63 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J*=1,60 Hz, 1 H), 4,60 - 4,75 (m, 2 H), 3,97 - 4,03 (m, 3 H), 1,87 - 2,00 (m, 2 H), 1,67 - 1,78 (m, 1 H), 1,55 (s, 3 H), 1,07 - 1,11 (m, 6 H) ppm.

**Ejemplo 386**

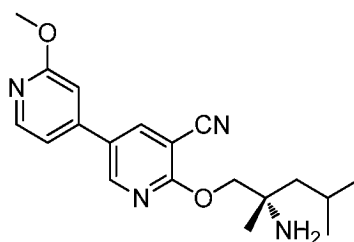
(S)-1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

5

10 **Parte A. (1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una solución de ácido (2-metoxipiridin-4-il)borónico (40 mg, 0,262 mmol), (1-(4-bromo-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 367) (105 mg, 0,262 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,68 mg, 0,013 mmol) y fosfato potásico tribásico (167 mg, 0,785 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,2 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (10 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color negro que se purificó a través de una columna de gel de sílice (EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar (1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (65 mg, 0,108 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 429,7 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 429,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,11 min.

20

25 **Parte B. (S)-1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

A una solución de (1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (65 mg, 0,152 mmol) en DCM a 0 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml, 20,00 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con una solución de bicarbonato sódico (5 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 10 ml), y NaCl sat. (1 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un semisólido de color pardo. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método B) para proporcionar (S)-1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (29 mg, 0,086 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 329,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 329,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,69 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,18 (dd, *J*=5,77, 0,56 Hz, 1 H), 7,62 - 7,73 (m, 2 H), 7,37 (dd, *J*=5,77, 1,63 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,12 (d, *J*=9,29 Hz, 1 H), 4,10 - 4,24 (m, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 1,83 - 1,95 (m, 2 H), 1,68 - 1,76 (m, 1 H), 1,54 (s, 3 H), 1,02 - 1,10 (m, 6 H) ppm.

30

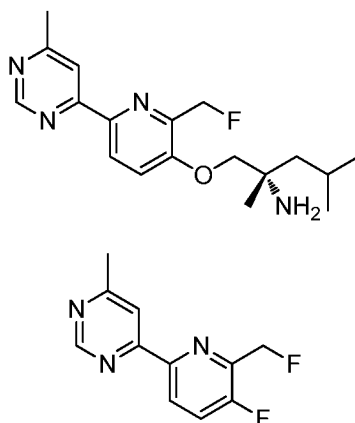
35

**Ejemplo 387**

40

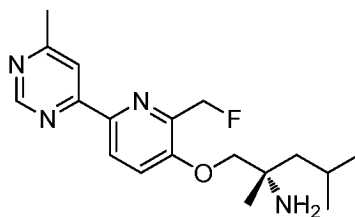
(S)-1-((2-(fluorometil)-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina





5 **Parte A. 4-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)-6-metilpirimidina**

Una solución de 4-cloro-6-metilpirimidina (100 mg, 0,778 mmol), hexametildiestaño (129  $\mu$ l, 0,622 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (44,9 mg, 0,039 mmol) y 6-bromo-3-fluoro-2-(fluorometil)piridina (preparada como se describe en el Ejemplo 279) (113 mg, 0,544 mmol) en 1,4-dioxano se purgó con nitrógeno y se irradió en un microondas a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y la suspensión de color negro se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color negro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)-6-metilpirimidina (90 mg, 0,224 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI)  $m/e$  222,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub> 222,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B):  $t_R$  = 0,77 min.

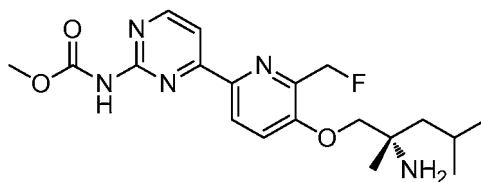


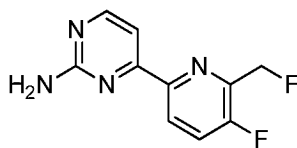
20 **Parte B. (S)-1-((2-(fluorometil)-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

A una solución de 4-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)-6-metilpirimidina (90 mg, 0,224 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se le añadió *tert*-butóxido de potasio 1 M en THF (0,336 ml, 0,336 mmol) y (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (32,3 mg, 0,246 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un semisólido de color pardo. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método B) para proporcionar (S)-1-((2-(fluorometil)-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (30 mg, 0,089 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  333,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O 333,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método I):  $t_R$  = 0,99 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  9,05 - 9,12 (m, 1 H), 8,56 - 8,62 (m, 1 H), 8,30 - 8,39 (m, 1 H), 7,69 - 7,78 (m, 1 H), 5,58 - 5,84 (m, 2 H), 4,22 - 4,36 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 1,86 - 1,98 (m, 2 H), 1,70 - 1,78 (m, 1 H), 1,55 (s, 3 H), 1,02 - 1,11 (m, 6 H) ppm.

**Ejemplo 388**

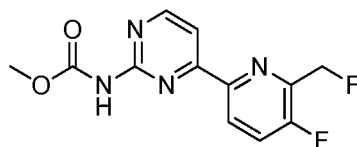
35 **(4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(fluorometil)piridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo**





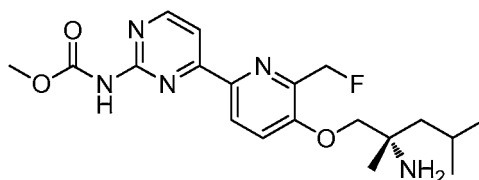
**Parte A. 4-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina**

5 Una solución de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (200 mg, 1,066 mmol), 6-bromo-3-fluoro-2-(fluorometil)piridina (preparada como se describe en el Ejemplo 279) (133 mg, 0,640 mmol), tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) (123 mg, 0,107 mmol) y bis(tributylestaño) (619 mg, 1,07 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se purgó con nitrógeno y se irradió en un microondas a 150 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La suspensión de color negro se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color negro que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-10 % en DCM) para proporcionar 4-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (120 mg, 0,162 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 223,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub> 223,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 0,72 min.



**Parte B. (4-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo**

20 A una solución de 4-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)pirimidin-2-amina (120 mg, 0,162 mmol) en cloroformo (2,5 ml) y piridina (2,5 ml) a 0 °C se le añadieron DMAP (1,979 mg, 0,016 mmol) y cloroformiato de metilo (0,063 ml, 0,810 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10-40 % en éter de petróleo) para proporcionar (4-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (22 mg, 0,071 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 281,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 281,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 0,76 min.



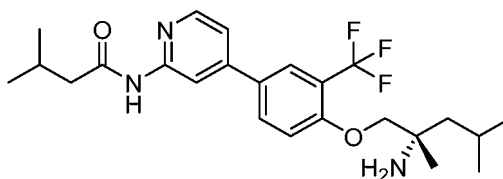
**Parte C. (4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(fluorometil)piridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo**

35 A una solución de (4-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de metilo (22 mg, 0,079 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C se le añadieron NaH (6,28 mg, 0,157 mmol) y (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (11,33 mg, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 10 ml), y NaCl saturado (1 x 10 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método C) para proporcionar (4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(fluorometil)piridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo (4 mg, 9,50 μmol, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 392,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 392,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,25 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 0,83 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,67 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H), 8,59 (dd, *J*=8,72, 1,63 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J*=5,21 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J*=8,72 Hz, 1 H), 5,72 (d, *J*=11,11 Hz, 1 H), 5,60 (d, *J*=11,04 Hz, 1 H), 4,09 - 4,21 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 1,83 - 1,92 (m, 1 H), 1,74 - 1,82 (m, 1 H), 1,61 - 1,69 (m, 1 H), 1,43 (s, 3 H), 1,02 - 1,07 (m, 6 H) ppm.

**Ejemplo 395**

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

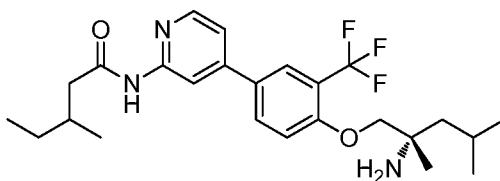
50



En un matraz que contenía (1-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (20 mg, 0,043 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 297) se añadió ácido 3-metilbutanoico (0,051 mmol, 1,2 equiv.), HATU (24,40 mg, 0,064 mmol), DIPEA (0,022 ml, 0,128 mmol) y DMF (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo a 0 °C se le añadió TFA al 30 % en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El disolvente se retiró y el material en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (Método E) para proporcionar (S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-3-metilbutanamida (6,0 mg, 0,013 mmol, 31 % de rendimiento para dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 452,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 452,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 2,81 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,51 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 8,37 - 8,34 (m, 1H), 7,99 (dd, *J*=8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J*=5,3, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 2H), 2,34 - 2,28 (m, 2H), 2,09 (dquin, *J*=13,6, 6,8 Hz, 1H), 1,80 (dquin, *J*=12,7, 6,3 Hz, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,97 - 0,88 (m, 12H) ppm.

### Ejemplo 396

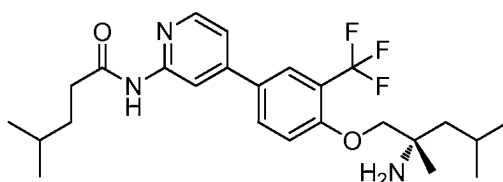
*N*-(4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-3-metilpentanamida



Se preparó como se describe en el Ejemplo 395 para proporcionar *N*-(4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-3-metilpentanamida (6,0 mg, 0,013 mmol, 30 % de rendimiento para dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 466,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 466,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 2,98 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,52 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 8,35 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J*=5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 2,43 - 2,38 (m, 1H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 1,94 - 1,75 (m, 2H), 1,46 - 1,31 (m, 3H), 1,26 - 1,17 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,94 - 0,85 (m, 12H) ppm.

### Ejemplo 397

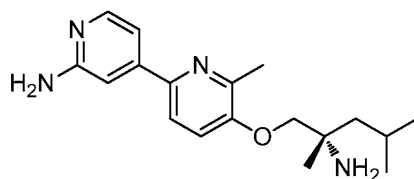
(S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-4-metilpentanamida



Se preparó como se describe en el Ejemplo 395 para proporcionar (S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-4-metilpentanamida (6,3 mg, 0,014 mmol, 32 % de rendimiento para dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 466,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 466,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 3,01 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,55 (s, 1H), 8,41 - 8,36 (m, 2H), 8,02 (dd, *J*=8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 4,02 - 3,96 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 2H), 1,82 (dt, *J* = 12,7, 6,1 Hz, 1H), 1,61 - 1,43 (m, 5H), 1,22 (s, 3H), 0,96 - 0,88 (m, 12H) ppm.

### Ejemplo 422

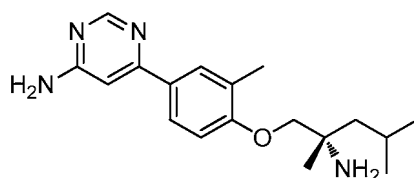
(S)-5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-amina



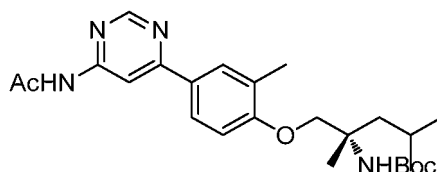
Una solución de (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 64) (0,025 g, 0,067 mmol) en etanol (1 ml)-H<sub>2</sub>O (1 ml), se trató con KOH (0,038 g, 0,671 mmol) y se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). La solución se extrajo con diclorometano (80 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-amina (0,005 g, 0,016 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 315,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O 315,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 0,71 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t<sub>R</sub>* = 0,97 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 7,93 (m, 2H), 7,69 (d, *J*=1,00 Hz, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 4,15 - 4,29 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,84 - 1,96 (m, 2H), 1,73 (d, *J*=9,04 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,00 - 1,13 (m, 6H) ppm.

### 15 Ejemplo 431

(S)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-4-amina



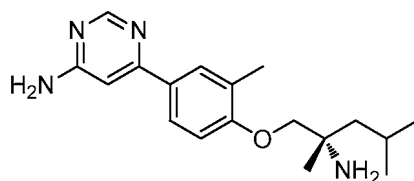
20



Parte A. (1-(4-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de *N*-(6-cloropirimidin-4-il)acetamida (preparada como se describe en el Ejemplo 278) (0,03 g, 0,175 mmol), (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 367, Parte A) (0,056 g, 0,125 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10,20 mg, 0,012 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,122 g, 0,375 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo en forma de un semisólido de color amarillento. LCMS (ES-API) *m/e* 457,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, 457,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 2,45 min.

35



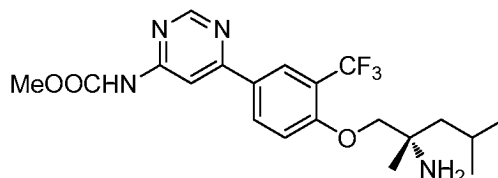
Parte B. (S)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-4-amina

A una solución de (1-(4-(6-acetamidopirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,05 g, 0,110 mmol) en MeOH (3 ml), enfriado a 0 °C, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,274 ml, 1,095 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-4-amina (0,016 g, 0,051 mmol, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 315,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O 315,2]; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t<sub>R</sub>* = 1,08 min; Tiempo de

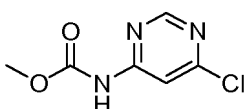
retención de LCMS (método G):  $t_R = 0,73$  min.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,60 (d,  $J = 0,80$  Hz, 1H), 7,73-7,76 (m, 2H), 7,24 (d,  $J = 8,40$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J = 0,80$  Hz, 1H), 4,17-4,26 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,89-1,95 (m, 2H), 1,71-1,75 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,02-1,09 (m, 6H) ppm.

