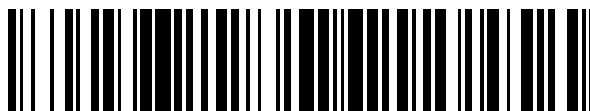


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 776**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07D 213/74	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 213/75	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 239/36	(2006.01)		
C07D 239/42	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 239/72	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2016 PCT/US2016/054464**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17059080**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2016 E 16781938 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 3356330**

54 Título: **Inhibidores de biaril cinasa**

30 Prioridad:

01.10.2015 IN 3169DE2015

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

18.06.2020

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 2 767 776 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

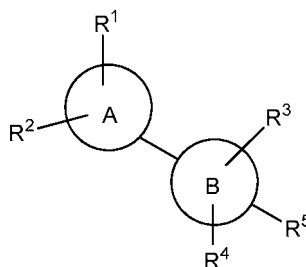
Inhibidores de biaril cinasa

- 5 La presente divulgación está dirigida en general a compuestos que pueden inhibir la cinasa asociada a adaptador 1 (AAK1), composiciones que comprenden dichos compuestos, que pueden ser útiles para inhibir AAK1.

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 está enriquecida en preparaciones sinaptosómicas y se localiza junto con estructuras endocíticas en células cultivadas. AAK1 modula la endocitosis con recubrimiento de clatrina, un proceso que es importante en el reciclaje de vesículas sinápticas y en la endocitosis mediada por receptor. AAK1 se asocia con el complejo AP2, un heterotetrámero que une la carga del receptor al recubrimiento de clatrina. La unión de la clatrina con 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 con motivos de clasificación que contienen tirosina en 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 internalización (Motely *et al.*, *Mol. Biol. Cell.* 2006, 17, 5298-5308).

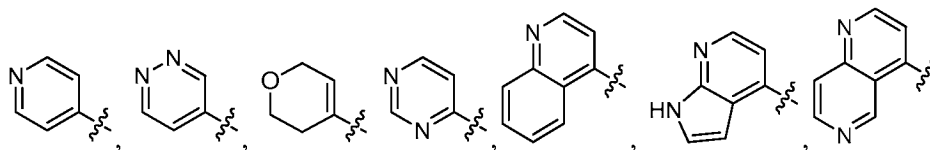
Se ha identificado AAK1 como un inhibidor de la señalización de neuregulina-1/ERbB4 en células PC₁₂. La pérdida de expresión de AAK1 mediante silenciamiento génico mediado por interferencia de ARN o tratamiento con el inhibidor de cinasa K252a (que inhibe la actividad cinasa de AAK1) da como resultado la potenciación del crecimiento 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 genes de susceptibilidad a la esquizofrenia potenciales (Buonanno, *Brain Res. Bull.* 2010, 83, 122-131). Se han asociado SNP en ambos genes con múltiples endofenotipos de esquizofrenia (Greenwood *et al.*, *Am. J. Psychiatry* 2011, 168, 930-946). Algunos modelos de ratón KO para neuregulina 1 y ErbB4 han mostrado cambios morfológicos y fenotipos conductuales relevantes para la esquizofrenia (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 con la edad de aparición de la enfermedad de Parkinson (Latourelle *et al.*, *BMC Med. Genet.* 2009, 10, 98). Estos resultados sugieren que la inhibición de la actividad de AAK1 puede tener utilidad en el tratamiento de la esquizofrenia, los déficits cognitivos en la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, el dolor neuropático, el trastorno bipolar y la enfermedad de Alzheimer. El documento WO 2015/153720 ((técnica anterior de conformidad con el Art. 54(3) EPC) desvela inhibidores de AAK1.

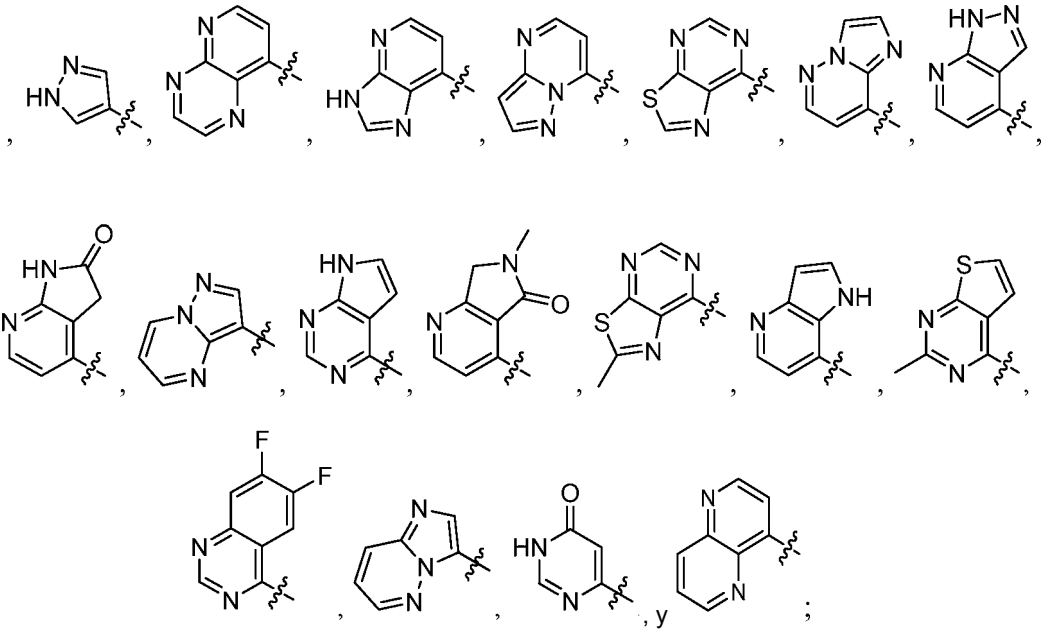
En su primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I)



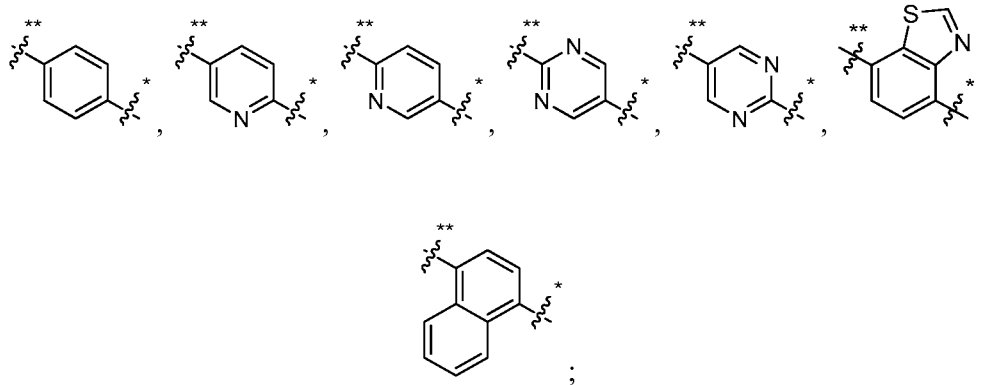
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona entre

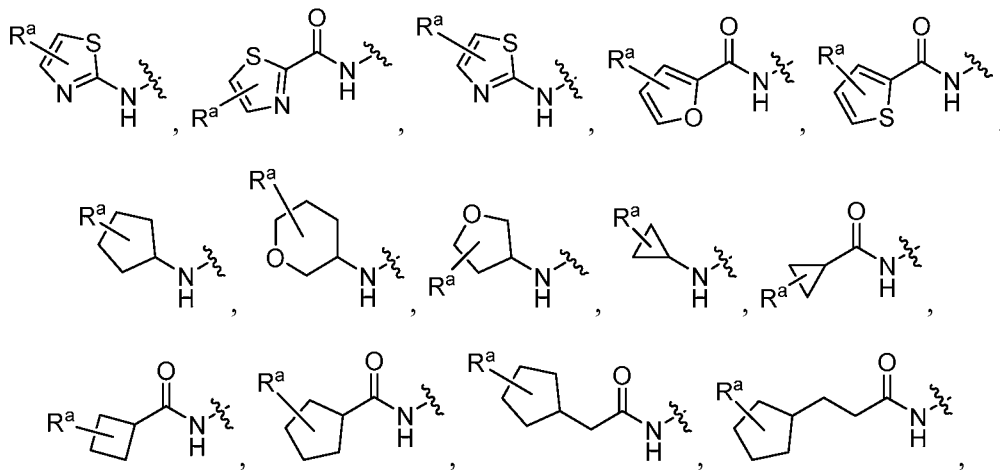




en donde "wavy" representa el punto de unión a B;
B se selecciona entre

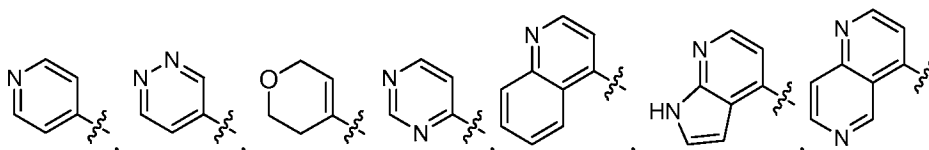


en donde "*" indica el punto de unión a R⁵ y "*" indica el punto de unión al anillo A;
R¹ se selecciona entre hidrógeno, amino, -CO₂H, ciclopropilo, difluorometilo, etilo, halo, hidroximetilo, metoxi, metoximetilo, metilo, -NHC(O)CH₃, -NHCO₂CH₃, trifluorometoxi, trifluorometilo,