## 5 Ejemplo 432

(6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo



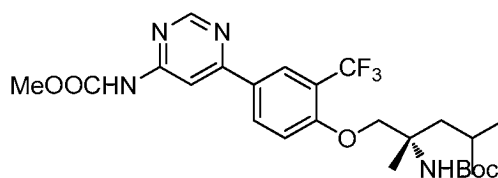
10



### Parte A. N-(6-cloropirimidin-4-il)acetamida

15 Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (0,1 g, 0,671 mmol), carbamato de metilo (0,050 g, 0,671 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,437 g, 1,342 mmol),  $\text{PdOAc}_2$  (6,03 mg, 0,027 mmol) y XANTPHOS (0,035 g, 0,060 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a  $75^\circ\text{C}$  durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). La capa de acetato de etilo se recogió, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (6-cloropirimidin-4-il)carbamato de metilo (0,08 g, 0,418 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI)  $m/e$  186,0 [(M-H) $^-$ ], calc. para  $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClN}_3\text{O}_2$  186,0; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R = 1,26$  min.

25



### Parte B. (6-(4-((2-tert-butylamino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)carbamato de Boc-(S)-metilo

30 Una mezcla de (6-cloropirimidin-4-il)carbamato de metilo (0,03 g, 0,160 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 215, Partes A y B) (0,057 g, 0,114 mmol), aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (9,33 mg, 0,011 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,112 g, 0,343 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (6-(4-((2-tert-butylamino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (0,1 g, 0,103 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento. LCMS (ES-API)  $m/e$  527,2 [(M+H) $^+$ ], calc. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$  527,2; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R = 2,61$  min.

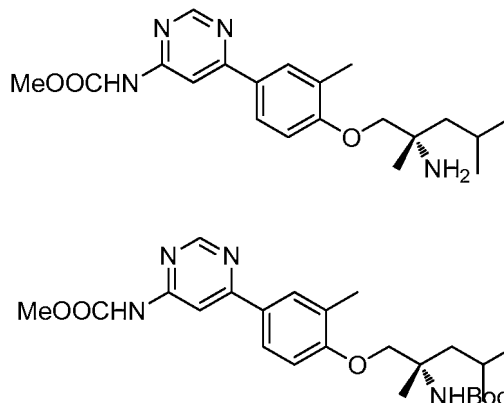
### 40 Parte C. (6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo

45 A una solución agitada de (6-(4-((2-tert-butylamino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (0,08 g, 0,082 mmol) en MeOH (2 ml) enfriado a  $0^\circ\text{C}$  se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,205 ml, 0,820 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico,

se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo (0,020 g, 0,044 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI)  $m/e$  427,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 427,2]; Tiempo de retención de LCMS (método F):  $t_R$  = 2,34 min; Tiempo de retención de LCMS (método G):  $t_R$  = 1,82 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,88 (d,  $J$ =1,00 Hz, 1H), 8,31 - 8,38 (m, 3H), 7,43 (d,  $J$ =8,53 Hz, 1H), 3,95 (d,  $J$ =4,02 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,76 - 1,87 (m, 1H), 1,44 (m, 2H), 1,13 - 1,20 (m, 3H), 0,88 - 0,97 (m, 6H) ppm.

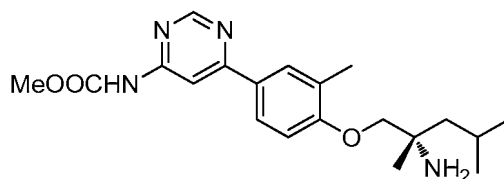
### Ejemplo 433

(6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo



Parte A. (6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-4-il)carbamato de Boc-(S)-metilo

Una mezcla de (6-cloropirimidin-4-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 432) (0,05 g, 0,267 mmol), (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 367, Parte A) (0,085 g, 0,190 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,016 g, 0,019 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,186 g, 0,571 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-4-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (0,08 g, 0,113 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento. LCMS (ES-API)  $m/e$  471,2 [(M-H)<sup>-</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 471,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 2,59 min.

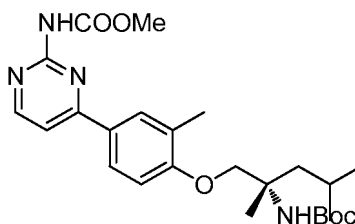
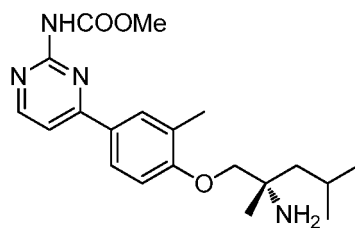


Parte B. (6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo

A una solución de (6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-4-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (0,1 g, 0,142 mmol) en MeOH (2 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,35 ml, 1,42 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo (0,01 g, 0,026 mmol, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI)  $m/e$  373,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 373,2]; Tiempo de retención de LCMS (método F):  $t_R$  = 1,36 min; Tiempo de retención de LCMS (método G):  $t_R$  = 1,18 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,75 (d,  $J$ =1,51 Hz, 1H), 8,35 (d,  $J$ =1,00 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,08 (d,  $J$ =8,03 Hz, 1H), 3,98 (d,  $J$ =6,02 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,81 - 1,88 (m, 1H), 1,54 - 1,76 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,03 (m, 6H) ppm.

### Ejemplo 434

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



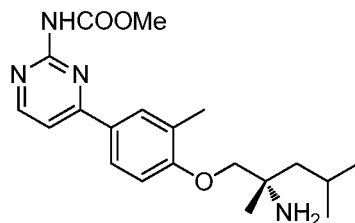
5

*Parte A. (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo*

Una mezcla de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 304) (0,05 g, 0,267 mmol), (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 367, Parte A) (0,119 g, 0,267 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,022 g, 0,027 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,261 g, 0,800 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (0,13 g, 0,203 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 473,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 473,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,53 min.

10

15



20

*Parte B. (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo*

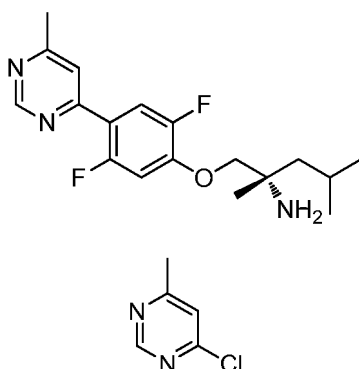
A una solución agitada de (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (0,13 g, 0,275 mmol) en MeOH (2 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,688 ml, 2,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo (0,035 g, 0,091 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 373,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 373,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 1,89 min. Tiempo de retención de LCMS (método G): *t<sub>R</sub>* = 1,61 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,53 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 8,05-8,07 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 3,91-3,94 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,84-1,87 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,00-1,04 (m, 6H) ppm.

25

30

**Ejemplo 435**

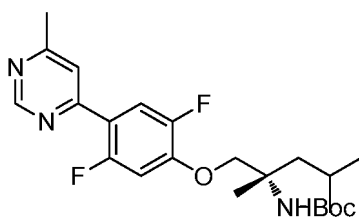
(S)-1-(2,5-difluoro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



### 5 Parte A. 4-cloro-6-metilpirimidina

A una solución de 4,6-dicloropirimidina (1,0 g, 6,71 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadieron 1-metil-2-pirrolidinona (3,2 ml, 6,71 mmol), acetilacetato de hierro (III) (0,119 g, 0,336 mmol) y bromuro de metilmagnesio (2,237 ml, 6,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h, después se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se eliminó por separación y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 %-hexano) para proporcionar 4-cloro-6-metilpirimidina (0,6 g, 3,08 mmol, 46 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso incoloro. LCMS (ESI)  $m/e$  129,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>2</sub> 129,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 1,36 min.

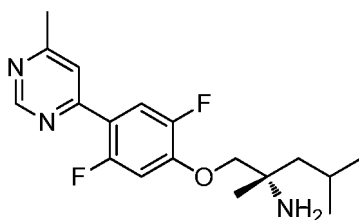
15



### Parte B. (1-(2,5-difluoro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de 4-cloro-6-metilpirimidina (0,05 g, 0,233 mmol), (1-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,110 g, 0,233 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,019 g, 0,023 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,228 g, 0,700 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2,5-difluoro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,03 g, 0,038 mmol, 16 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI)  $m/e$  436,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 436,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1):  $t_R$  = 2,91 min.

25



30

### Parte C. (S)-1-(2,5-difluoro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A una solución agitada de (1-(2,5-difluoro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,03 g, 0,069 mmol) en MeOH (2 ml) 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,172 ml, 0,689 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (S)-1-(2,5-difluoro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,007 g, 0,021 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento. LCMS (ESI)  $m/e$  336,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O, 336,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E):  $t_R$  = 1,69 min; Tiempo de retención de LCMS (método F):  $t_R$  = 2,09 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 9,08 (d, *J*=1,51 Hz, 1H) 8,02 (dd, *J*=12,30, 7,28 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,19 (dd, *J*=12,80, 6,78 Hz, 1H), 4,04 -4,19 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,86 (d, *J*=6,53 Hz, 1H), 1,73 (d, *J*=5,52 Hz, 1H), 1,63 (dd, *J*=14,06, 5,52 Hz,

35

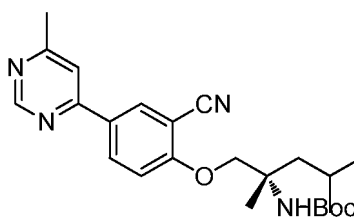
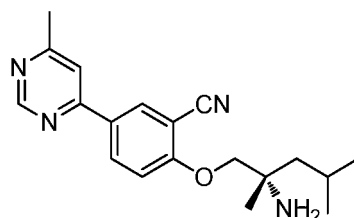
40



1H), 1,41 (s, 3H), 1,04 (m, 6H) ppm.

### Ejemplo 436

5 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-metilpirimidin-4-il)benzonitrilo

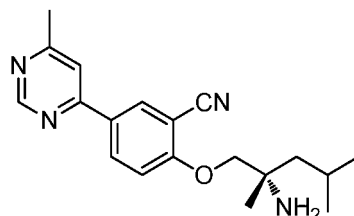


10

Parte A. (1-(2-ciano-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de 4-cloro-6-metilpirimidina (0,05 g, 0,233 mmol), (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,107 g, 0,233 mmol) (preparado como en el Ejemplo 86, Partes A y B), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,019 g, 0,023 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,228 g, 0,700 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-ciano-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,12 g, 0,136 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento. LCMS (ESI) *m/e* 425,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 425,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,23 min.

20



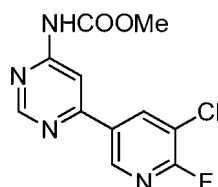
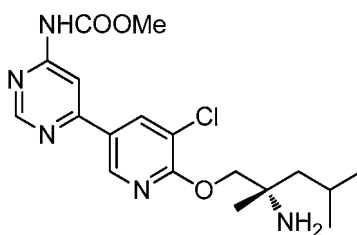
25 Parte B. (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-metilpirimidin-4-il)benzonitrilo

A una solución agitada de (1-(2-ciano-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,12 g, 0,136 mmol) en MeOH (2 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,339 ml, 1,357 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-metilpirimidin-4-il)benzonitrilo (0,015 g, 0,045 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 325,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O 325,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,60 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t<sub>R</sub>* = 1,92 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 9,04 (m, 1H), 8,48-8,52 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,81-1,89 (m, 1H), 1,73-1,78 (m, 1H), 1,63-1,65 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,00-1,04 (m, 6H) ppm.

35

### Ejemplo 437

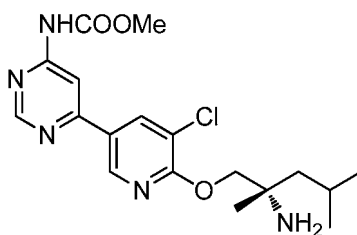
40 (6-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo



5 **Parte A. (6-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)carbamato de metilo**

Una mezcla de ácido 5-cloro-6-fluoropiridin-3-ilborónico (0,037 g, 0,213 mmol), (6-cloropirimidin-4-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 432) (0,04 g, 0,213 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,017 g, 0,021 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,208 g, 0,640 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (6-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)carbamato de metilo (0,03 g, 0,035 mmol, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 281,0 [(M-H)<sup>-</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 281,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 2,11 min.

15



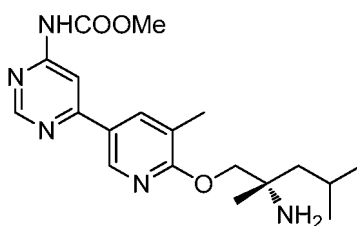
20 **Parte B. (6-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo**

Una mezcla de (6-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)carbamato de metilo (0,03 g, 0,035 mmol), (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (4,63 mg, 0,035 mmol) y NaH (1,411 mg, 0,035 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en éter de pet.) para proporcionar (6-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo (0,005 g, 0,013 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 394,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 394,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,74 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t<sub>R</sub>* = 2,09 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,83 (t, *J*=1,51 Hz, 2H), 8,54 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*=1,51 Hz, 1H), 4,61 (d, *J*=4,52 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,90 (d, *J*=9,54 Hz, 2H), 1,72 (s, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,07 (m, 6H) ppm.

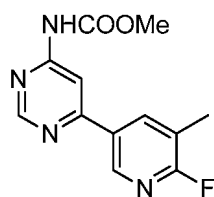
30

**Ejemplo 438**

(6-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo

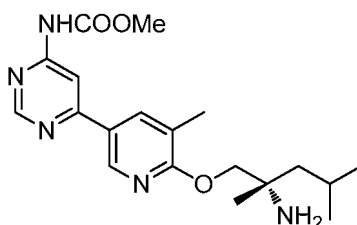


35



Parte A. (6-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)carbamato de metilo

- 5 Una mezcla de ácido 2-fluoro-3-metilpiridin-5-borónico (0,033 g, 0,213 mmol), (6-cloropirimidin-4-il)carbamato de metilo (preparado como se describe en el Ejemplo 432) (0,04 g, 0,213 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,017 g, 0,021 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,208 g, 0,640 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (6-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)carbamato de metilo (0,03 g, 0,059 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 263,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 263,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 2,00 min.



15

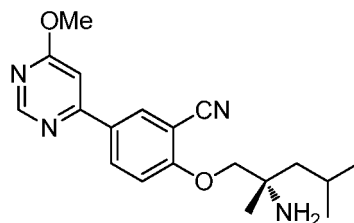
Parte B. (6-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo

- Una mezcla de (6-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)carbamato de metilo (0,03 g, 0,063 mmol), (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (8,26 mg, 0,063 mmol) y NaH (2,52 mg, 0,063 mmol) en DMF (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5 % en éter de pet.) para proporcionar (6-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo (0,008 g, 0,020 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 374,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 374,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,71 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t<sub>R</sub>* = 1,91 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,76 - 8,81 (m, 1H), 8,69 (d, *J*=3,01 Hz, 1H), 8,32 - 8,39 (m, 1H), 8,17 - 8,23 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,81 - 1,92 (m, 1H), 1,58 (dd, *J*=14,06, 5,52 Hz, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,02 (m, 6H) ppm.

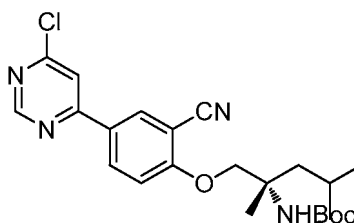
25

30 **Ejemplo 439**

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)benzonitrilo

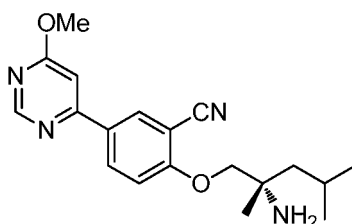


35



Parte A. (1-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (0,05 g, 0,336 mmol), (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (preparado como en el Ejemplo 86, Partes A y B) (0,154 g, 0,336 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,027 g, 0,034 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,328 g, 1,007 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en éter de pet.) para proporcionar (1-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,15 g, 0,246 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento. LCMS (ESI) *m/e* 389,2 [(M+H-<sup>1</sup>Bu)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 445,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,89 min.

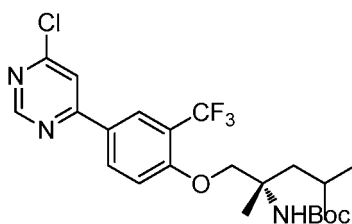
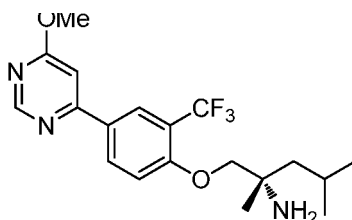


**Parte B. (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)benzonitrilo**

A una solución agitada de (1-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,05 g, 0,112 mmol) en MeOH (2 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,281 ml, 1,124 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)benzonitrilo (0,006 g, 0,018 mmol, 16 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 341,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 341,2]; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t<sub>R</sub>* = 2,16 min. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,79 (d, *J*=0,76 Hz, 1H), 8,36 - 8,45 (m, 2H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 4,05 (s, 5H), 1,77 - 1,93 (m, 1H), 1,62 (dd, *J*=11,90, 5,48 Hz, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,02 (m, 6H) ppm.

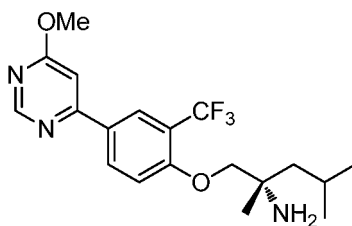
**Ejemplo 440**

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



**Parte A. (1-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (0,1 g, 0,671 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 215) (0,337 g, 0,671 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,055 g, 0,067 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,656 g, 2,014 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,25 g, 0,458 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento. LCMS (ESI) *m/e* 432,2 [(M+H-<sup>1</sup>Bu)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 488,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 3,15 min.

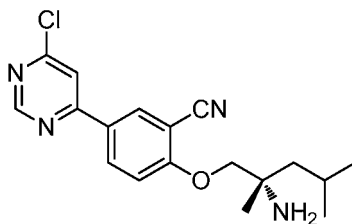


Parte B. (S)-1-(4-(6-metoxipirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- 5 A una solución agitada de (1-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,05 g, 0,102 mmol) en MeOH (2 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,256 ml, 1,025 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (Método A) para proporcionar (S)-1-(4-(6-metoxipirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,006 g, 0,015 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 384,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 384,2]; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t<sub>R</sub>* = 2,66 min. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,79 (d, *J*=0,76 Hz, 1H), 8,41 (d, *J*=1,89 Hz, 1H), 8,30 - 8,37 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 4,00 - 4,12 (m, 5H), 1,78 - 1,91 (m, 1H), 1,61 (dd, *J*=12,65, 5,48 Hz, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,00 (m, 6H), ppm.

15 **Ejemplo 441**

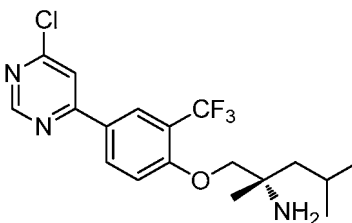
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-cloropirimidin-4-il)benzonitrilo



- 20 A una solución agitada de (1-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 439) (0,05 g, 0,112 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C, se le añadió TFA (0,087 ml, 1,124 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (Método A) para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-cloropirimidin-4-il)benzonitrilo (0,006 g, 0,017 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 345,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>O 345,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,82 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t<sub>R</sub>* = 2,31 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 9,00 (d, *J*=1,00 Hz, 1H), 8,56 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 8,49 - 8,53 (m, 1H), 8,13 (d, *J*=1,00 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=9,04 Hz, 1H), 4,06 (d, *J*=1,51 Hz, 2H), 1,86 (s, 1H), 1,54 - 1,70 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,02 (m, 6H), ppm.

35 **Ejemplo 442**

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

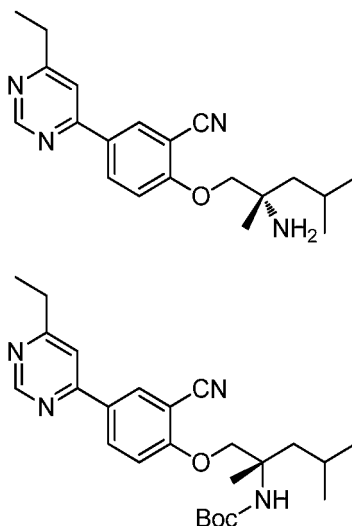


- 40 A una solución agitada de (1-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 440) (0,05 g, 0,102 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,079 ml, 1,025 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (Método A) para proporcionar (S)-1-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-

(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,03 g, 0,077 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI)  $m/e$  388,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O 388,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E):  $t_R$  = 2,08 min; Tiempo de retención de LCMS (método F):  $t_R$  = 2,83 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 9,00 (d,  $J$ =1,00 Hz, 1H), 8,53 (d,  $J$ =2,01 Hz, 1H), 8,45 (dd,  $J$ =8,78, 2,26 Hz, 1H), 8,14 (d,  $J$ =1,00 Hz, 1H), 7,36 (d,  $J$ =9,04 Hz, 1H), 3,97 - 4,06 (m, 2H), 1,84 (s, 1H), 1,57 (dd,  $J$ =10,54, 5,52 Hz, 2H), 1,28 (s, 3H), 0,96 - 1,04 (m, 6H) ppm.

#### Ejemplo 443

10 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-etilpirimidin-4-il)benzonitrilo

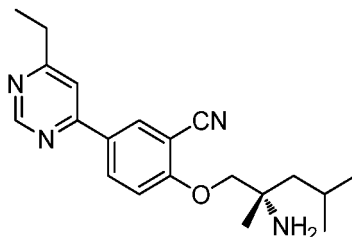


15

Parte A. (1-(2-ciano-4-(6-etilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de (1-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 439) (0,1 g, 0,225 mmol), ácido etilborónico (0,025 g, 0,337 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,18 mg, 0,011 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,220 g, 0,674 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando el lecho con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar (1-(2-ciano-4-(6-etilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,11 g, 0,029 mmol, 13 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento. LCMS (ESI)  $m/e$  439,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 439,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1):  $t_R$  = 2,37 min.

25



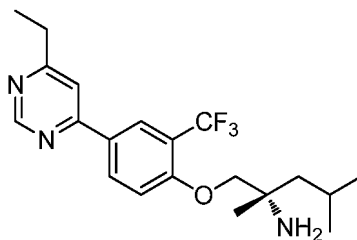
30 Parte B. (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-etilpirimidin-4-il)benzonitrilo

A una solución agitada de (1-(2-ciano-4-(6-etilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,1 g, 0,228 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,176 ml, 2,280 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por LC/MS preparativa (Método A) para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-etilpirimidin-4-il)benzonitrilo (0,005 g, 0,014 mmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI)  $m/e$  339,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O 339,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E):  $t_R$  = 1,77 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,06-9,07 (m, 1H), 8,49-8,55 (m, 2H), 7,91 (d,  $J$  = 1,60 Hz, 1H), 7,39 (d,  $J$  = 8,80 Hz, 1H), 4,19-4,29 (m, 2H), 2,87 (c,  $J$  = 23,20 Hz, 2H), 1,00-1,04 (m, 6H), 1,38-1,43 (m, 6H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,77-1,88 (m, 2H), ppm.

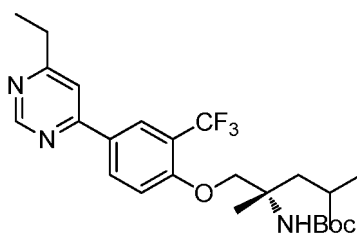
40

**Ejemplo 444**

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



5

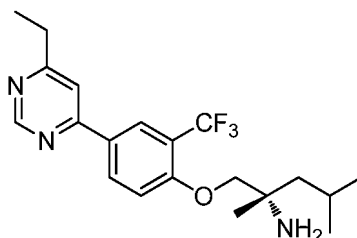
**Parte A.** (1-(4-(6-etilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

10

Una mezcla de (1-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 440) (0,1 g, 0,232 mmol), ácido etilborónico (0,026 g, 0,347 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,46 mg, 0,012 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,226 g, 0,695 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando el lecho con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar (1-(4-(6-etilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,12 g, 0,075 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 482,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 482,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,78 min.

15

20

**Parte B.** (S)-1-(4-(6-etilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

25

A una solución agitada de (1-(4-(6-etilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,1 g, 0,208 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,160 ml, 2,077 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por LC/MS preparativa (Método A) para proporcionar (S)-1-(4-(6-etilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,005 g, 0,013 mmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 382,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O 382,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 2,22 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t<sub>R</sub>* = 2,78 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,06 (d, *J* = 1,20 Hz, 1H), 8,43-8,50 (m, 2H), 7,91 (d, *J* = 1,20 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 4,13-4,18 (m, 2H), 2,85-2,91 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 1H), 1,74-1,79 (m, 1H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,29-1,43 (m, 6H), 0,98-1,05 (m, 6H) ppm.

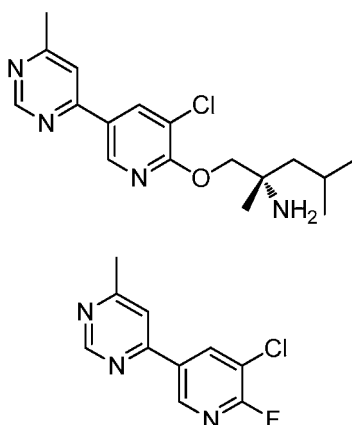
30

35

**Ejemplo 445**

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

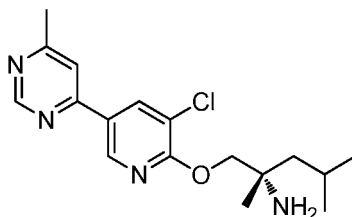
40



5 **Parte A. 4-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)-6-metilpirimidina**

Una mezcla de ácido (5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)borónico (0,055 g, 0,311 mmol), 4-cloro-6-metilpirimidina (0,04 g, 0,311 mmol), aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,025 g, 0,031 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,304 g, 0,933 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando el lecho con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)-6-metilpirimidina (0,035 g, 0,090 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 224,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClFN<sub>3</sub> 224,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,86 min.

15

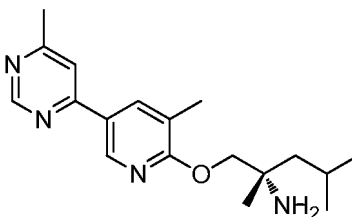


15 **Parte B. (S)-1-((3-cloro-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

Una mezcla de 4-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)-6-metilpirimidina (0,035 g, 0,157 mmol) (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,021 g, 0,157 mmol) y KO<sup>t</sup>Bu (0,470 ml 0,470 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando el lecho con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-1-((3-cloro-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,008 g, 0,024 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 335,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>O 335,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,88 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t<sub>R</sub>* = 2,32 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,07 (d, *J* = 1,20 Hz, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,40 Hz, 1H), 4,60-4,64 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,88-1,93 (m, 2H), 1,69-1,75 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,08-1,07 (m, 6H) ppm.