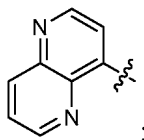


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

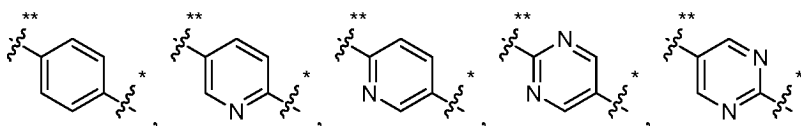
A se selecciona entre



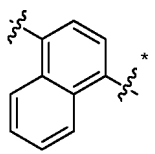
y



en donde " " representa el punto de unión a B; B se selecciona entre



y



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

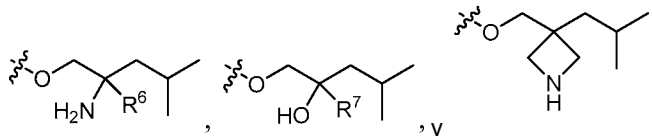
R¹ se selecciona entre hidrógeno, amino, -CO₂H, difluorometilo, etilo, halo, hidroximetilo, metoxi, metilo, -NHC(O)CH₃, -NHCO₂CH₃, trifluorometoxi y trifluorometilo;

R² se selecciona entre hidrógeno, ciano, -CH₂OH, halo y metilo;

R³ se selecciona entre hidrógeno, ciano, ciclopropilo, difluorometilo, halo, hidroximetilo, metoxi, metilo, metilsulfonilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, -CH₂N(CH₃)₂ y un anillo aromático de cinco miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

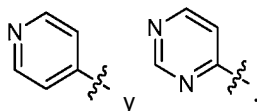
R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halo y metilo;

R⁵ se selecciona de

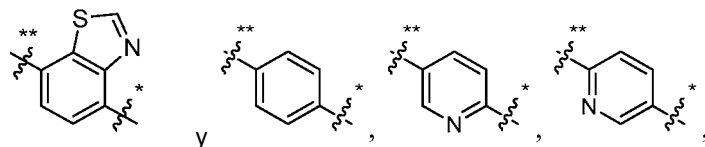


R⁶ se selecciona entre hidrógeno, etilo, fluorometilo, difluorometilo, metilo y trifluorometilo; y R⁷ es metilo.

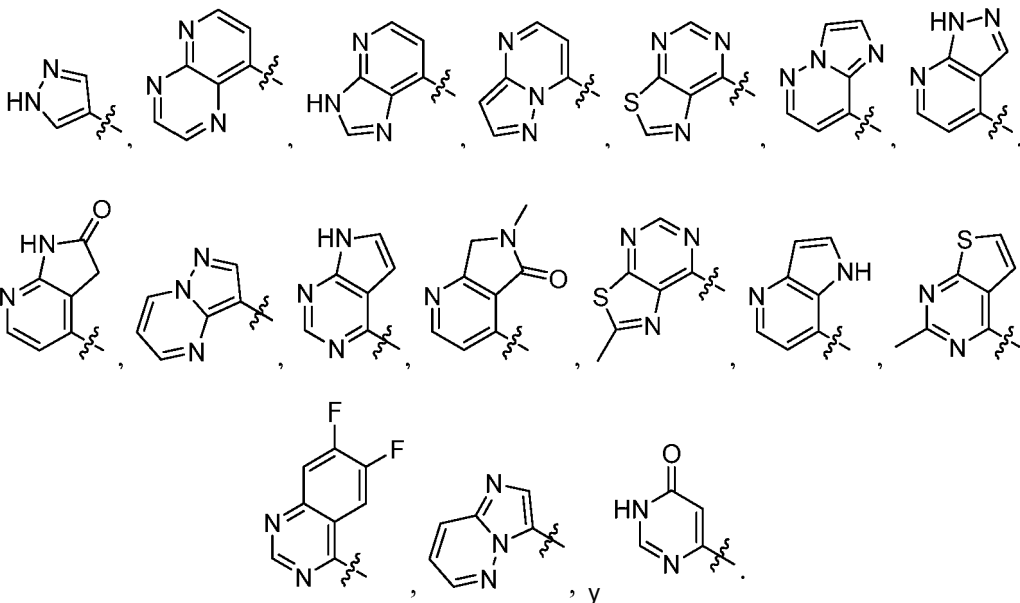
En una primera realización de un primer aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A se selecciona entre



En una segunda realización del primer aspecto, B se selecciona entre



5 En una tercera realización del primer aspecto la presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A se selecciona entre



10

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

15

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 de o el manejo de una enfermedad o un trastorno mediado por AAK1 en donde la enfermedad o trastorno se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia. En una segunda realización, el dolor es dolor neuropático. En otra realización, el dolor neuropático es fibromialgia o neuropatía periférica.

20

Pueden encontrarse otros aspectos y realizaciones adicionales en la descripción proporcionada en el presente documento.

25 Breve descripción de las figuras

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

30

Esta divulgación se basa, en parte, en el descubrimiento de que los ratones nuligénicos para AAK1 presentan una alta 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.

35

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.

40

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.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en cualquier grupo concreto se indica después de la cita del grupo. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" 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.

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

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 habilidad de inhibir la 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 materia.

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.

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

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 ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos de la divulgación marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia 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.

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas 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-naftalensulfonato, 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 clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Las sales de adición de base 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 amoniaco 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 no tóxicas 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 con 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.

5 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 con la enfermedad o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de una enfermedad o afección o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un compuesto o compuestos 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 con la enfermedad o afección. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de agente terapéutico, en solitario o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o 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, la expresión se refiere a un ingrediente en solitario. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea. Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, son como se ha descrito anteriormente. El vehículo o vehículos, diluyente o diluyentes o excipiente 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 mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso 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 por kilogramo ("mg/kg") de peso corporal al día, preferentemente de 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. Habitualmente, las composiciones farmacéuticas de esta divulgación se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día o, como alternativa, en forma de una infusión continua. Dicha administración se puede utilizar como terapia crónica o aguda. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales transportadores 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 están presentes normalmente a niveles de dosificación de entre aproximadamente el 10 al 150 % y más preferentemente entre aproximadamente el 10 y el 80 % de la dosis administrada normalmente 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.

- 5 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.
- 10 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.
- 15 Otros inmunosupresores incluyen inhibidores de inosina monofosfato deshidrogenasa, tales como micofenolato mofetilo (CellCept®) y ácido micofenólico (Myfortic®).
- 20 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.
- 25 Algunos ejemplos de AINE incluyen salicilatos (por ejemplo, aspirina, amoxiciprina, 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 arilantranílicos (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).
- 30 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 oxiconina, morfina y codeína).
- 35 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 adicionales 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, glimepirida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y glipizida), combinaciones de biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas de 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).
- 40 45 50 55 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, mediante la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intracutánea, intramuscular, intraarticular, 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 el vehículo o vehículos o los excipientes. Se prefieren la administración oral o la administración por inyección.
- 60 65 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse en forma de 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.

- 5 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. Pueden estar también presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.
- 10 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo, tal 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.
- 15 Además, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o aglomerando, añadiendo un lubricante y disgregante y prensando para formar comprimidos. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando el compuesto, triturado de forma adecuada, con un diluyente o base como se ha descrito anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante tal como 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 las etapas de granulación o aglomeración.
- 20 Se puede proporcionar un revestimiento protector transparente u opaco que consiste en 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.
- 25 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 de forma 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 polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos saporíferos tales como aceite de menta piperita o edulcorantes naturales, o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.
- 30 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.
- 35 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 fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- 40 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, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol o polietilenoóxido polilisina sustituidos con restos de palmitoílo. 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 anfipáticos o reticulados de hidrogeles.
- 45 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,
- 50
- 55
- 60
- 65

tal como se describe de manera general en *Pharmaceutical Research* 1986, 3(6), 318.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse en forma de pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

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

10 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.

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

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

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estéril 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 recipientes unidos 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.

30 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.

35 El término "paciente" incluye seres humanos y otros mamíferos.
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.
40 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.

45 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.

50 Se pretende que esta 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*.

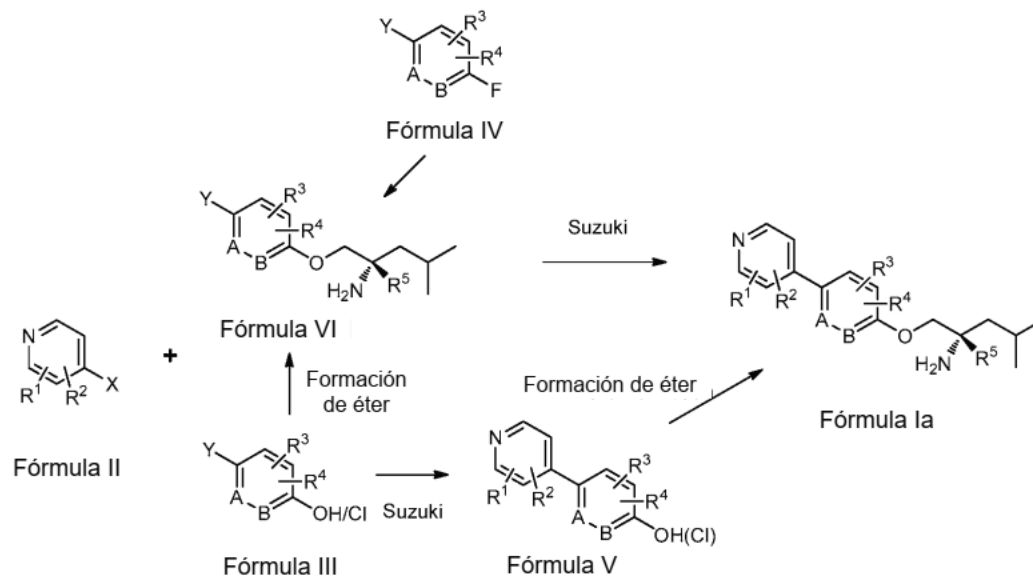
Ejemplos

55 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.

60 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 que pueden usarse son las siguientes: MeOH para metanol; min para minutos, EtOAc o ETOAC para acetato de etilo; h para horas; Ph₃P 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 trifluoroacético; NMP para *N*-metilpirrolidina; CBz o Cbz para benciloxycarbonilo; DCM para diclorometano; IPA para alcohol isopropílico; DMAP para *N,N*-

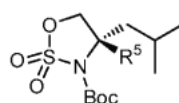
- 5 dimetilaminopiridina; BOC o Boc para *tert*-butoxicarbonilo; (BOC)₂O para dicarbonato de di-*tert*-butilo; DMF para *N,N*-dimetilformamida; OAc para acetato; Cbz para carbobenciloxi; TMS para trimetilsilano; LDA para diisopropilamida de litio; MOM-Cl para clorometil metil éter; KHMDs para hexametildisilazida potásico; KOtBu para *tert*-butóxido potásico; DAST para trifluoruro de dietilaminoazufre; BuOH para *n*-butanol; *n*-BuLi para *n*-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 tosilmétilo; TEA para trietilamina; PMB para *p*-metoxibencilo; Ac para acetilo; DDQ para 2,3-dicloro-5,6-dician-1,4-benzoquinona y AIBN para 2,2'-azoisobutironitrilo.
- 10 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 las condiciones estándar para esa reacción,
- 15 las cuales 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.
- 20 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 intermedios halógenos correspondientes (Cl/Br/I) con varias condiciones estándar de la bibliografía. La formación de éter se puede lograr mediante S_NAR 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/IV) y mediante reacción de formación de éter catalizada por Pd de Buchwald cuando un intermedio de Cl (Fórmula III/IV) está disponible. En los casos en los que R⁵ es más grande que H, se usó una forma activada del amino alcohol (Fórmula VII) como el reactivo alquilante de OH. Algunas veces
- 25 NH₂ y OH se protegieron y desprotegieron durante la secuencia de reacción.
- 30

Esquema general I:



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

35



Fórmula VII

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

- 40 En los siguientes ejemplos, los espectros de RMN de protones se registraron en un espectrómetro de RMN de 400 o

ES 2 767 776 T3

500 MHz de Bruker. Los desplazamientos químicos se indican en valores δ 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.

5 Métodos de LC/MS prep.:

Método A:

10 Waters Xbridge C₁₈, 19x150 mm, 5 μ m; Precolumna: Waters XBridge C₁₈, 19x10 mm, 5 μ m; Fase móvil A = 5:95 acetonitrilo:agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B = 95:5 acetonitrilo:agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: B al 10-35 % durante 25 min, seguido de una parada de 10 min al 35 % de B y una parada de 5 min al 100 % de B; Velocidad: 15 ml/min.

Método B:

15 Waters Xbridge C₁₈, 19x150 mm, 5 μ m; Precolumna: Waters XBridge C₁₈, 19x10 mm, 5 μ m; Fase móvil A = 5:95 acetonitrilo:agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B = 95:5 acetonitrilo:agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: B al 10-40 % durante 25 min, seguido de una parada de 10 min al 40 % de B y una parada de 5 min al 100 % de B; Velocidad: 15 ml/min.

20
Método C:
Waters Xbridge C₁₈, 19x150 mm, 5 μ m; Precolumna: Waters XBridge C₁₈, 19x10 mm, 5 μ m; Fase móvil A = 5:95 metanol:agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B = 95:5 metanol:agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: B al 10-40 % durante 25 min, seguido de una parada de 10 min al 40 % de B y una parada de 5 min al 100 % de B; Velocidad: 15 ml/min.

Métodos analíticos de LC/MS:

30 Método A1:

Columna Ascentis Express C₁₈ (50x2,1 mm-2,7 μ m); fase móvil: A = NH₄OAc 10 mM en agua/ACN (98:2), B = NH₄OAc 10 mM en agua/ACN (2:98); Ciclo: B al 0-100 % durante 1,7 min, después B al 100 % durante 1,3 min, después B al 100-0 % durante 0,2 min; velocidad = 1 ml/min; λ = 254 nm.

35
Método A2:
Phenomenex C₁₈ 2 x 30 mm (3 μ m), A = MeOH al 10 % - H₂O al 90 % - TFA al 0,1 %, B = MeOH al 90 % - H₂O al 10 % - TFA al 0,1 %; Gradiente = B al 0 - 100 % durante 2 min, después parada al 100 % de B durante 1 min; Velocidad = 1,0 ml/min

Método B:

45 Columna -ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (2,1 X 50 mm), 1,7 μ m; Fase móvil A = TFA al 0,1 % en agua; Fase móvil B = acetonitrilo; Gradiente = % de B: B al 0 - 98 % durante 1,6 min, después parada al 98 % de B durante 0,65 min; Velocidad = 1 ml/min.

Método C:

50 Columna -ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (2,1 X 50 mm), 1,7 μ m; Fase móvil A = NH₄OAc al 0,1 % en agua; Fase móvil B = acetonitrilo; Gradiente = % de B: B al 5 - 95 % durante 1,1 min, después parada al 95 % de B durante 1,4 min; Velocidad = 1 ml/min.

Método C1:

55 Columna Ascentis Express C₁₈ (50x4,6 mm-2,7 μ m); fase móvil: A = ACN al 5 %, agua al 95 %, NH₄OAc 10 mM, B = ACN al 95 %, agua al 5 %, NH₄OAc 10 mM; Ciclo: B al 0 - 100 % durante 4 min.; velocidad = 4 ml/min; temp. del horno = 50 °C; λ = 254 nm.

60 Método D:

Columna Ascentis Express C₁₈ (50x2,1 mm-2,7 μ m); fase móvil: A = NH₄OAc 10 mM en agua, B = ACN; Ciclo: B al 0-100 % durante 1,7 min, después B al 100 % durante 2,3 min; caudal = 1 ml/min.

65 Método E:

Columna Ascentis Express C₁₈ (50x2,1 mm-2,7 µm); fase móvil: A = agua al 95 %: Acetonitrilo al 5 %; TFA al 0,1 %, B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %; TFA al 0,1%; Ciclo: B al 0 - 100 % durante 3 min, después B al 100 % durante 1,2 min; velocidad = 1,1 ml/min; temp. del horno = 50 °C

5 Método F:

Columna Ascentis Express C₁₈ (50x2,1 mm-2,7 µm); fase móvil: A = HCOOH al 0,1 % en agua; acetonitrilo; Ciclo: B al 0 - 100 % durante 1,7 min, después B al 100 % durante 2,3 min; caudal = 1,0 ml/min.

10 Método G:

Columna Kinetex XB-C₁₈ (75X3 mm-2,6 µm); fase móvil: A = NH₄OAc 10 mM en agua/ACN (98:2), B = NH₄OAc 10 mM en agua/ACN (2:98); Ciclo: B al 20 - 100 % durante 4,0 min, después B al 100 % durante 0,6 min, después 100 - 20 % de B durante 0,1 min; caudal = 1 ml/min.

15

Método H:

Columna Ascentis Express C₁₈ (50x2,1 mm-2,7 µm); fase móvil: A = agua al 95 %: acetonitrilo al 5 %; NH₄OAc 10 mM, B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %; NH₄OAc 10 mM; Ciclo: B al 0 - 100 % durante 3 min, después B al 100 % durante 1,2 min; velocidad = 1,1 ml/min; temp. del horno = 50 °C

20

Método I:

Columna Ascentis Express C₁₈ (50x2,1 mm-2,7 µm); fase móvil: A = agua al 95 %: acetonitrilo al 5 %; TFA al 0,1 %, B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %; TFA al 0,1 %; Ciclo: B al 0 - 100 % durante 3 min, después B al 100 % durante 1,2 min; velocidad = 1,1 ml/min; temp. del horno = 50 °C

25

Método J:

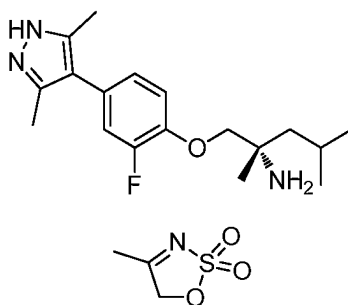
Columna Ascentis Express C₁₈ (50x4,6 mm-2,7 µm); fase móvil: A = agua al 95 %: acetonitrilo al 5 %; TFA al 0,1 %, B = agua al 5 %:acetonitrilo al 95 %; TFA al 0,1 %; Ciclo: B al 0 - 100 % durante 4,0 min, después B al 100 % durante 1,1 min; velocidad = 4,0 ml/min; temp. del horno = 50 °C

30

Ejemplo 251

35

(S)-1-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



40

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

Etapa 1 Formación de cloruro de sulfamoilo: A un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 1000 ml, equipado con un agitador mecánico y un embudo de adición, se le cargó DCM (400 ml) e isocianato de clorosulfonilo (124 ml, 1430 mmol). En atmósfera de N₂, esta solución se enfrió a 0 °C. Después, se añadió ácido fórmico (53,9 ml, 1430 mmol) a DCM (100 ml) y esta solución se transfirió al embudo de adición y la solución se añadió lentamente a la mezcla de reacción en agitación vigorosamente. Gradualmente se formó una suspensión espesa. Se observó una exotermia lenta, por lo que se añadió hielo seco adicional al baño de acetona. Una vez se estabilizó la temperatura, la adición de ácido fórmico continuó. La adición se realizó en ~ 25 min. La mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche.