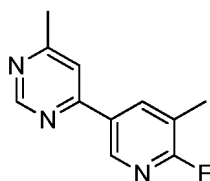
30 **Ejemplo 446**

(S)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina



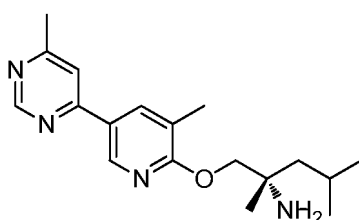
35





Parte A. 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-metilpirimidina

- 5 A una solución de ácido 2-fluoro-3-metilpiridin-5-borónico (0,048 g, 0,311 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), 4-cloro-6-metilpirimidina (0,04 g, 0,311 mmol) se le añadieron aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,025 g, 0,031 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,304 g, 0,933 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando el lecho con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-
- 10 metilpirimidina (0,04 g, 0,160 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 204,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub> 204,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,30 min.

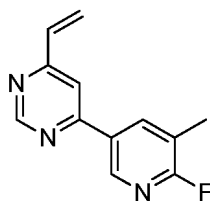
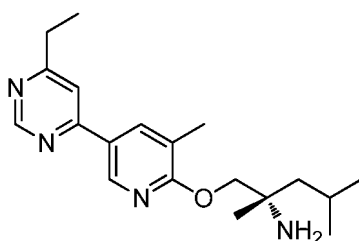


15 Parte B. (S)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina

- Una mezcla de 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-metilpirimidina (0,04 g, 0,197 mmol) KO<sup>t</sup>Bu (0,591 ml, 0,591 mmol) y (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,026 g, 0,197 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando el lecho con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por LC/MS preparativa (Método A) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-
- 20 amina (0,049 g, 0,152 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 315,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O 315,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,81 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t<sub>R</sub>* = 1,87 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,03 (d, *J* = 1,20 Hz, 1H), 8,81-8,82 (m, 1H), 8,33-8,33 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 0,80 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,88-1,93 (m, 1H), 1,77-
- 25 1,82 (m, 1H), 1,63-1,68 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,03-1,08 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 447

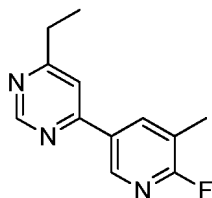
- 30 (S)-1-((5-(6-etilpirimidin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



35 Parte A. 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-vinilpirimidina

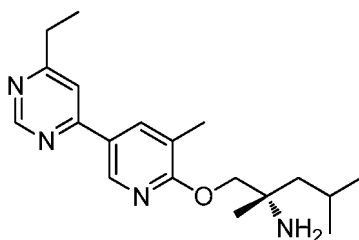
- Una mezcla de 4-cloro-6-vinilpirimidina (preparada a partir de 4,6-dicloropirimidina usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 315, Parte B) (0,03 g, 0,213 mmol), 2-fluoro-3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina
- 40 (0,051 g, 0,213 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,017 g, 0,021 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,209 g, 0,640 mmol) en

1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando el lecho con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-vinilpirimidina (0,05 g, 0,151 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento. LCMS (ESI)  $m/e$  216,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub> 216,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1):  $t_R$  = 2,38 min.



#### 10 Parte B. 4-etil-6-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirimidina

A una solución de 4-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-6-vinilpirimidina (0,05 g, 0,232 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se le añadió paladio sobre carbono (0,025 g, 0,023 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche en 1 atm de gas hidrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando el lecho con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-etil-6-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirimidina (0,04 g, 0,121 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento. LCMS (ESI)  $m/e$  218,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>3</sub> 218,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 1,83 min.



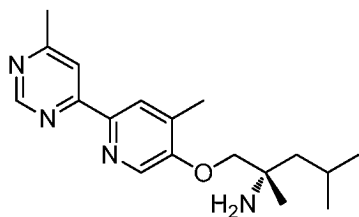
20

#### Parte C. (S)-1-((5-(6-etilpirimidin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

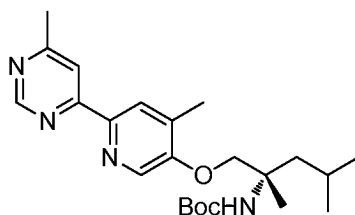
Una mezcla de 4-etil-6-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirimidina (0,04 g, 0,184 mmol), (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,024 g, 0,184 mmol) y KO<sup>t</sup>Bu (0,552 ml, 0,552 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), lavando el lecho con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por LC/MS preparativa (Método A) para proporcionar (S)-1-((5-(6-etilpirimidin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,008 g, 0,022 mmol, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI)  $m/e$  329,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O 329,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E):  $t_R$  = 1,11 min; Tiempo de retención de LCMS (método F):  $t_R$  = 1,38 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9,05 (d,  $J$  = 1,20 Hz, 1H), 8,81-8,82 (m, 1H), 8,33-8,34 (m, 1H), 7,88 (d,  $J$  = 1,20 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,87 (c,  $J$  = 22,80 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 0,99-1,08 (m, 6H)ppm.

#### 35 Ejemplo 450

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



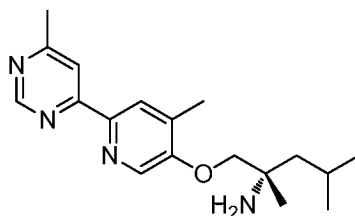
40



**Parte A. (2,4-dimetil-1-((4-metil-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

- 5 A 4-cloro-6-metilpirimidina (0,1 g, 0,778 mmol), (1-((6-cloro-4-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado de manera similar a la descrita en el Ejemplo 226) (0,278 g, 0,778 mmol) y hexametildiestaño (0,242 ml, 1,167 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> 4 (0,090 g, 0,078 mmol) y la mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 90 min. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar (2,4-dimetil-1-((4-metil-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,1 g, 0,190 mmol, 25 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 415,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 415,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G): *t<sub>R</sub>* = 3,83 min.

15



**Parte B. (S)-2,4-dimetil-1-((4-metil-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina**

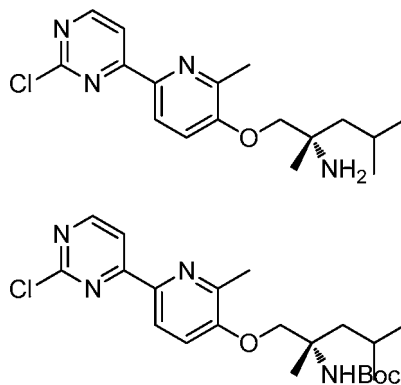
- 20 Una solución de (2,4-dimetil-1-((4-metil-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,08 g, 0,193 mmol) en metanol (2 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,482 ml, 1,930 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método C) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-((4-metil-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina (0,039 g, 0,120 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 315,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O 315,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,21 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 0,92 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 9,05 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 4,25 (d, *J*=10,54 Hz, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 1,81 - 1,91 (m, 2 H), 1,64 - 1,76 (m, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,05 (m, 6 H) ppm.

30

**Ejemplo 451**

**(S)-1-((6-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

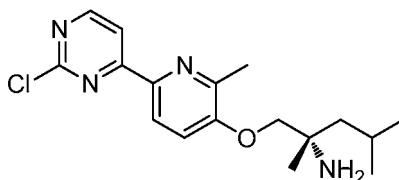
35



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

Una solución de 2,4-dicloropirimidina (0,1 g, 0,671 mmol), (1-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-

il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (preparado de manera similar a la descrita para 343) (0,301 g, 0,671 mmol) y hexametildiestañ (0,139 ml, 0,671 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,039 g, 0,034 mmol) y la mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 90 min. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar 1-((6-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,02 g, 0,043 mmol, 7 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 435,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 435,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G): *t<sub>R</sub>* = 4,07 min.

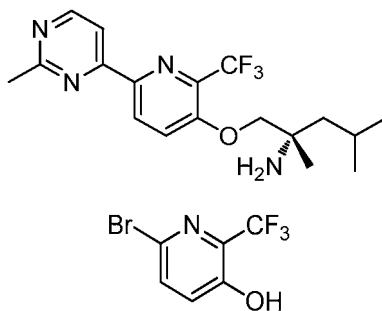


**Parte B. (*S*)-1-((6-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

Una solución de 1-((6-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,02 g, 0,046 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió TFA (3,54 µl, 0,046 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después la mezcla se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (*S*)-1-((6-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,008 g, 0,022 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 335,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>O, 335,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,53 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 1,19 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,71 - 8,77 (m, 1 H), 8,31 - 8,40 (m, 2 H), 7,49 - 7,60 (m, 1 H), 4,14 - 4,30 (m, 2 H), 2,64 (s a, 3 H), 1,82 - 1,97 (m, 2 H), 1,69 - 1,81 (m, 1 H), 1,55 (s, 3 H), 1,00 - 1,15 (m, 6 H) ppm.

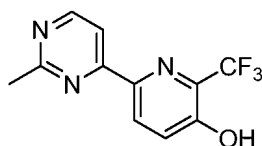
**Ejemplo 454**

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



**Parte A. 6-bromo-2-(trifluorometil)piridin-3-ol**

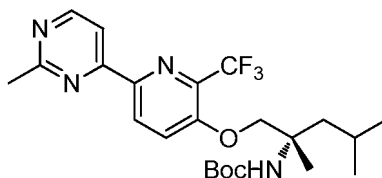
A una solución de 2-(trifluorometil)piridin-3-ol (1,0 g, 6,13 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadió NBS (1,091 g, 6,13 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (12 % acetato de etilo en éter de pet.) para proporcionar 6-bromo-2-(trifluorometil)piridin-3-ol (0,5 g, 1,984 mmol, 32 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 241,8 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BrF<sub>3</sub>NO, 241,9]; Tiempo de retención de LC/MS (método NA): *t<sub>R</sub>* = 1,99 min.



**Parte B. 6-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-ol**

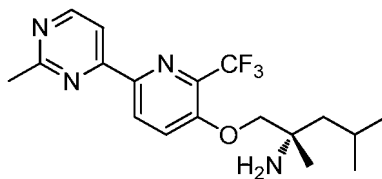
Una solución de 4-cloro-2-metilpirimidina (0,1 g, 0,778 mmol), 6-bromo-2-(trifluorometil)piridin-3-ol (0,207 g,

0,856 mmol) y hexametildiestaño (0,242 ml, 1,167 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,045 g, 0,039 mmol) y la mezcla se lavó abundantemente durante 5 min más con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 90 min. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas (Celite®), lavando con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 % en éter de pet.) para proporcionar 6-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-ol (0,06 g, 0,207 mmol, 27 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 256,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O 256,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 2,50 min.



Parte C. (2,4-dimetil-1-((6-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A una solución de 6-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-ol (0,09 g, 0,166 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron NaH (0,020 g, 0,497 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 32, Partes A-E) (0,049 g, 0,166 mmol). La solución de color pardo se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (20 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15 % acetato de etilo en éter de pet.) para proporcionar (2,4-dimetil-1-((6-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,1 g, 0,092 mmol, 55 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 469,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 469,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método G): *t<sub>R</sub>* = 1,35 min.

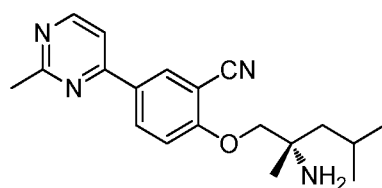


Parte D. (*S*)-2,4-dimetil-1-((6-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina

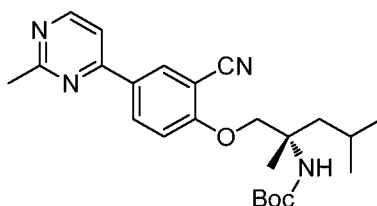
A una solución de (2,4-dimetil-1-((6-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,1 g, 0,092 mmol) en DCM (5 ml) enfriado a 0 °C se le añadió TFA (7,07 µl, 0,092 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (*S*)-2,4-dimetil-1-((6-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina (0,005 g, 0,013 mmol, 14 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 369,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O 369,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,76 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 1,16 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,75 - 8,82 (m, 2 H), 8,20 (d, *J*=5,02 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J*=9,04 Hz, 1 H), 4,12 (d, *J*=4,02 Hz, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 1,86 (s, 1 H), 1,63 (dd, *J*=16,06, 5,52 Hz, 2 H), 1,35 (s, 3 H), 1,02 (m, 6 H) ppm.

#### 40 Ejemplo 458

(*S*)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(2-metilpirimidin-4-il)benzonitrilo

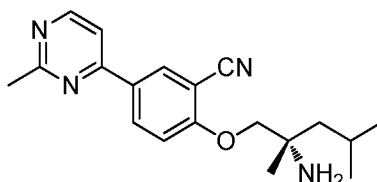


45



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

- 5 Una solución de 4-cloro-2-metilpirimidina (0,05 g, 0,389 mmol), (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como en el Ejemplo 86, Partes A y B) (0,178 g, 0,389 mmol), fosfato de potasio, tribásico (0,083 g, 0,389 mmol) y KBr (0,046 g, 0,389 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub> (dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,032 g, 0,039 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-ciano-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,07 g, 0,122 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 425,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 425,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,54 min.