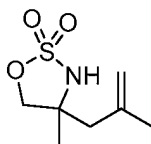
45

50

Etapa 2: A un matraz de reacción de 4 bocas separado, de 5 l, se le cargó hidroxiacetona (72,5 ml, 953 mmol), piridina (116 ml, 1430 mmol) y DCM (2000 ml). Esta solución se enfrió a -5 °C en atmósfera de N₂. La solución de cloruro de sulfamoilo se añadió lentamente a través de un tubo de teflón durante 10 min. Después de la adición, la reacción se agitó durante 15 min, después se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. A medida que progresaba la reacción, se formó un material gomoso. El material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (300 g gel de sílice eluyendo con DCM). Se obtuvo 2,2-dióxido de 4-metil-5H-1,2,3-oxatiazol (72,4 g, 536 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H

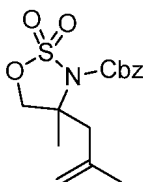
55

(400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,09 (s, 2H), 2,44 (s, 3H); LCMS (ESI) m/e 136,0 [(M+H)⁺, calc. para C₃H₆NO₃S 136,0].



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

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



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

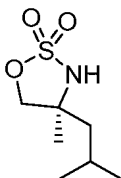
25 A un matraz de fondo redondo de 100 ml, purgado con N₂, se le añadió una solución de 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidina (0,55 g, 2,88 mmol) en THF (10 ml). Se le añadió una solución de *terc*-butóxido potásico (4,31 ml, 4,31 mmol) en THF. La temperatura subió a 27 °C y la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

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

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

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

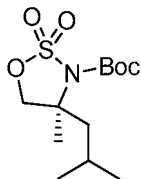
Enantiómero 2: 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (R)-bencilo tiempo de retención de la HPLC = 2,97 min.



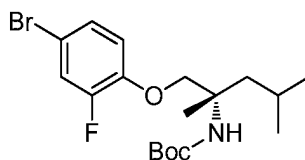
50

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

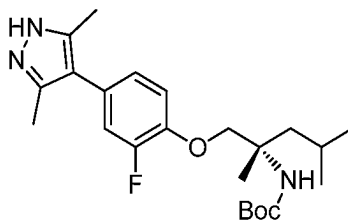
5 A una solución en agitación de 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-bencilo (800 mg, 2,459 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C (262 mg, 0,246 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a presión de 101,325 kPa (1 atm) de hidrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se pasó a través de un lecho de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con EtOAc (15 ml). La capa orgánica se evaporó a presión reducida para proporcionar 2,2-dióxido de (S)-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina (462 mg, 2,39 mmol, rendimiento del 97 %, pureza del 95 %) en forma de un aceite incoloro. El material se llevó adelante sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,69 (a, 1H) 4,33 (d, *J*=8,03 Hz, 1H) 4,17 - 4,26 (m, 1H) 1,68 - 1,81 (m, 1H) 1,53 - 1,63 (m, 1H) 1,43 - 1,51 (m, 1H) 1,34 (s, 3H) 0,81 - 1,00 (m, 6H).

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

15 A una solución en agitación de 2,2-dióxido de (S)-4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina (7 g, 15,21 mmol) en DCM (70 ml) enfriada a 0 °C se le añadió DMAP (1,858 g, 15,21 mmol) y (BOC)₂O (5,30 ml, 22,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contenía agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (4.4 g, 14.70 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 4,45 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,20 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, *J*=8,0 Hz, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 0,99 (dd, *J*=8,0, 6,5 Hz, 6H).

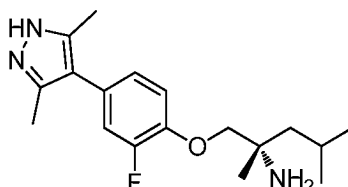
*Parte F. (1-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

30 Se trató una solución de 4-bromo-2-fluorofenol (0,651 g, 3,41 mmol) en DMF (15 ml) con Cs₂CO₃ (2,22 g, 6,82 mmol). La mezcla se agitó durante 40 min a TA. Se añadió 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (1 g, 3,41 mmol) a la solución y 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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-20 %-hexano) para proporcionar (1-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (1,13 g, 94 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 304,0 [(M+H-Boc)⁺, calc. para C₁₈H₂₈BrFNO₃ 404,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t*_R = 2,81 min. La masa de De-Boc se detectó mediante LCMS. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,11-7,28 (m, 2H), 6,84-6,93 (m, 1H), 3,96-4,18 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,49-1,55 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,31-1,38 (m, 9H), 0,91-1,01 (m, 6H) ppm.

*Parte G: (1-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

45 Una solución de 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100 mg, 0,450 mmol), (1-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (182 mg, 0,450 mmol) y precatalizador de XPhos de 2^a generación (333 mg, 0,450 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se purgó con argón durante 5 min. Se añadió una solución de carbonato de cesio (293 mg, 0,901 mmol) en agua (1 ml) la mezcla de reacción se agitó a

70 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (15 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep. (EtOAc al 30 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se agitaron en DCM (25 ml), se pasaron a través un lecho de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con DCM (20 ml). El filtrado combinado se recogió y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (100 mg, 0,231 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) *m/e* 420,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₃₅FN₃O₃, 420,3]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1) *t_R* = 2,59 min.

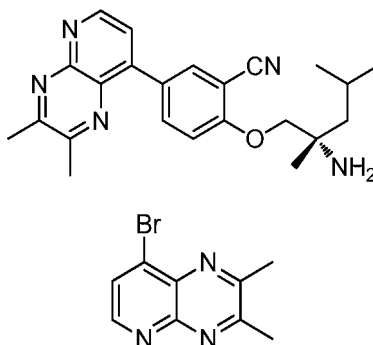


Parte H: (S)-1-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A una solución en agitación de (1-(4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (100 mg, 0,231 mmol) en DCM (2 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TFA (0,3 ml, 3,89 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La solución se concentró a presión reducida, el residuo obtenido en forma de un aceite de color amarillo se purificó mediante LC/MS preparativa (método A). Se obtuvo (*S*)-1-(4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (27 mg, 0,084 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,24 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 4,12 (d, *J* = 15,1 Hz, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,91 - 1,76 (m, 2H), 1,73 - 1,59 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,06 (dd, *J* = 6,6, 7,4 Hz, 6H) ppm. RMN ¹⁹F (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ -135,4. LCMS (ESI) *m/e* 320,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₈H₂₇FN₃O, 320,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) *t_R* = 1,06 min. LCMS (ESI) *m/e* 320,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₈H₂₇FN₃O, 320,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método E) *t_R* = 0,84 min.

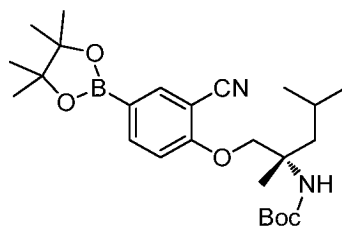
Ejemplo 252

(*S*)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2,3-dimetilpirido[2,3-*b*]pirazin-8-il)benzonitrilo



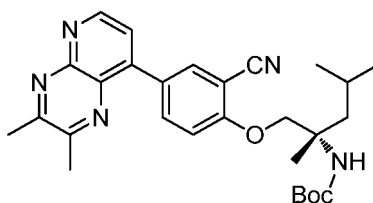
*Parte A: 8-bromo-2,3-dimetilpirido[2,3-*b*]pirazina*

A una solución en agitación de biacetilo (68,7 mg, 0,798 mmol) y 4-bromopiridin-2,3-diamina (150 mg, 0,798 mmol) en etanol (4 ml) se le añadió ácido acético (0,2 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-bromo-2,3-dimetilpirido[2,3-*b*]pirazina (125 mg, 0,525 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. El producto se usó más adelante sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, *J* = 11,20 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 11,60 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,76 (s, 3H) ppm.



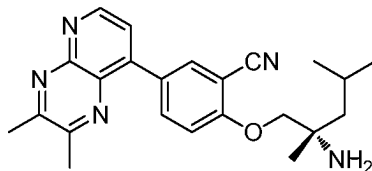
5 **Parte B:** (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

(1-(4-bromo-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,57 g, 1,386 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,422 g, 1,663 mmol), PdCl₂(dppf) (0,051 g, 0,069 mmol), acetato potásico (0,408 g, 4,16 mmol) y dioxano (5 ml) se cargaron a un recipiente a presión nominal. El vial se purgó de oxígeno y la mezcla se agitó en nitrógeno a 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró al vacío y se concentró a presión reducida. Se obtuvo (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (600 mg, 1,30 mmol, 100 % de rendimiento en bruto) en forma de un aceite de color pardo que se usó sin más purificación. LCMS (ESI) m/e 481,1 [(M+Na)⁺, calc. C₂₅H₃₉BN₂NaO₅, 481,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): t_R = 2,49 min.



15 **Parte C:** (1-(2-ciano-4-(2,3-dimetilpirido[2,3-b]pirazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

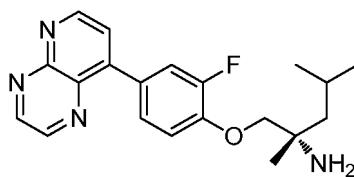
Una solución en agitación de 8-bromo-2,3-dimetilpirido[2,3-b]pirazina (75 mg, 0,315 mmol), (1-(2-ciano-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (142 mg, 0,315 mmol) y precatalizador XPhos de 2^a generación (12,39 mg, 0,016 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se purgó con nitrógeno durante 2 min. A esta mezcla se le añadió una solución de carbonato de cesio (205 mg, 0,630 mmol) en agua (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C en atmósfera de nitrógeno durante 14 h. Se añadió agua (30 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep.(fase móvil de EtOAc al 50 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se agitaron en DCM (25 ml), se pasaron a través de un lecho de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con DCM (20 ml). El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-ciano-4-(2,3-dimetilpirido[2,3-b]pirazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de ((S)-terc-butilo (106 mg, 0,149 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. LCMS (ESI) m/e 490,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₈H₃₆N₅O₃, 490,3]; tiempo de retención de la LC/MS (método F) t_R = 2,38 min



35 **Parte D:** (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2,3-dimetilpirido[2,3-b]pirazin-8-il)benzonitrilo

A una solución en agitación de (1-(2-ciano-4-(2,3-dimetilpirido[2,3-b]pirazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (100 mg, 0,141 mmol) en DCM (5 ml) enfriado a 0 °C se le añadió TFA (0,25 ml, 3,24 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo. El material en bruto se purificó mediante HPLC preparativa usando el método B para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2,3-dimetilpirido[2,3-b]pirazin-8-il)benzonitrilo (22 mg, 39 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 8,71 - 8,60 (m, 2H), 8,56 - 8,46 (m, 1H), 8,40 - 8,32 (m, 1H), 7,49 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,02 - 1,86 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,10 (m, 6H). LCMS (ESI) m/e 390,0 [(M+H)⁺, Calc para C₂₃H₂₇N₅O, 390,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método E) t_R = 1,15 min.

Ejemplo 253

(S)-1-(2-fluoro-4-(pirido[2,3-*b*]pirazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

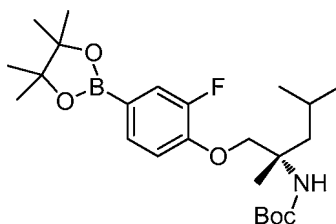
5

Parte A: 8-bromopirido[2,3-*b*]pirazina

10

A una solución en agitación de 4-bromopiridin-2,3-diamina (100 mg, 0,532 mmol) y oxalaldehído (30,9 mg, 0,532 mmol) en EtOH (4 ml) se le añadió ácido acético (0,4 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (10 ml). La solución se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 8-bromo-2,3-dimetilpirido[2,3-*b*]pirazina (125 mg, 0,525 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo de buena pureza basándose en RMN ¹H. El producto se usó más adelante sin más purificación. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,98 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H) ppm.

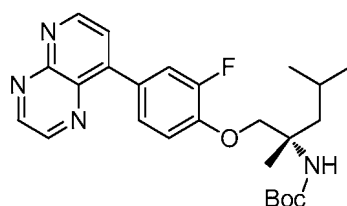
20

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

25

Una mezcla de (1-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (1,751 g, 4,33 mmol), 4,4,4',4',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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar en forma de 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)-*terc*-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)⁺, calc. para C₂₄H₄₀BFNO₅ 452,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,33 min. La masa de De-Boc se detectó mediante LCMS. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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.

35

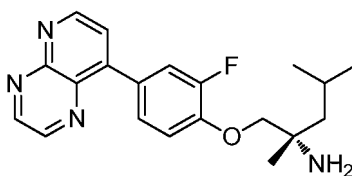


40

Parte C: (1-(2-fluoro-4-(pirido[2,3-*b*]pirazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

Una solución en agitación de 8-bromopirido[2,3-*b*]pirazina (75 mg, 0,357 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*)-*terc*-butilo (161 mg, 0,357 mmol) y precatalizador XPhos de 2^a generación (14,05 mg, 0,018 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se purgó con nitrógeno durante 2 min. A esta mezcla, se le añadió una solución de carbonato de cesio (233 mg, 0,714 mmol) en agua (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C en atmósfera de nitrógeno durante 14 h. Se añadió agua (30 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC prep.(fase móvil de EtOAc al 50 % en hexanos). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se agitaron en DCM (25 ml), se pasaron a través de un lecho de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con DCM (20 ml). El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-fluoro-4-(pirido[2,3-*b*]pirazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (110 mg, 0,145 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 455,2 [(M+H), calc para C₂₅H₃₂FN₄O₃, 455,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,40 min.

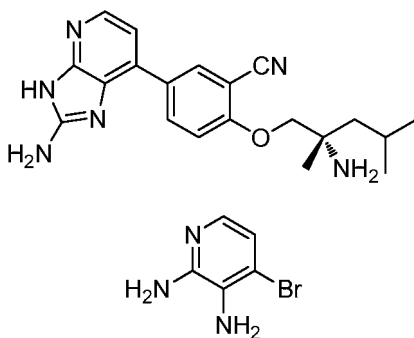


15 **Parte D: (*S*)-1-(2-fluoro-4-(pirido[2,3-*b*]pirazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

A una solución en agitación de (1-(2-fluoro-4-(pirido[2,3-*b*]pirazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (100 mg, 0,220 mmol) en DCM (5 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó mediante HPLC preparativa usando el método A. La purificación proporcionó (*S*)-1-(2-fluoro-4-(pirido[2,3-*b*]pirazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (2,7 mg, 7,08 μmol, 3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 9,10 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,66 - 8,56 (m, 1H), 8,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 2,5, 12,5 Hz, 1H), 8,15 - 8,12 (m, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,04 - 3,90 (m, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,60 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,04 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/e* 355,0 [(M+H)⁺, Calc para C₂₀H₂₄FN₄O, 355,1; tiempo de retención de la LC/MS (método H) *t_R* = 1,09 min.

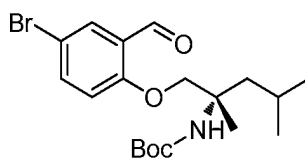
Ejemplo 254

30 **(*S*)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-amino-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)benzonitrilo**



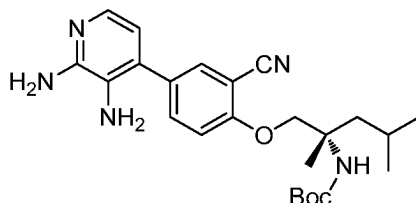
35 **Parte A: 4-bromopiridin-2,3-diamina**

A una solución en agitación de 4-bromo-2-nitropiridin-3-amina (1 g, 4,59 mmol) en una mezcla de EtOH (20 ml) y agua (5 ml) se le añadió cloruro de estaño (IV) (3,00 g, 11,52 mmol) durante un periodo de 1 min. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se vertió en solución ac. de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-bromopiridin-2,3-diamina (460 mg, 2,446 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. El compuesto se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 187,9 [(M+H)⁺, calc. para C₅H₇BrN₃, 187,9]; tiempo de retención de la LC/MS (método C) *t_R* = 0,52 min.



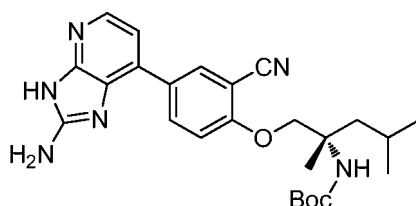
Parte B: (1-(4-bromo-2-formilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo.

- 5 A un recipiente de 20 ml se le añadió 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (81 mg, 0,403 mmol), 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 251, partes A-E) (107,4 mg, 0,366 mmol) y K_2CO_3 (152 mg, 1,098 mmol) en DMF (1,2 ml) para dar una suspensión de color blanco. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se repartió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hasta EtOAc al 40 %/hexanos) para proporcionar (1-(4-bromo-2-formilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (115 mg, 0,278 mmol, 76 %) en forma de un aceite incoloro. RMN 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,43 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,9, 2,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 1,94 - 1,74 (m, 2H), 1,48 (dd, $J = 13,9, 4,8$ Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,98 (dd, $J = 6,6, 4,8$ Hz, 6H); (ESI) m/e 314,0, 316,0 patrón de Br [(M-Boc+H) $^+$, calc. $C_{14}H_{21}BrNO_2$, 414,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): $t_R = 2,39$ min.



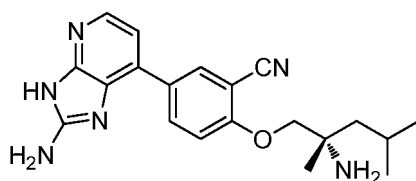
20 Parte C. (1-(2-ciano-4-(2,3-diaminopiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- A una solución en agitación de (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 (100 mg, 0,218 mmol), 4-bromopiridin-2,3-diamina (41,0 mg, 0,218 mmol) y carbonato de cesio (142 mg, 0,436 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió precatalizador XPhos de 2ª generación (17,16 mg, 0,022 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. La solución se concentró a presión reducida, se añadió agua (20 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (20 ml) La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar (1-(2-ciano-4-(2,3-diaminopiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (92 mg, 0,180 mmol, 83 % de rendimiento). El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) m/e 384,2 [(M+H) $^+$, calc. para $C_{24}H_{34}N_5O_3$, 440,3]; tiempo de retención de la LC/MS (método B) $t_R = 0,91$ min.



35 Parte D. (1-(4-(2-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- A una solución en agitación de (1-(2-ciano-4-(2,3-diaminopiridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (90 mg, 0,176 mmol) en una mezcla de metanol (10 ml) y agua (1 ml) se le añadió bromuro cianico (24,25 mg, 0,229 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se dejó en agitación 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 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(2-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (83 mg, 0,168 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) m/e 465,3 [(M+H) $^+$ calc. para $C_{25}H_{33}N_6O_3$, 465,3]; tiempo de retención de la LC/MS (método B) $t_R = 0,93$ min.

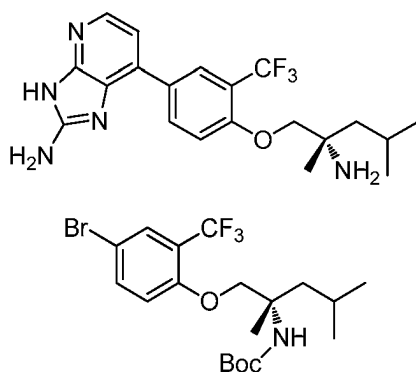


Parte E: (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzonitrilo

5 A una solución en agitación de (1-(4-(2-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (82 mg, 0,166 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) enfriado a 0 °C se le añadió TFA (0,3 ml, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante LC/MS preparativa (método-A) para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzonitrilo (19 mg, 0,052 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,37 - 8,20 (m, 2H), 7,70 - 7,43 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 1,93 - 1,77 (m, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,06 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/e* 365,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₅N₆O, 365,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) *t*_R = 0,95 min. LCMS (ESI) *m/e* 365,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₅N₆O, 365,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método E) *t*_R = 0,78 min.