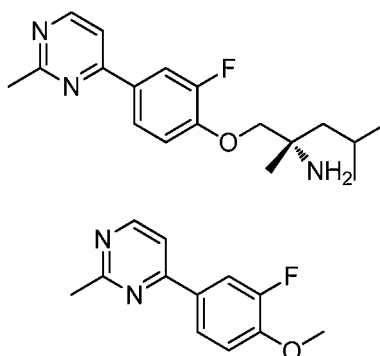


**Parte B: (S)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(2-metilpirimidin-4-il)benzonitrilo**

- A una solución de (1-(2-ciano-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (70 mg, 0,122 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,188 ml, 2,440 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método C) para proporcionar (S)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(2-metilpirimidin-4-il) benzonitrilo (48 mg, 0,108 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 325,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O 325,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,27 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 0,92 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,73 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 8,53-8,60 (m, 2H), 7,85 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 4,32-4,38 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,89-2,00 (m, 2H), 1,72-1,77 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,06-1,11 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 462**

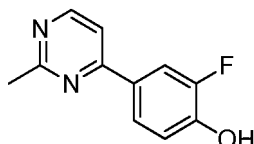
**(S)-1-(2-fluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**



**Parte A: 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metilpirimidina**

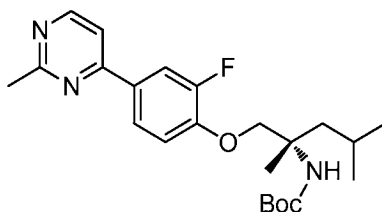
Una mezcla de 4-cloro-2-metilpirimidina (0,2 g, 1,556 mmol), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (0,264 g, 1,556 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,014 g, 3,11 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (3 ml) se purgó con gas nitrógeno durante

30 min. A la mezcla de reacción se le añadió aducto de PdCl<sub>2</sub> (dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,127 g, 0,156 mmol) y se purgó de nuevo con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml), y después la mezcla bifásica se filtró a través de celite. El celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se eliminó por separación y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en éter de pet.) para proporcionar 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metilpirimidina (0,128 g, 0,587 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 219,1 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>2</sub>O 219,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 0,69 min.



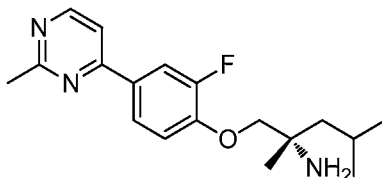
**Parte B: 2-fluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il) fenol**

A 4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-metilpirimidina (0,128 g, 0,587 mmol) a 0 °C se le añadió HBr en AcOH (34%) (5 ml, 92 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, después se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo de color pardo se recogió en acetato de etilo (5 ml) y éter de pet. (10 ml), se filtró, y se secó para proporcionar 2-fluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenol (0,11 g, 0,269 mmol, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 205,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>2</sub>O 205,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t<sub>R</sub>* = 1,59 min.



**Parte C: (1-(2-fluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

A una solución agitada de 2-fluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenol (0,11 g, 0,269 mmol) en DMF (5 ml) enfriada a 0 °C se le añadió en porciones K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,112 g, 0,808 mmol) a la mezcla de reacción seguido de adición lenta de 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 32, Partes A-E) (0,095 g, 0,323 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a TA y se agitó a 88 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2x20 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida para proporcionar (1-(2-fluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (rendimiento en bruto) (0,08 g, 0,088 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 418,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 418,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,66 min.



**Parte D: (S)-1-(3-fluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

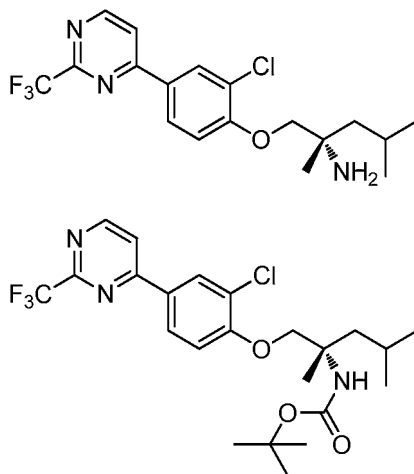
Una solución agitada de (1-(2-fluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,08 g, 0,192 mmol) en DCM (2 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió TFA (0,295 ml, 3,83 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método A) para proporcionar (S)-1-(3-fluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (39,9 mg, 0,129 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 318,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O 318,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,27 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4): δ 8,64 (d, *J* =

5,60 Hz, 1H), 7,99-8,05 (m, 2H), 7,74 (d,  $J = 5,60$  Hz, 1H), 7,30 (t,  $J = 17,20$  Hz, 1H), 4,08-4,17 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,74-1,87 (m, 2H), 1,61-1,64 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,00-1,05 (m, 6H) ppm.

### Ejemplo 465

5

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

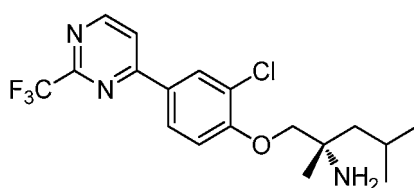


10

Parte A: (1-(2-Cloro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (0,05 g, 0,274 mmol), (1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 285, Parte A) (0,128 g, 0,274 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,179 g, 0,548 mmol) se recogieron en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 30 min y se añadió aducto de  $\text{PdCl}_2$  (dppf)- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,022 g, 0,027 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con gas nitrógeno durante 10 min más y se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de celite. El celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-cloro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,07 g, 0,143 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI)  $m/e$  489,2  $[(M+2H)^+$ , calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$  489,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C):  $t_R = 2,65$  min.

25



30

Parte B: (S)-1-(2-cloro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A una solución de (1-(2-cloro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,08 g, 0,164 mmol) en diclorometano (2 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se le añadió TFA (0,253 ml, 3,28 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (S)-1-(2-cloro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (46,5 mg, 0,12 mmol, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  388,0  $[(M+H)^+$ , calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$  388,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método H):  $t_R = 1,93$  min; Tiempo de retención de LC/MS (método I):  $t_R = 1,45$  min.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,06 (d,  $J = 4,00$  Hz, 1H), 8,36-8,41 (m, 2H), 8,25-8,27 (m, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,80$  Hz, 1H), 3,88-3,91 (m, 2H), 1,79-1,82 (m, 1H), 1,40-1,46 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,91-0,94 (m, 6H) ppm.

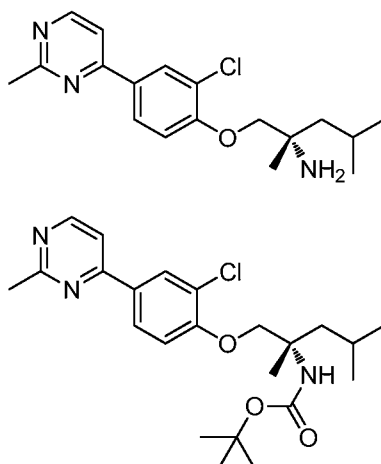
40

### Ejemplo 469

45

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

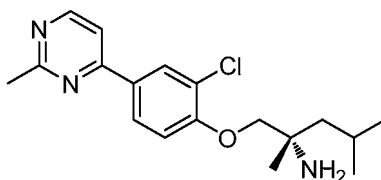




5 **Parte A: (1-(2-cloro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una mezcla de 4-cloro-2-metil pirimidina (0,03 g, 0,233 mmol), (1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 285, Parte A) (0,120 g, 0,257 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,228 g, 0,700 mmol) y KBr (0,028 g, 0,233 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió un aducto de PdCl<sub>2</sub> (dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,019 g, 0,023 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó de nuevo con gas nitrógeno durante 10 min más. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y la mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (25 ml). La capa de acetato de etilo se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida, lo que proporcionó el producto en bruto (1-(2-cloro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (rendimiento en bruto) (0,06 g, 0,138 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 434,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 434,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 2,34 min.

20

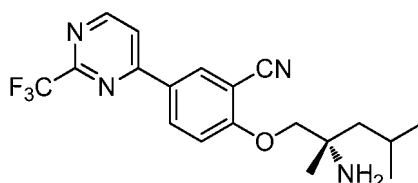


**Parte B: (S)-1-(2-cloro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

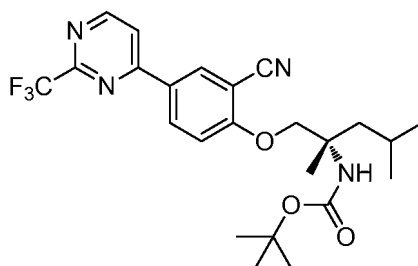
A una solución de (1-(2-cloro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,08 g, 0,184 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,284 ml, 3,69 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A), lo que proporcionó (S)-1-(2-cloro-4-(2-metilpirimidin-4-il) fenoxi)-2, 4-dimetilpentan-2-amina (22,5, 0,067 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 334,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O 334,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,48 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 1,10 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,68 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,15-8,18 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 4,20-4,27 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,88-1,97 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,03-1,09 (m, 6H) ppm.

35 **Ejemplo 474**

(S)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)benzonitrilo

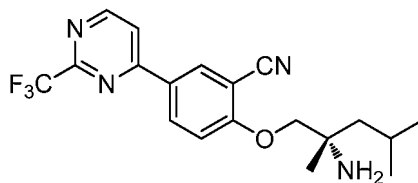


40



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

- 5 Una mezcla de 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina (0,025 g, 0,137 mmol), (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como en el Ejemplo 86, Partes A y B) (0,063 g, 0,137 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,089 g, 0,274 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,011 g, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con gas nitrógeno durante 10 min y se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de
- 10 reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de celite. El celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-ciano-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,042 g, 0,088 mmol, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 479,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 479,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t<sub>R</sub>* = 1,19 min.



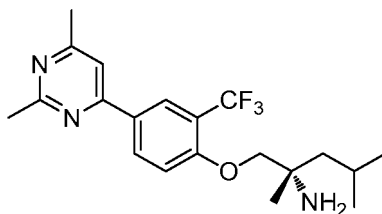
**Parte B:** (S)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)benzonitrilo

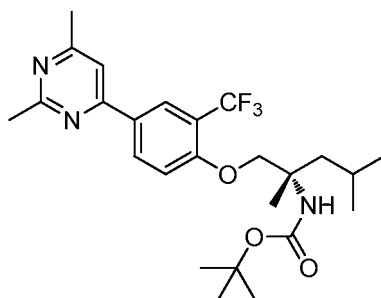
- A una solución de (1-(2-ciano-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,035 g, 0,073 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,113 ml, 1,463 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h a temperatura ambiente, después
- 25 se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método C) para proporcionar (S)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)benzonitrilo (9 mg, 0,023 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 379,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O 379,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,74 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 1,33 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,98 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 8,58-8,61 (m, 2H), 8,20 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 4,18-4,23 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 2H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,04-1,06 (m, 6H) ppm.
- 30

**Ejemplo 479**

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

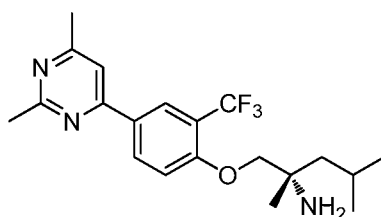
35





**Parte A:** (1-(4-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 5 Una solución de 4-cloro-2,6-dimetilpirimidina (0,03 g, 0,210 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 215, Partes A y B) (0,116 g, 0,231 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,206 g, 0,631 mmol) y KBr (0,025 g, 0,210 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub> (dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,017 g, 0,021 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,04 g, 0,083 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 482,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 482,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,97 min.

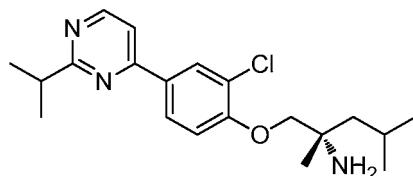


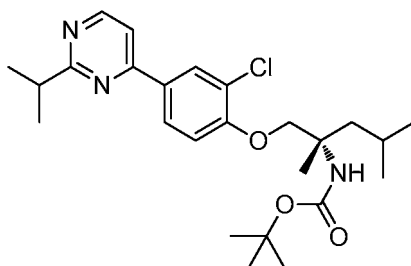
**Parte B:** (S)-1-(4-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- A una solución de (1-(4-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (40 mg, 0,083 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,128 ml, 1,661 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método B) para proporcionar (S)-1-(4-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil) fenoxi)-2, 4-dimetilpentan-2-amina (43 mg, 0,075 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 382,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O 382,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,82 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 1,07 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,49-8,55 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 4,27-4,35 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,87-1,93 (m, 2H), 1,72-1,77 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,02-1,09 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 480**

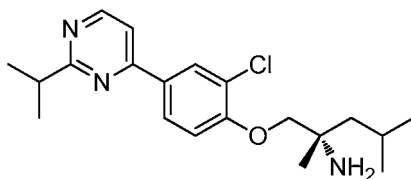
(S)-1-(2-cloro-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina





**Parte A: (1-(2-cloro-4-(2-isopropilpirimidin-4-il) fenoxi)-2, 4-dimetilpentan-2-il) carbamato de (S)-terc-butilo**

- 5 Una solución de 4-cloro-2-isopropilpirimidina (0,025 g, 0,160 mmol), (1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 285, Parte A) (0,075 g, 0,160 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,104 g, 0,319 mmol) y KBr (0,019 g, 0,160 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub> (dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,013 g, 0,016 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-cloro-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (40 mg, 0,087 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. El sólido se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 462,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 462,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 3,39 min.

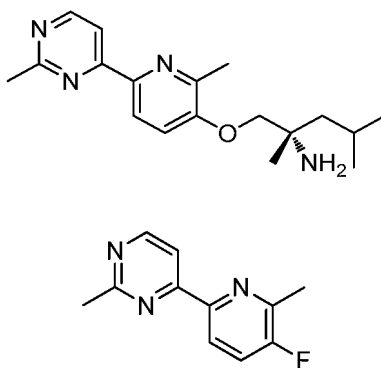


**Parte B: (S)-1-(2-cloro-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il amina**

- Una solución de (1-(2-cloro-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,044 g, 0,095 mmol) en DCM (2 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (0,147 ml, 1,905 mmol) y se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método B) para proporcionar (S)-1-(2-cloro-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il amina (6 mg, 0,011 mmol, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 362,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>3</sub>O 362,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 2,73 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 1,93 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,69 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 8,31-8,34 (m, 1H), 8,18-8,21 (m, 1H), 7,77 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 4,19-4,27 (m, 2H), 3,23-3,30 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,69-1,74 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,34-1,41 (m, 6H), 1,01-1,08 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 484**

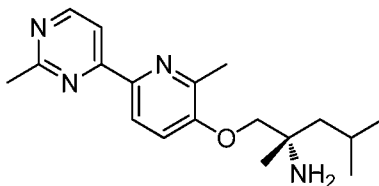
- (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-iloxi)pentan-2-il amina**



**Parte A: 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpirimidina**

40

Una solución de 4-cloro-2-metilpirimidina (100 mg, 0,778 mmol), 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (148 mg, 0,778 mmol) y 1,1,1,2,2,2-hexametildestannano (255 mg, 0,778 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (90 mg, 0,078 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpirimidina en bruto en forma de un sólido de color pardo. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en éter de pet.) para proporcionar la 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpirimidina (50 mg, 0,246 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 204,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub> 204,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,12 min.