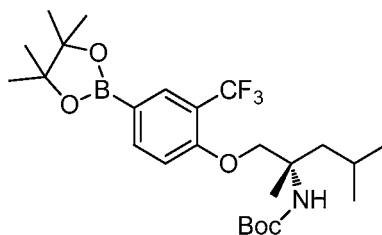
15 Ejemplo 255

(S)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina



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

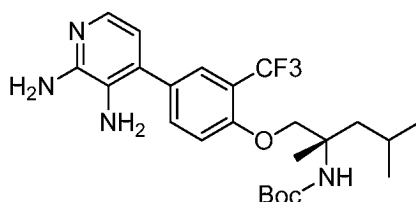
A una mezcla de 4-bromo-2-(trifluorometil)fenol (4 g, 16,60 mmol) en DMF (50 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió K₂CO₃ (6,88 g, 49,8 mmol) en porciones seguido de la adición lenta de 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 251, 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 Na₂SO₄ 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 más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 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.



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

Una solución de (1-(4-bromo-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (6,5 g,

14,31 mmol), bis(pinacolato)diboro (7,27 g, 28,6 mmol), acetato potásico (4,21 g, 42,9 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se purgó con argón durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (1,168 g, 1,431 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de argón y se calentó a 84 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2X100 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, lo que proporcionó (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 en bruto. El producto en bruto se disolvió en 50 ml de DCM, se adsorbió sobre gel de sílice (60-120), se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-15 % de acetato de etilo/hexano) para dar (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 (6,01 g, 11,99 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,87-7,90 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,07-4,25 (m, 2H), 1,70-1,79 (m, 2H), 1,45-1,50 (m, 1H), 1,26-1,35 (m, 9H), 1,08-1,20 (m, 12H), 0,82-0,91 (m, 6H) ppm.

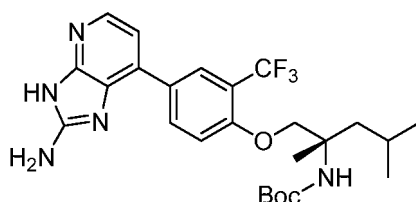


15

Parte C: (1-(4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-tert-butilo

A una solución en agitación de (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 (100 mg, 0,199 mmol), 4-bromopiridin-2,3-diamina (37,5 mg, 0,199 mmol) y carbonato de cesio (130 mg, 0,399 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió precatalizador XPhos de 2^a generación (15,69 mg, 0,020 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (20 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar (1-(4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (71 mg, 0,068 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 483,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₄F₃N₄O₃, 483,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método B) *t*_R = 0,97 min.

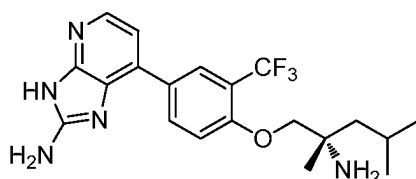
30



Parte D: (1-(4-(2-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-tert-butilo

A una solución en agitación de (1-(4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (70 mg, 0,145 mmol) en una mezcla de MeOH (4 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió bromuro cianico (23,05 mg, 0,218 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se concentró a presión reducida. El sólido de color pardo obtenido se lavó con éter dietílico (2 x 8 ml). El sólido se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar (1-(4-(2-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (83 mg, 0,082 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 508,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₃F₃N₅O₃, 508,2]; tiempo de retención LC/MS (método F) *t*_R = 2,06 min.

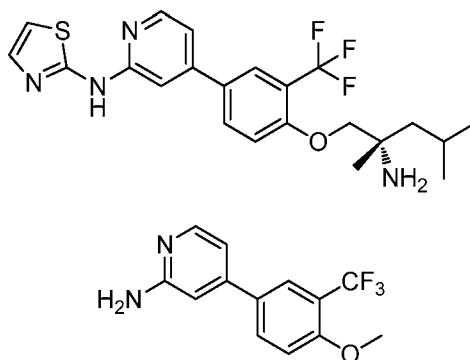
45



Parte E: (S)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina

A una solución en agitación de (1-(4-(2-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (80 mg, 0,079 mmol) en DCM (3 ml) enfriado a 0 °C se le añadió TFA (0,25 ml, 3,24 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa usando el método A para proporcionar (S)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina (5,9 mg, 0,014 mmol, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 2H), 7,33 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,30 - 4,13 (m, 2H), 1,98 - 1,81 (m, 2H), 1,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,06 (m, 6H) ppm. LCMS (ESI) *m/e* 408,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₅F₃N₅O, 408,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) *t*_R = 1,23 min. LCMS (ESI) *m/e* 408,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₅F₃N₅O, 408,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método I) *t*_R = 0,91 min.

15 Ejemplo 256

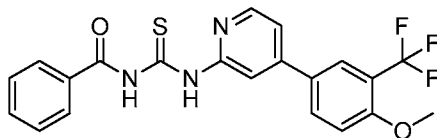
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina

20

Parte A: 4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-amina

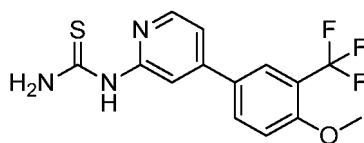
Una solución en agitación de 4-cloropiridin-2-amina (100 mg, 0,778 mmol) y ácido (4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)borónico (171 mg, 0,778 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con nitrógeno durante 2 min. A esta mezcla, se le añadió precatalizador XPhos de 2^a generación (61,2 mg, 0,078 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (15 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-amina (145 mg, 0,492 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 269,1 [(M+H)⁺, calc. para C₁₃H₁₂F₃N₂O, 269,0]; tiempo de retención de la LC/MS *t*_R = 0,70 min.

35

*Parte B: N-((4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)carbamoil)benzamida*

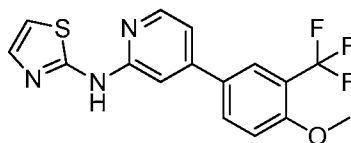
A una solución en agitación de 4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-amina (140 mg, 0,522 mmol) en acetona (30 ml) se le añadió isotiocianato de benzoilo (94 mg, 0,574 mmol) gota a gota a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en 50 g de hielo. El sólido obtenido se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con agua (2 x 50 ml) después se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar N-((4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)carbamoil)benzamida (220 mg, 0,408 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 430,0 [(M-H)⁻, Calc para C₂₁H₁₅F₃N₃O₂S, 430,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1) *t*_R = 3,20 min.

45



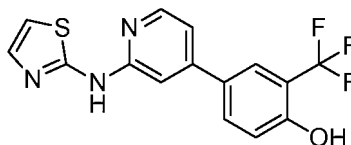
Parte C: 1-(4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tiourea

- 5 A una solución en agitación de N-((4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)carbamotioil)benzamida (210 mg, 0,487 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (78 mg, 1,947 mmol) en agua (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 40 g de hielo y el pH de la mezcla se ajustó a pH 7 con (solución ac. 1,5 N de HCl). El sólido obtenido se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar 1-(4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tiourea (169 mg, 0,454 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 328,0 [(M+H)⁺ calc. para C₁₄H₁₃F₃N₃OS, 328,1]; tiempo de retención LC/MS (método F) *t_R* = 2,18 min.



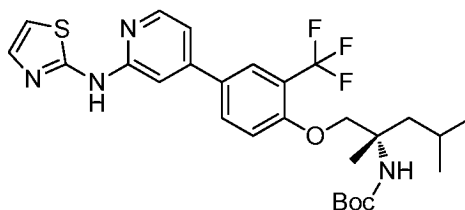
15 Parte D: N-(4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina

- A una solución en agitación de 1-(4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tiourea (167 mg, 0,449 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió cloroacetaldehído (solución al 50 % en agua) (1,5 ml, 0,449 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla se añadió a 20 g de hielo y el sólido obtenido se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con agua (2 x 10 ml), después se secó al vacío para proporcionar N-(4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina (162 mg, 0,424 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto se usó tal cual en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 352,0 [(M+H)⁺], calc. para C₁₆H₁₃F₃N₃OS, 352,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método B) *t_R* = 0,84 min.



Parte E: 4-(2-(tiazol-2-ilamino)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenol

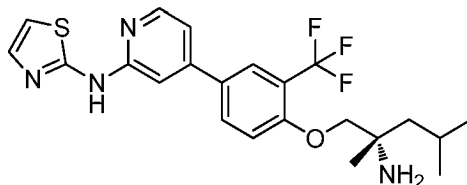
- 30 A una solución en agitación de N-(4-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina (160 mg, 0,419 mmol) en diclorometano (6 ml) enfriado a 0 °C se le añadió BBr₃ (1 M en DCM) (1,2 ml, 1,200 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente MeOH seco (15 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(2-(tiazol-2-ilamino)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenol (125 mg, 0,274 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 338,0 [(M+H)⁺ calc. para C₁₅H₁₁F₃N₃OS, 338,1]; tiempo de retención LC/MS (método F) *t_R* = 1,99 min.



Parte F: (2,4-dimetil-1-(4-(2-(tiazol-2-ilamino)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 45 Una solución en agitación de 4-(2-(tiazol-2-ilamino)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenol (120 mg, 0,356 mmol) y carbonato potásico (49,2 mg, 0,356 mmol) en DMF (10 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 15 min. Se añadió una solución 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 251, partes A-E) (104 mg, 0,356 mmol) en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 14 h. La solución 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). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(2-(tiazol-2-ilamino)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (110 mg, 0,086 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. El producto se usó más adelante sin más purificación. LC/MS método L, LCMS (ESI) *m/e* 551,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₄F₃N₄O₃S, 551,2]; tiempo de retención de la LC/MS *t_R* = 2,72 min.

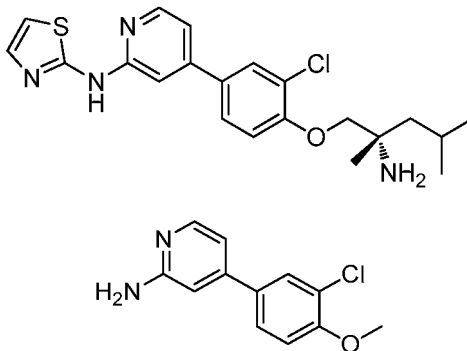


Parte G: (*S*)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina

Una solución en agitación de (2,4-dimetil-1-(4-(2-(tiazol-2-ilamino)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (108 mg, 0,196 mmol) en diclorometano (3 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió TFA (0,15 ml, 1,96 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa usando el método A para proporcionar (*S*)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina (54,8 mg, 0,114 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,04 - 7,93 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 1,5, 5,5 Hz, 1H), 6,97 - 6,93 (m, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 2H), 1,96 - 1,79 (m, 1H), 1,70 - 1,53 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,02 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/e* 451,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₆F₃N₄OS, 451,2]; longitud de onda 220 nm, tiempo de retención de la LC/MS (método H) *t_R* = 2,04 min. LCMS (ESI) *m/e* 451,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₆F₃N₄OS, 451,2]; longitud de onda 220 nm, tiempo de retención de la LC/MS (método I) *t_R* = 1,18 min.

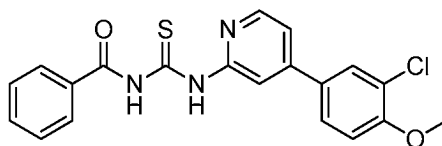
Ejemplo 257

(*S*)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina



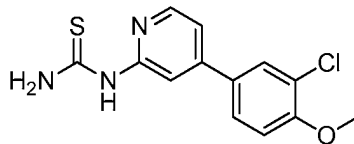
Parte A: 4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-amina

Una solución en agitación de 4-cloropiridin-2-amina (1 g, 7,78 mmol) y ácido (3-cloro-4-metoxifenil)borónico (1,450 g, 7,78 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (15 ml) y agua (3 ml) se purgó con nitrógeno durante 2 min. A esta mezcla, se le añadió precatalizador XPhos de 2^a generación (0,612 g, 0,778 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 120 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (120 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-amina (1,62 g, 4,62 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 235,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₂H₁₂ClN₂O 235,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1) *t_R* = 2,70 min.



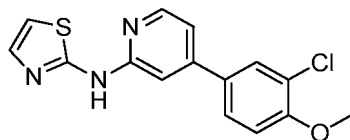
Parte B: N-((4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il)carbamotioil)benzamida

- 5 A una solución en agitación de 4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-amina (1,5 g, 6,39 mmol) en acetona (30 ml) se le añadió isotiocianato de benzoilo (1,147 g, 7,03 mmol) gota a gota a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en 50 g de hielo. El sólido se recogió por filtración al vacío y se lavó con agua (2 x 50 ml), después se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar N-((4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il)carbamotioil)benzamida (2,1 g, 2,217 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 398,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₁₇ClN₃O₂S, 398,1]; tiempo de retención LC/MS (método F) *t_R* = 2,47 min.



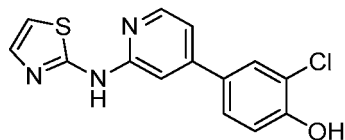
15 *Parte C: 1-(4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il)tiourea*

- A una solución en agitación de N-((4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il)carbamotioil)benzamida (2 g, 5,03 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (0,804 g, 20,11 mmol) en agua (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 40 g de hielo y el pH de la mezcla se ajustó a pH 7 con (solución acuosa 1,5 N de HCl). El sólido obtenido se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar 1-(4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il)tiourea (700 mg, 1,692 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 294,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₃H₁₃ClN₃OS, 294,0]; tiempo de retención de la LC/MS (método B) *t_R* = 0,87 min.



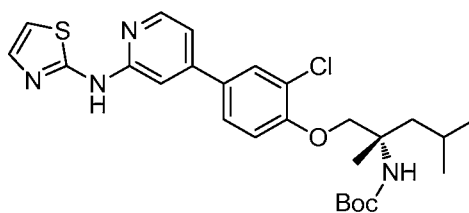
30 *Parte D: N-(4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina*

- A una solución en agitación de 1-(4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il)tiourea (400 mg, 1,362 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió cloroacetaldehído (50% en agua) (1,5 ml, 1,362 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. A este residuo se le añadieron 20 g de hielo y el sólido obtenido se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó al vacío para proporcionar N-(4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina (210 mg, 0,476 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto se usó tal cual en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 318,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₅H₁₃ClN₃OS, 318,0]; tiempo de retención de la LC/MS (método B) *t_R* = 0,79 min.



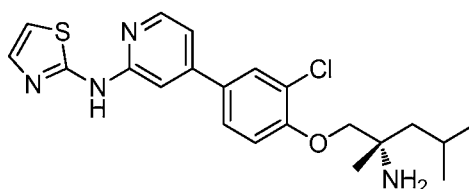
40 *Parte E: 2-cloro-4-(2-(tiazol-2-ilamino)piridin-4-il)fenol*

- 45 A una solución en agitación de N-(4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina (200 mg, 0,453 mmol) en DCM (10 ml) enfriado a -10 °C se le añadió BBr₃ (1 ml, 10,58 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y se añadió MeOH seco (25 ml) gota a gota y la solución se agitó durante 10 min. La solución se concentró a presión reducida. El sólido de color amarillo se usó tal cual en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 304,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₄H₁₁ClN₃OS, 304,0]; tiempo de retención de la LC/MS (método B) *t_R* = 0,68 min.



5 *Parte F: (1-(2-cloro-4-(2-(tiazol-2-ilamino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

Una solución de 2-cloro-4-(2-(tiazol-2-ilamino)piridin-4-il)fenol (120 mg, 0,261 mmol) y carbonato potásico (36,0 mg, 0,261 mmol) en DMF (10 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 15 min. A esta mezcla, se le añadió una solución 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 251, partes A-E) (76 mg, 0,261 mmol) en (1 ml de DMF) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 14 h. La solución 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 (1-(2-cloro-4-(2-(tiazol-2-ilamino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (60 mg, 0,078 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 517,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₄ClN₄O₃S, 517,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método B) *t_R* = 1,09 min.

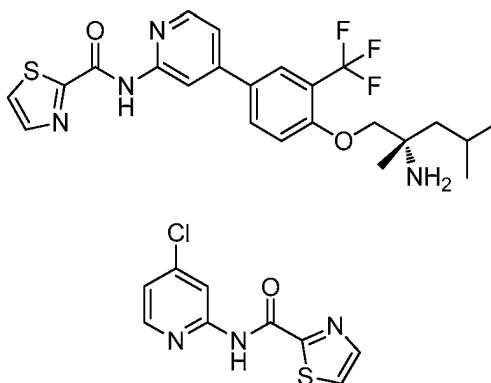


20 *Parte G. (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina*

A una solución en agitación de (1-(2-cloro-4-(2-(tiazol-2-ilamino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (55 mg, 0,071 mmol) en DCM enfriado a 0 °C se le añadió TFA (0,2 ml, 2,60 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa usando el método A para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina (7,2 mg, 0,017 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,39 - 8,31 (m, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,03 (m, 6H) ppm. LCMS (ESI) *m/e* 417,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₆ClN₄OS 417,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) *t_R* = 1,84 min. LCMS (ESI) *m/e* 417,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₆ClN₄OS 417,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método I) *t_R* = 1,12 min.

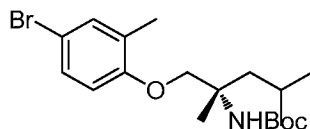
Ejemplo 258

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



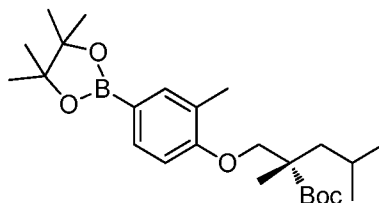
40

Parte A: N-(4-cloropiridin-2-il)tiazol-2-carboxamida



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

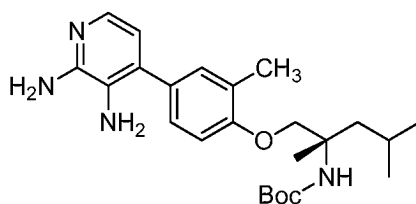
Una mezcla de 4-bromo-2-metilfenol (0,2 g, 1,069 mmol), K_2CO_3 (0,443 g, 3,21 mmol) y 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 251, partes A-E) (0,376 g, 1,283 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con cloruro de amonio acuoso (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml).
 10 La capa orgánica se lavó con agua (2x50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_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 más purificación. LCMS (ESI) m/e 346,0 [(M+H-^tBu)⁺, calc. para $C_{19}H_{31}BrNO_3$ 400,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t_R = 3,27 min.



15 *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*

20 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 $PdCl_2$ (dppf)- CH_2Cl_2 (0,031 g, 0,037 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas 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 (2x50 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_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 (0,2 g, 0,447 mmol, 60 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,61 (t, J = 14,40 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 10,80 Hz, 1H), 4,61 (s a, 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.