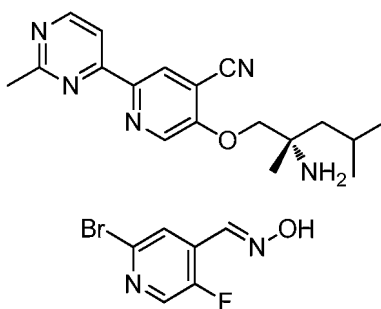


15 **Parte B: (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-iloxi)pentan-2-amina**

Una solución de (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (19,37 mg, 0,148 mmol) en THF (4 ml) se enfrió a 0 °C. KOtBu (0,443 ml, 0,443 mmol) se añadió seguido de adición lenta de (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (19,37 mg, 0,148 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0 °C y después se dejó en agitación a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se eliminó por separación, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método C) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-iloxi)pentan-2-amina (19 mg, 0,057 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 315,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O 315,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,24 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 0,83 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,73 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 4,16-4,26 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,84-1,93 (m, 2H), 1,69-1,75 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,01-1,08 (m, 6H) ppm.

30 **Ejemplo 487**

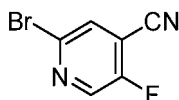
(S)-5-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-2-(2-metilpirimidin-4-il)isonicotinonitrilo



35

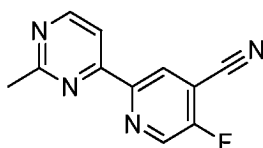
**Parte A: 2-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído oxima**

Se disolvieron 2-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído (2 g, 9,80 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,022 g, 14,71 mmol) en metanol (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener 2-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído oxima (1,8 g, 8,22 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó más adelante sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 219,0 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BrFN<sub>2</sub>O 219,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t<sub>R</sub>* = 1,63 min.



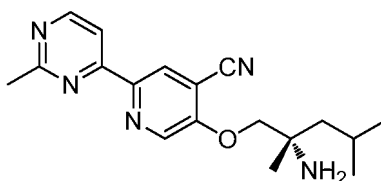
**Parte B: 2-bromo-5-fluoroisonicotinonitrilo**

Se recogió 2-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído oxima (1 g, 4,57 mmol) en cloroformo (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota POCl<sub>3</sub> (2,128 ml, 22,83 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. El residuo se diluyó con hielo-agua, se basificó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para proporcionar 2-bromo-5-fluoroisonicotinonitrilo (0,8 g, 3,98 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8,81 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 8,41-8,43 (m, 1H) ppm.



**Parte C: 5-fluoro-2-(2-metilpirimidin-4-il) isonicotinonitrilo**

Una solución de 4-cloro-2-metilpiridina (100 mg, 0,778 mmol), 2-bromo-5-fluoroisonicotinonitrilo (156 mg, 0,778 mmol) y 1,1,1,2,2,2-hexametildestannano (255 mg, 0,778 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (90 mg, 0,078 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido de color pardo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en éter de pet.) para proporcionar 5-fluoro-2-(2-metilpirimidin-4-il) isonicotinonitrilo (40 mg, 0,187 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 215,2 [(M+H)<sup>+</sup>], calc. para C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>4</sub> 215,2; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 1,76 min.

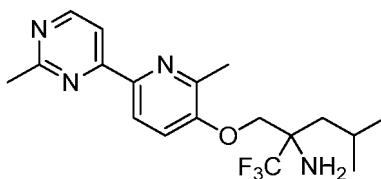


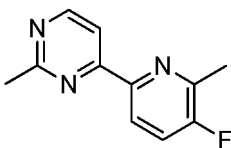
**Parte D: (S)-5-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-2-(2-metilpirimidin-4-il) isonicotinonitrilo**

Una solución de (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (15,31 mg, 0,117 mmol) en DMF (4 ml) se enfrió a 0 °C. 5-fluoro-2-(2-metilpirimidin-4-il)isonicotinonitrilo (25 mg, 0,117 mmol) se añadió a la mezcla de reacción seguido de la adición en porciones de NaH (8,40 mg, 0,350 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C y después a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se eliminó por separación, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método B) para proporcionar (S)-5-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-2-(2-metilpirimidin-4-il)isonicotinonitrilo (4 mg, 9,10 umol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 326,2 [(M+H)<sup>+</sup>], calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O 326,2; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 2,40 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 2,01 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>): δ 8,68 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 0,40 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 0,40 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 3,57-3,81 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,79-1,90 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 0,98-1,02 (m, 6H) ppm.

**Ejemplo 491**

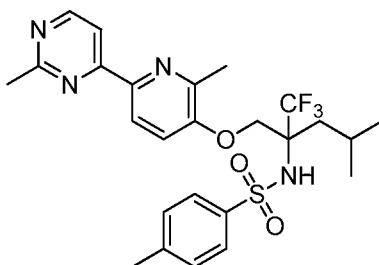
1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-amina





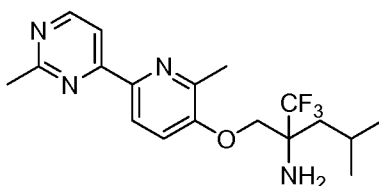
**Parte A: 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpirimidina**

- 5 Una solución de 4-cloro-2-metilpirimidina (100 mg, 0,778 mmol), 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (148 mg, 0,778 mmol) y 1,1,1,2,2,2-hexametildestannano (255 mg, 0,778 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 20 min. Se añadió Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (90 mg, 0,078 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno de nuevo durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml).
- 10 La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (25 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en éter de pet.) para proporcionar 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpirimidina (42 mg, 0,207 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 204,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>3</sub> 204,1];
- 15 Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,41 min.



**Parte B: 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-il)benzenosulfonamida**

- 20 Una solución de 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-2-(hidroximetil)-4-metilpentan-2-il) benzenosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 273) (66,8 mg, 0,197 mmol) en DMF (4 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (14,17 mg, 0,591 mmol) a la mezcla de reacción seguido de adición lenta de 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpirimidina
- 25 (40 mg, 0,197 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C y después a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa de acetato de etilo se eliminó por separación, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-il)benzenosulfonamida (60 mg, 0,115 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ESI) *m/e* 523,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S 523,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método A1): *t<sub>R</sub>* = 2,20 min.



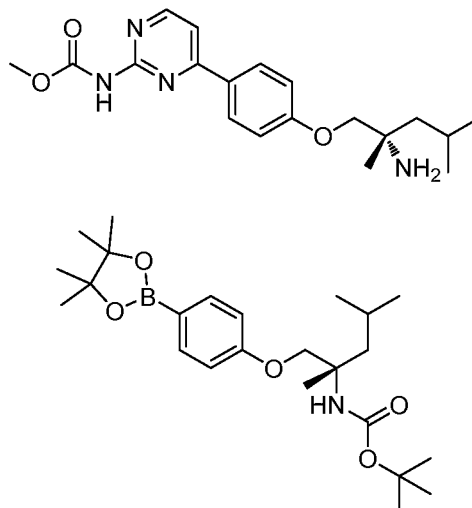
**Parte C: 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-amina**

- Se enfrió 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-il)benzenosulfonamida (88 mg, 0,168 mmol) a 0 °C y se añadió gota a gota ácido sulfúrico (4 ml, 0,168 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa saturada
- 40 fría de bicarbonato sódico (pH ~8-9). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-amina, TFA (11 mg, 0,027 mmol, 16 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 369,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O 369,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t<sub>R</sub>* = 1,97 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t<sub>R</sub>* = 1,19 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>): δ 8,69 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 4,26-4,29 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,88-2,03 (m, 2H), 1,73-1,78 (m, 1H), 1,00-1,08 (m, 6H) ppm.
- 45

**Ejemplo 505**

(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo

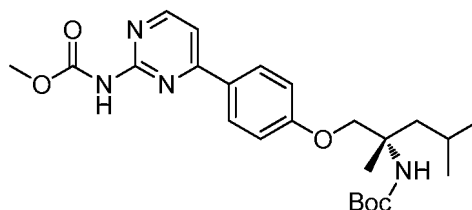
5

**10 Parte A: (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una suspensión de (1-(4-bromofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (2,0 g, 3,47 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,321 g, 5,20 mmol), acetato potásico (1,021 g, 10,41 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,283 g, 0,347 mmol) a la mezcla de reacción en una atmósfera de argón y se calentó a 80 °C (baño de aceite de silicio) durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo oleoso se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (del 0 al 15 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (1,49 g, 3,44 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,59 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,10 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 3,89 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 2H), 1,49 - 1,40 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,27 (s, 9H), 1,24 (s, 3H), 1,17 (s, 6H), 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 6H), 0,89 (d, *J*=6,4 Hz, 6H).

20

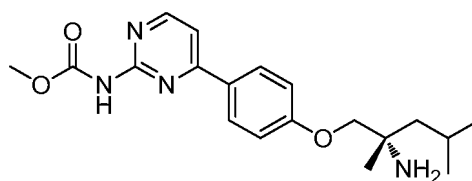
25

**30 Parte B: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo**

Una mezcla de (4-cloropirimidin-2-il)carbamato de metilo (30 mg, 0,160 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (69,3 mg, 0,160 mmol), carbonato de cesio (156 mg, 0,480 mmol) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,53 mg, 8,00 μmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (40 mg, 0,087 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 459,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, 459,3]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t*<sub>R</sub> = 1,21 min.

35





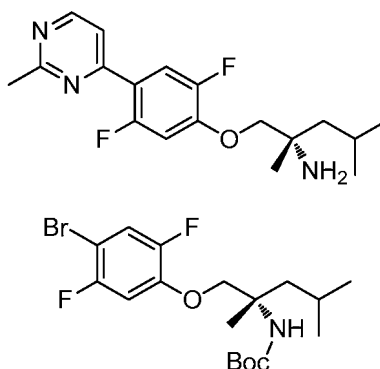
**Parte B: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo**

- 5 A una solución de (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (40 mg, 0,087 mmol) en MeOH a temperatura ambiente se le añadió HCl en 1,4-dioxano (436  $\mu$ l, 1,745 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (Método A) para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-
- 10 dimetilpentil)oxi)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo (16 mg, 0,044 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  359,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ , 359,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método E):  $t_R$  = 0,87 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ ):  $\delta$  8,42 (d,  $J$  = 5,60 Hz, 1H), 8,08 (d,  $J$  = 8,80 Hz, 2H), 7,44 (d,  $J$  = 5,20 Hz, 1H), 7,00 (d,  $J$  = 8,80 Hz, 2H), 3,77-3,84 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,43-1,50 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,87-0,91 (m, 6H)
- 15 ppm.

**Ejemplo 506**

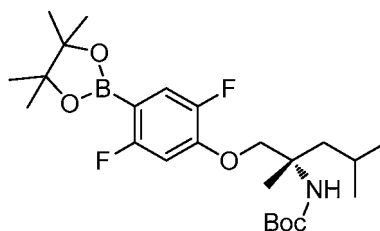
**(S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

20



25 **Parte A: (1-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

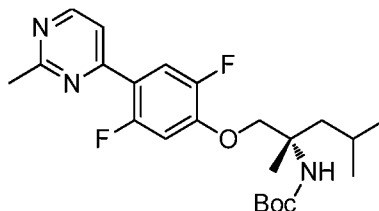
- A una solución agitada de 4-bromo-2,5-difluorofenol (1,425 g, 6,82 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (6,66 g, 20,45 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. Se añadió 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el Ejemplo 32, Partes A-E) (2 g, 6,82 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (50 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5 % en hexanos) para proporcionar (1-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (2 g, 3,79 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,27 - 7,23 (m, 1H), 6,88 - 6,81 (m, 1H), 4,60 - 4,52 (m, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 1H), 4,04 - 3,98 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 1H), 1,42 - 1,39 (m, 12H), 0,99 (dd,  $J$ =2,3, 6,4 Hz, 6H) ppm.
- 30
- 35



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

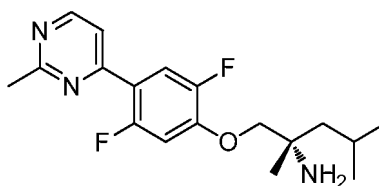
A una solución agitada de (1-(4-bromo-2,5-difluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

(300 mg, 0,710 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio 1 M en THF (0,852 ml, 0,852 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y después se añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (145 mg, 0,781 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y después a TA durante 3 h. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (200 mg, 0,426 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. El producto en bruto obtenido se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Parte C: (1-(2,5-difluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

Una mezcla de 4-cloro-2-metilpirimidina (25 mg, 0,194 mmol), (1-(2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (91 mg, 0,194 mmol) y carbonato de cesio (190 mg, 0,583 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml)-agua (0,1 ml) se le añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,94 mg, 9,72 μmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2,5-difluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (50 mg, 0,100 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 436,3 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 436,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t<sub>R</sub>* = 1,29 min.

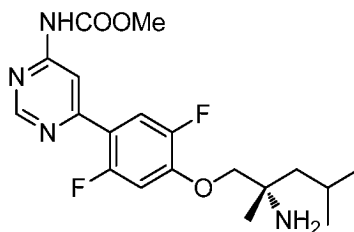


Parte D: (S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A una solución de (1-(2,5-difluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (50 mg, 0,100 mmol) en MeOH (1 ml) a TA se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,250 ml, 0,999 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método C) para proporcionar (S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (15 mg, 0,044 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 336,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O, 336,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 2,17 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,70 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,68 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 8,02-8,06 (m, 1H), 7,73-7,90 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 4,04-4,12 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,82-1,87 (m, 1H), 1,69-1,74 (m, 1H), 1,58-1,63 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,03-1,04 (m, 6H) ppm.

#### 40 Ejemplo 507

(6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,5-difluorofenil)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo

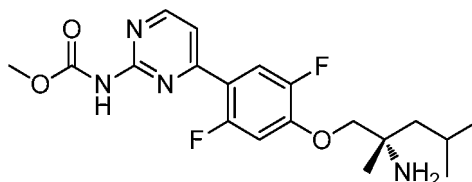


Se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 304 usando (6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,5-

difluorofenil)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo (35 mg, 0,071 mmol) para dar (6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,5-difluorofenil)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo (13 mg, 0,033 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  395,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 395,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 2,11 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,82 (s, 1H), 8,48-8,49 (m, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 3,98-4,04 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,85-1,88 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,01-1,05 (m, 6H) ppm.

### Ejemplo 508

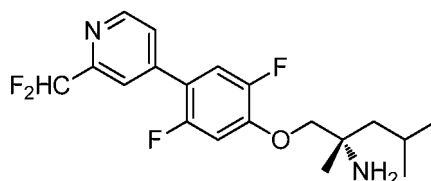
10 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,5-difluorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo



15 Se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 304 usando (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,5-difluorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de Boc-(S)-metilo (40 mg, 0,081 mmol) para dar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,5-difluorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo (8 mg, 0,020 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  395,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 395,4]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 2,00 min. Tiempo de retención de LC/MS (Método E):  $t_R$  = 1,70 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,59 (d,  $J$  = 5,20 Hz, 1H), 8,09-8,14 (m, 1H), 7,57-7,58 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,81-1,86 (m, 1H), 1,63-1,68 (m, 1H), 1,54-1,59 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,00-1,03 (m, 6H) ppm.

### Ejemplo 510

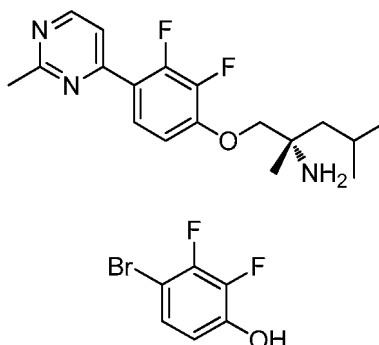
25 (S)-1-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-2,5-difluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



30 Se preparó de manera similar a la descrita en el Ejemplo 506 usando (1-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-2,5-difluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (20 mg, 0,043 mmol) para dar (S)-1-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-2,5-difluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (4 mg, 10,48 μmol, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI)  $m/e$  371,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O, 371,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D):  $t_R$  = 2,46 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E):  $t_R$  = 2,11 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,68-8,93 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (t,  $J$  = 5,20 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,64-6,91 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 1H), 1,50-1,63 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 0,99-1,02 (m, 6H) ppm.

### Ejemplo 511

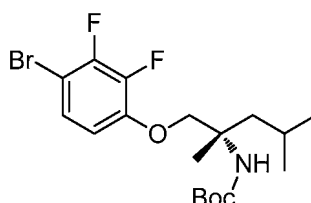
40 (S)-1-(2,3-difluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



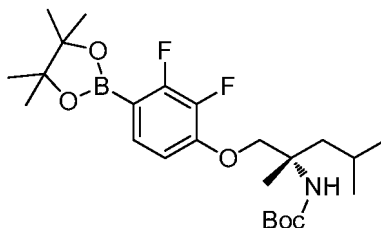
45

## Parte A: 4-bromo-2,3-difluorofenol

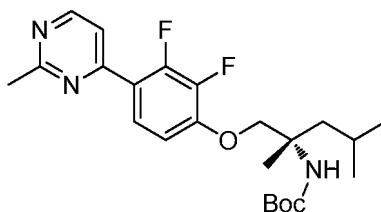
A una solución agitada de 1-bromo-2,3-difluoro-4-metoxibenceno (3 g, 13,45 mmol) en DCM (30 ml) a -20 °C se le añadió gota a gota  $\text{BBr}_3$  1 M en DCM (26,9 ml, 26,9 mmol) durante 10 min. El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La mezcla se diluyó con DCM (150 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-bromo-2,3-difluorofenol (2 g, 9,47 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un aceite de color rojo oscuro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d):  $\delta$  7,15-7,21 (m, 1H), 6,69-6,76 (m, 1H), 5,30-5,31 (m, 1H) ppm.

Parte B: (1-(4-bromo-2,3-difluorofenoxy)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

A una solución de 4-bromo-2,3-difluorofenol (50 mg, 0,239 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (78 mg, 0,239 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. Se añadió 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-*tert*-butilo, preparado como se describe en el Ejemplo 32, Partes A-E (70,2 mg, 0,239 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida. Se añadió HCl 1,5 N (10 ml) al residuo y la solución se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-15 % en éter de pet.) para proporcionar (1-(4-bromo-2,3-difluorofenoxy)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (800 mg, 1,894 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d):  $\delta$  7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,75 - 6,67 (m, 1H), 4,57 - 4,49 (m, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 1H), 1,90 - 1,73 (m, 2H), 1,51 - 1,45 (m, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 12H), 0,97 (dd,  $J=3,0, 6,5$  Hz, 6H) ppm.

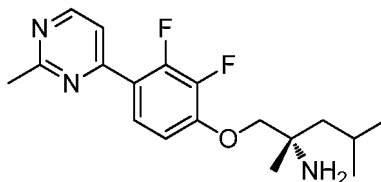
Parte C: (1-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

A una solución de (1-(4-bromo-2,3-difluorofenoxy)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (500 mg, 1,184 mmol), bis(pinacolato)diboro (361 mg, 1,421 mmol) y acetato potásico (290 mg, 2,96 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (48,3 mg, 0,059 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (160 mg, 0,341 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un semisólido incoloro. El producto en bruto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Parte D: (1-(2,3-Difluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

A una solución de 4-cloro-2-metilpirimidina (25 mg, 0,194 mmol) y (1-(2,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (91 mg, 0,194 mmol) en 1,4-dioxano (1

ml) se le añadió carbonato de cesio (190 mg, 0,583 mmol) en agua (0,1 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,94 mg, 9,72 μmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con acetato de etilo (5 ml). La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (5 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 40 % en éter de pet.) para proporcionar (1-(2,3-difluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (20 mg, 0,046 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 436,5 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 436,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C): *t<sub>R</sub>* = 2,26 min.



Parte E: (*S*)-1-(2,3-difluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina.

A una solución agitada de (1-(2,3-difluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (20 mg, 0,046 mmol) en DCM (0,5 ml) a TA se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,028 ml, 0,918 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método C) para proporcionar (*S*)-1-(2,3-difluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (13 mg, 0,038 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LCMS (ESI) *m/e* 336,2 [(M+H)<sup>+</sup>, calc. para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 336,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t<sub>R</sub>* = 2,28 min; Tiempo de retención de LC/MS (Método E): *t<sub>R</sub>* = 1,01 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>): δ 8,72 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 7,95-8,00 (m, 1H), 7,70-7,71 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 4,20-4,31 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,84-1,89 (m, 1H), 1,69-1,73 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 0,9 (m, 6H) ppm.

## DATOS BIOLÓGICOS

### Métodos

#### Ensayo de cinasa AAK1

Los ensayos se llevaron a cabo en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen final del ensayo fue de 30 μl preparado a partir de adiciones de 15 μl de enzima y sustratos (péptido fluoresceinado (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH<sub>2</sub> y ATP) y compuestos de prueba en tampón de ensayo (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, Tween-20 al 0,01 % y DTT 1,0 mM). Las reacciones se iniciaron mediante la combinación de GST-XahAAK1 expresada en bacterias con sustratos y compuestos de prueba. Se incubaron las reacciones a temperatura ambiente durante 3 horas y se terminaron añadiendo 60 μl de tampón de EDTA 35 mM a cada muestra. Las reacciones se analizaron en el dispositivo Caliper LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon mediante comparación con reacciones de control inactivadas con EDTA para inhibición al 100 % y reacciones con solo vehículo para inhibición al 0 %. La concentración final de los reactivos en los ensayos son ATP, 22 μM; (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH<sub>2</sub>, 1,5 μM; GST-Xa-hAAK1, 3,5 nM; y DMSO, 1,6 %. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración requerida que inhibe el 50 % de actividad de la cinasa (CI<sub>50</sub>). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones. Los valores de la CI<sub>50</sub> se derivaron mediante análisis por regresión no lineal. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

| Ejemplo | CI <sub>50</sub> de AAK1 (nM) |
|---------|-------------------------------|
|         |                               |
|         |                               |
|         |                               |
|         |                               |
|         |                               |
|         |                               |
|         |                               |
|         |                               |
| 263     | 950                           |
| 268     | 11                            |
| 273     | 226                           |

ES 2 765 730 T3

(continuación)

| Ejemplo | CI50 de AAK1 (nM) |
|---------|-------------------|
| 274     | 986               |
| 278     | 1,9               |
| 279     | 23                |
| 280     | 1,1               |
| 285     | 1,1               |
| 290     | 0,6               |
| 297     | 0,3               |
| 298     | 45                |
| 299     | 195               |
| 300     | 246               |
| 301     | 58                |
| 304     | 298               |
| 305     | 1,0               |
| 306     | 0,6               |
| 307     | 0,9               |
| 308     | 12                |
| 309     | 8,5               |
| 310     | 9,1               |
| 311     | 3,9               |
| 312     | 4,9               |
|         |                   |
| 313     | 2,4               |
| 314     | 1,2               |
| 315     | 1,5               |
| 316     | 8,2               |
| 317     | 103               |
| 318     | 9,7               |
| 319     | 0,5               |
| 320     | 21                |
| 323     | 0,8               |
| 324     | 4,8               |
| 325     | 1,8               |
| 326     | 42                |
| 327     | 0,80              |
| 328     | 0,40              |
| 329     | 2,4               |
| 330     | 7,3               |
| 331     | 45                |
| 337     | 886               |
| 343     | 19                |
| 344     | 26                |
| 348     | 512               |
| 349     | 70                |
| 350     | 39                |
| 352     | 1,4               |
| 354     | 321               |
| 355     | 1,1               |
| 356     | 82                |
| 359     | 865               |
| 360     | 1250              |
| 367     | 4,5               |
| 370     | 1,4               |
| 372     | 236               |
| 373     | 684               |
| 374     | 339               |

(continuación)

| Ejemplo | CI50 de AAK1 (nM) |
|---------|-------------------|
| 375     | 2,6               |
| 378     | 1,4               |
| 379     | 35                |
| 382     | 2,2               |
| 383     | 2,0               |
| 384     | 46                |
| 385     | 50                |
| 386     | 13                |
| 387     | 1008              |
| 388     | 4,7               |
| 395     | 0,7               |
| 396     | 1,6               |
| 397     | 0,7               |
| 422     | 3,5               |
| 431     | 5,4               |
| 432     | 0,7               |
| 433     | 1,8               |
| 434     | 4,7               |
| 435     | 63                |
| 436     | 6,2               |
| 437     | 2,2               |
| 438     | 6,5               |
| 439     | 128               |
| 440     | 308               |
| 441     | 15                |
| 442     | 19                |
| 443     | 46                |
| 444     | 153               |
| 445     | 62                |
| 446     | 317               |
| 447     | 304               |
| 450     | 126               |
| 451     | 2,7               |
| 454     | 2,4               |
| 458     | 1,5               |
| 462     | 21                |
| 465     | 3,6               |
| 469     | 1,5               |
| 474     | 6,6               |
| 479     | 533               |
| 480     | 18                |
| 484     | 3,2               |
| 487     | 1288              |
| 491     | 789               |
| 505     | 8,7               |
| 506     | 134               |
| 507     | 5,0               |
| 508     | 25                |
| 510     | 19                |
| 511     | 5,1               |

*Ratones Knockout AAK1*

5 Los ratones homocigotos (-/-) para la alteración del gen AAK1 se prepararon mediante dos métodos; captura génica y recombinación homóloga.

La captura génica es un método de mutagénesis de inserción aleatoria que utiliza un fragmento de ADN que codifica un gen informador o marcador seleccionable como mutágeno. Los vectores de captura génica se han diseñado para integrarse en intrones o genes de una manera que permite que la maquinaria de corte y empalme celular corte y empalme los exones codificados en vectores con los ARNm celulares. De manera habitual, los vectores de captura génica contienen secuencias de marcadores seleccionables que están precedidas por secuenciasceptoras de corte y empalme fuertes y no están precedidas por un promotor. Por lo tanto, cuando dichos vectores se integran en un gen, la maquinaria de corte y empalme celular corta y empalma los exones del gen atrapado en el extremo 5' de la secuencia del marcador seleccionable. Normalmente, dichos genes marcadores seleccionables solo pueden expresarse si el vector que codifica el gen se ha integrado en un intrón. Los eventos de captura génica resultantes se identifican posteriormente mediante la selección de células que pueden sobrevivir al cultivo selectivo.

Las células madre embrionarias (células Lex-1 de la cepa murina A129 derivada) se mutaron mediante un proceso que implica la inserción de al menos una porción de una secuencia de vector genéticamente modificada en el gen de interés, las células madre embrionarias mutadas se microinyectaron en blastocistos que posteriormente se introdujeron en huéspedes pseudopreñados femeninos y se llevaron a término utilizando métodos establecidos. Véase, por ejemplo, "Mouse Mutagenesis", 1998, Zambrowicz et al., eds., Lexicon Press, The Woodlands, TX. Los animales quiméricos resultantes se criaron posteriormente para producir descendientes capaces de la transmisión de la línea germinal de un alelo que contiene la mutación diseñada en el gen de interés.

Los ratones con alteración del gen AAK1 también se hicieron por recombinación homóloga. En este caso, el segundo exón codificante del gen AAK1 murino (véase Número de Acceso GenBank NM\_177762) se eliminó mediante métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. N.º 5.487.992, 5.627.059, y 5.789.215.

Se estudiaron ratones homocigotos (-/-) para la alteración del gen AAK1 junto con ratones heterocigotos (+/-) para la alteración del gen AAK1 y compañeros de camada de tipo silvestre (+/+). Durante este análisis, los ratones se sometieron a un tratamiento médico utilizando un conjunto integrado de procedimientos de diagnóstico médico diseñados para evaluar la función de los principales sistemas de órganos en un sujeto mamífero. Se estudiaron ratones "knockout" homocigotos (-/-) junto con sus compañeros de camada heterocigotos (+/-) y de tipo silvestre (+/+). La alteración del gen AAK1 se confirmó por análisis Southern. La expresión del homólogo murino de AAK1 se detectó mediante RT-PCR en cerebro murino; médula espinal; ojo; timo; bazo; pulmón; riñón; hígado; músculo esquelético; hueso; estómago, intestino delgado y colon; corazón; tejido adiposo; pulmón asmático; hígado LPS; sangre; corazón con banda; árbol aórtico; próstata; y glándula mamaria (virgen de 5 semanas, virgen madura, 12 DPC, 3 días postparto (lactante), 3 días después del destete (involución temprana), y 7 días después del destete (involución tardía).

Los AAK1 homocigotos (-/-) y sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+) se probaron utilizando el test de la formalina en pata para evaluar sus respuestas nociceptivas agudas y tónicas. Para estas pruebas, se utilizaron los analizadores automáticos de nocicepción (adquiridos en el laboratorio Ozaki de la Universidad de California, San Diego). Se colocó una banda de metal alrededor de la pata trasera izquierda de cada ratón 30 minutos antes de la prueba. Después del periodo de aclimatación de 30 minutos, se inyectan por vía subcutánea 20 µl de formalina al 5 % en la superficie dorsal de la pata trasera izquierda. Los ratones se alojaron individualmente en cámaras cilíndricas durante 45 minutos. Se preparó una solución de formalina al 5 % fresca diluyendo formaldehído (Formalde-fresh al 20 %, Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ) con agua destilada. Los compuestos de investigación se administraron 30 minutos antes de la inyección de formalina.

Un ordenador registró los retrocesos por minuto, retrocesos totales para la fase I (fase aguda = primeros 8 minutos), y los retrocesos totales para la fase II (fase tónica = tiempo entre los minutos 20 y 40) a través de un campo electromagnético. Véanse Yaksh TL, Ozaki G, McCumber D, Rathbun M, Svensson C, Malkmus S, Yaksh MC. An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay. J Appl Physiol., 2001; 90:2386-402. Como se muestra en la Figura 1, los datos de fase 1 y fase 2 se obtuvieron utilizando ratones homocigotos (-/-) hembra (n = 16), hembras de tipo silvestre (n = 15), ratones homocigotos (-/-) macho (n = 9) y machos de tipo silvestre (n = 18). En todos los grupos y en ambas fases, los ratones AAK1 homocigotos (-/-) mostraron un retroceso de pata registrado significativamente menor que sus compañeros de camada de tipo silvestre (+/+).



## REIVINDICACIONES

## 1. Un compuesto seleccionado de

- 5 (R)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina;  
 (S)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina;  
 5-(2-amino-4-metil-2-(trifluorometil)pentiloxi)-6-metil-2,4'-bipiridin-2'-ilcarbamato de metilo;  
 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)pentan-2-amina;  
 (S)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-amina;  
 10 (S)-1-((2-(fluorometil)-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-2'-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (S)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-4-amina;  
 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;  
 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-amina;  
 15 (S)-2,4-dimetil-1-((5-(2-metilpirimidin-4-il)-3-(oxazol-5-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina;  
 (S)-2,4-dimetil-1-((6-(2-metilpirimidin-4-il)-4-(oxazol-5-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina;  
 (5-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridazin-3-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (5-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridazin-3-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (R)-metilo;  
 20 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (S)-1-(2-cloro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(6-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;  
 25 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-isopropilo;  
 (4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (S)-4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirimidin-2-amina;  
 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-etilo;  
 30 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)benzocitrilo;  
 (S)-1-(4-(2-metoxipirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-ol;  
 (S)-1-(4-(difluorometil)-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(2-(difluorometil)pirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 35 (S)-1-((6-(fluorometil)-2'-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (4-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(difluorometil)piridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (S)-1-((2',6-bis(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-1-((2'-(difluorometil)-6-(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 2',6-bis(difluorometil)-5-((2-isobutilazetid-2-il)metoxi)-2,4'-bipiridina;  
 40 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;  
 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)benzocitrilo;  
 (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina;  
 (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina;  
 (S)-1-(2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 45 (S)-1-(2-fluoro-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-6-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirimidin-4-amina;  
 (S)-1-((2'-fluoro-4-metil-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-2,4-dimetil-1-((6-metil-2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina;  
 (S)-2,4-dimetil-1-((4-metil-2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)pentan-2-amina;  
 50 (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-1-(2-(fluorometil)-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (R)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina;  
 (S)-1-((6-(difluorometil)-2'-(fluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-1-((6-(difluorometil)-2'-(trifluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 55 (S)-2,4-dimetil-1-(5-metil-2-(piridin-4-il)tiazol-4-iloxi)pentan-2-amina;  
 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-amina;  
 (S)-1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (R)-metilo;  
 60 (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-fluoropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (R)-metilo;  
 (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-4-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-cloropirimidin-4-il)benzocitrilo;  
 (4-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 65 (S)-1-(2-cloro-4-(2-cloropirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(2-metoxipiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;

- (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-amina;  
 (S)-6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2'-metoxi-[3,4'-bipiridina]-5-carbonitrilo;  
 (S)-1-(4-(2-metoxipiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-1-((2-(fluorometil)-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 5 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-(fluorometil)piridin-2-il)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-3-metilbutanamida;  
 N-(4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-3-metilpentanamida;  
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-4-metilpentanamida;  
 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida;  
 10 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxamida;  
 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(piridin-3-ilmetil)piridin-2-amina;  
 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(furan-2-ilmetil)piridin-2-amina;  
 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)piridin-2-amina;  
 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-  
 15 ona;  
 (S)-5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metil-[2,4'-bipiridin]-2'-amina;  
 (S)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-4-amina;  
 (6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo;  
 20 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (S)-1-(2,5-difluoro-4-(6-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-metilpirimidin-4-il)benzonitrilo;  
 (6-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo;  
 (6-(6-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-metilpiridin-3-il)pirimidin-4-il)carbamato de (S)-metilo;  
 25 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-metoxipirimidin-4-il)benzonitrilo;  
 (S)-1-(4-(6-metoxipirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-cloropirimidin-4-il)benzonitrilo;  
 (S)-1-(4-(6-cloropirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-etilpirimidin-4-il)benzonitrilo;  
 30 (S)-1-(4-(6-etilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-1-((3-cloro-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina;  
 (S)-1-((5-(6-etilpirimidin-4-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-2,4-dimetil-1-((4-metil-6-(6-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina;  
 35 (S)-1-((6-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-2,4-dimetil-1-((6-(2-metilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina;  
 (S)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(2-metilpirimidin-4-il)benzonitrilo;  
 (S)-1-(2-fluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-1-(2-cloro-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 40 (S)-1-(2-cloro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)benzonitrilo;  
 (S)-1-(4-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-1-(2-cloro-4-(2-isopropilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilteno[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;  
 45 (S)-1-(2-cloro-4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-1-(4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-iloxi)pentan-2-amina;  
 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo;  
 (S)-5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)isonicotinonitrilo;  
 50 (S)-5-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-2-(2-metilpirimidin-4-il)isonicotinonitrilo;  
 (S)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina;  
 (S)-1-(2,5-difluoro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-amina;  
 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-amina;  
 55 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzonitrilo;  
 (S)-1-(4-(2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(6-cloro-2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzonitrilo;  
 (S)-1-(4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-1-(4-(6-cloro-2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 60 (S)-1-(2-fluoro-4-(2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;  
 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzonitrilo;  
 (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)fenoxi)pentan-2-amina;  
 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)fenoxi)pentan-2-amina;  
 65 (S)-1-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 (S)-1-(2-cloro-4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;

- (*R*)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina;  
 4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)fenil)pirimidin-2-il)carbamato de (*S*)-metilo;  
 (*S*)-1-(2,5-difluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;  
 5 6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,5-difluorofenil)pirimidin-4-il)carbamato de (*S*)-metilo;  
 4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2,5-difluorofenil)pirimidin-2-il)carbamato de (*S*)-metilo;  
 (*S*)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona;  
 (*S*)-1-(4-(2-(difluorometil)piridin-4-il)-2,5-difluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina; y  
 (*S*)-1-(2,3-difluoro-4-(2-metilpirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. Una composición que comprende una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o el manejo de una enfermedad o de un trastorno mediados por la actividad de AAK1, en donde la enfermedad o el trastorno se seleccionan de enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.
- 20 4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el dolor es dolor neuropático.
5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el dolor neuropático es fibromialgia o neuropatía periférica.

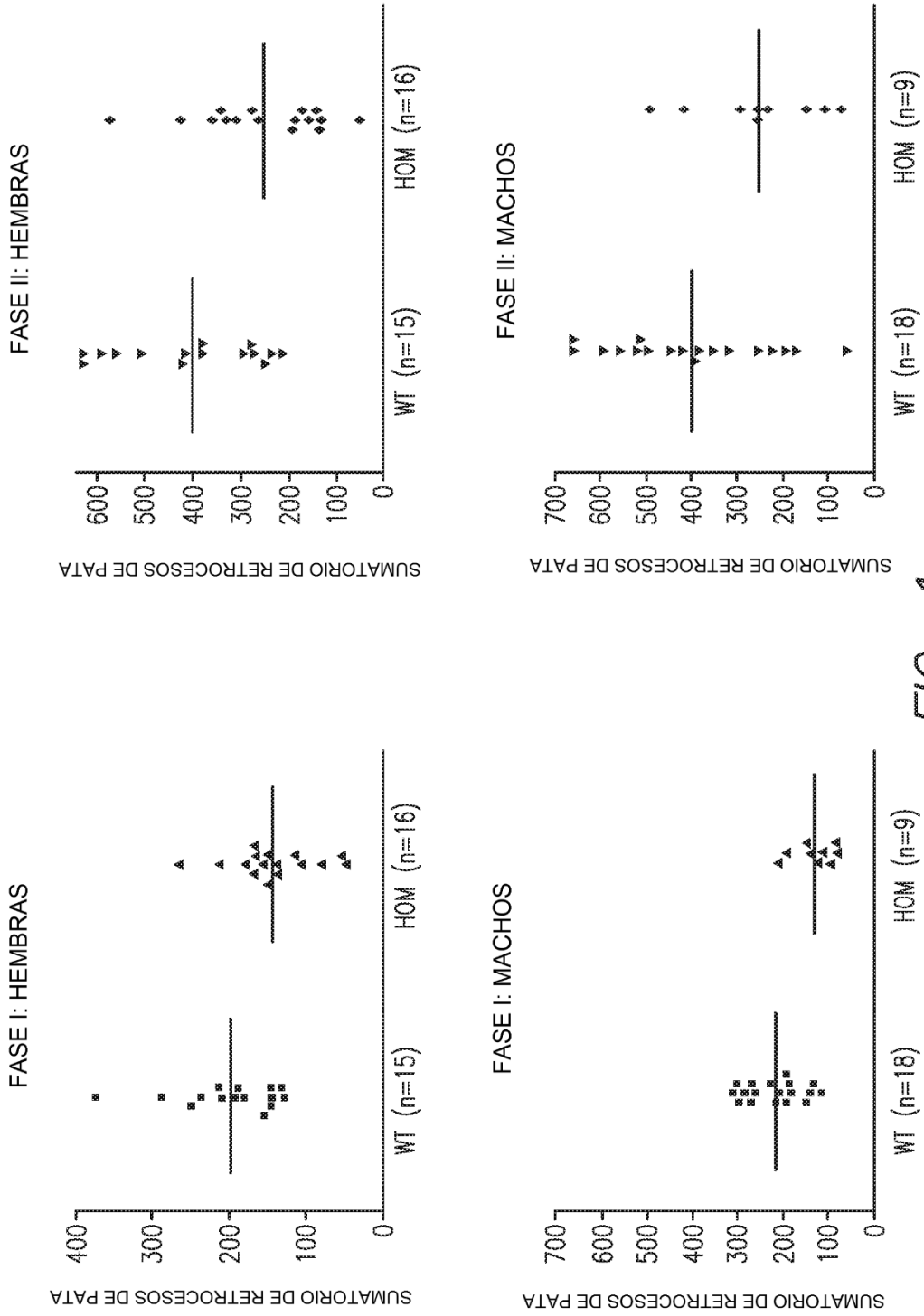


FIG. 1