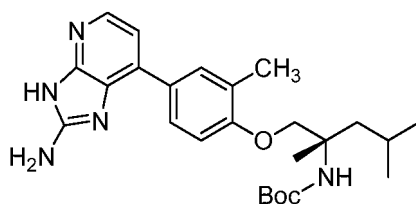
30



35 *Parte C: (1-(4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

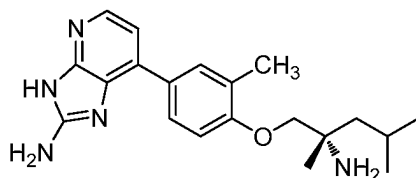
A una solución en agitación de (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (150 mg, 0,335 mmol), 4-bromopiridin-2,3-diamina (63,0 mg, 0,335 mmol) y carbonato de cesio (218 mg, 0,671 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió precatalizador XPhos de 2^a generación (26,4 mg, 0,034 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida.
 40 Se añadió agua (20 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar (1-(4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,3 g, 0,749 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 429,2 [(M+H)⁺, calc. para $C_{24}H_{37}N_4O_3$; 429,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método A2) t_R = 2,11 min.

45



5 **Parte D:** (1-(4-(2-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

A una solución en agitación de (1-(4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (70 mg, 0,101 mmol) en una mezcla de MeOH (4 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió bromuro cianico (16,09 mg, 0,152 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se concentró a presión reducida. El sólido de color pardo obtenido se lavó con éter dietílico (2 x 8 ml), se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar (1-(4-(2-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (58 mg, 0,081 mmol, 80 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) m/e 454,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₆N₅O₃; 454,2] tiempo de retención de la LC/MS (método B) t_R = 0,97 min.

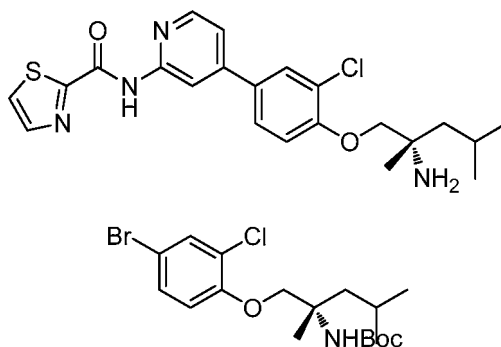


15 **Parte E:** (S)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina

20 A una solución en agitación de (1-(4-(2-amino-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (55 mg, 0,076 mmol) en diclorometano (3 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TFA (0,25 ml, 3,24 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa usando el método C para proporcionar (S)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-2-amina (6,9 mg, 0,019 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 7,87 - 7,71 (m, 2H), 7,58 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,19 - 3,99 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,89 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 1,70 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,07 (m, 6H) ppm. LCMS (ESI) m/e 354,0 [(M+H)⁺, Calc para C₂₀H₂₈N₅O, 354,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) t_R = 0,99 min. LCMS (ESI) m/e 354,0 [(M+H)⁺, Calc para C₂₀H₂₈N₅O, 354,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método I) t_R = 0,85 min.

Ejemplo 260

35 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)tiazol-2-carboxamida

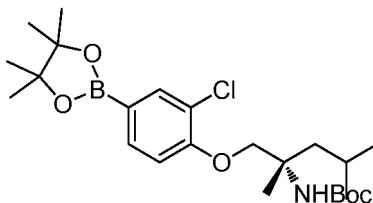


40 **Parte A.** (1-(4-bromo-2-clorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de 4-bromo-2-clorofenol (1,2 g, 5,78 mmol), K₂CO₃ (2,398 g, 17,35 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 251, partes A-E) (2,036 g, 6,94 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con cloruro de amonio acuoso (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml).

La capa orgánica se lavó con agua (2x50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar (1-(4-bromo-2-clorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,5 g, 3,45 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento claro. LCMS (ESI) *m/e* = 366,0 [(M+H-^tBu)⁺, calc. para C₁₈H₂₈BrClNO₃ 420,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): *t*_R = 2,51 min.

5



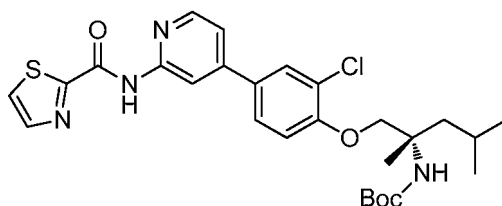
Parte B: (1-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

10

Una mezcla de (1-(4-bromo-2-clorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,2 g, 2,85 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,797 g, 3,14 mmol), acetato potásico (0,840 g, 8,56 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (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 tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas 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 (2x50 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ 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*)-*tert*-butilo (1,2 g, 2,57 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 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.

15

20



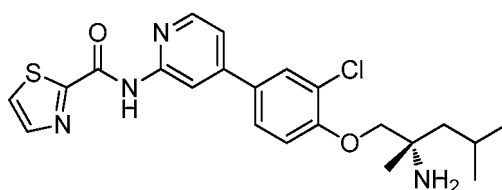
Parte C: (1-(2-cloro-4-(2-(tiazol-2-carboxamido)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

25

Una solución en agitación de (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 (98 mg, 0,209 mmol), N-(4-cloropiridin-2-il)tiazol-2-carboxamida (50 mg, 0,209 mmol), carbonato de cesio (136 mg, 0,417 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió catalizador XPhos de 2^a generación (24,62 mg, 0,031 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 2 h. La solución 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 (1-(2-cloro-4-(2-(tiazol-2-carboxamido)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (80 mg, 0,076 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo claro. El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 545,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₄ClN₄O₄S, 545,2]; tiempo de retención LC/MS (método F) *t*_R = 2,89 min.

30

35



40

Parte D: (*S*)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)tiazol-2-carboxamida

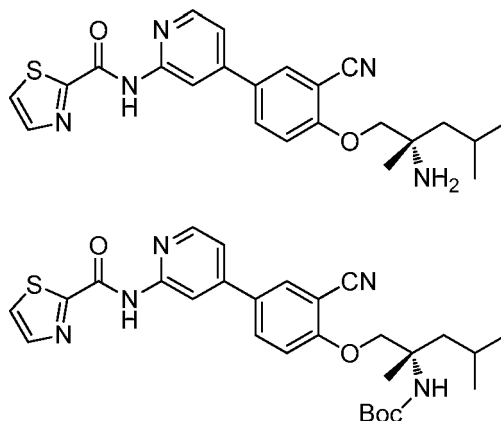
A una solución en agitación de (1-(2-cloro-4-(2-(tiazol-2-carboxamido)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (78 mg, 0,074 mmol) en DCM (2 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TFA (0,2 ml, 2,60 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La solución se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa usando el método A para proporcionar (*S*)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-

45

il)tiazol-2-carboxamida (7 mg, 0,015 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 445,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₆CIN₄O₂S, 445,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) t_R = 1,85 min. LCMS (ESI) m/e 445,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₆CIN₄O₂S, 445,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método I) t_R = 1,36 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,54 (d, J =1,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J =5,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J =3,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J =3,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J =2,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J =2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J =1,8, 5,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J =8,5 Hz, 1H), 3,8 (m, 2H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,5-1,6 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 0,90-0,95 (m, 6H) ppm.

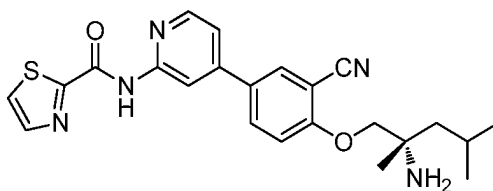
Ejemplo 261

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



Parte A: (1-(2-ciano-4-(2-(tiazol-2-carboxamido)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

A una solución en agitación de (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 (96 mg, 0,209 mmol) (preparado como en el ejemplo 254, parte B-G), N-(4-cloropiridin-2-il)tiazol-2-carboxamida (50 mg, 0,209 mmol), carbonato de cesio (136 mg, 0,417 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se le burbujé gas nitrógeno durante 5 min. A esta mezcla se le añadió precatalizador XPhos de 2^a generación (24,62 mg, 0,031 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después 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 (1-(2-ciano-4-(2-(tiazol-2-carboxamido)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (57 mg, 0,095 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo claro con un 89 % de pureza basándose en UV de la LCMS. LCMS (ESI) m/e 536,2 [(M+H)⁺ calc. para C₂₈H₃₄N₅O₄S, 536,2]; tiempo de retención LC/MS (método F) t_R = 2,63 min.

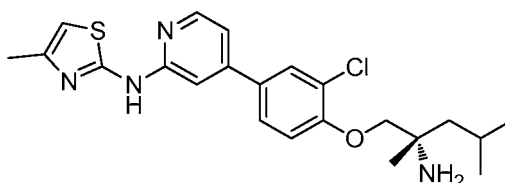


Parte B: (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)tiazol-2-carboxamida

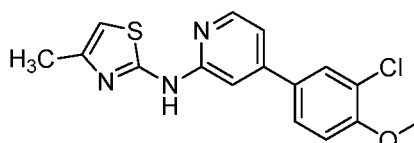
A una solución en agitación de (1-(2-ciano-4-(2-(tiazol-2-carboxamido)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (55 mg, 0,091 mmol) en DCM (2 ml) enfriado a 0 °C se le añadió TFA (0,2 ml, 2,60 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La solución se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa usando el método A para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)tiazol-2-carboxamida (13 mg, 0,029 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,54 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 2H), 8,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,8, 5,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,71 - 1,52 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,03 (m, 6H) ppm. LCMS (ESI) m/e 436,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₆N₅O₂S, 436,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) t_R = 1,62 min. LCMS (ESI) m/e 436,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₆N₅O₂S, 436,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método I) t_R = 1,26 min.

Ejemplo 262

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



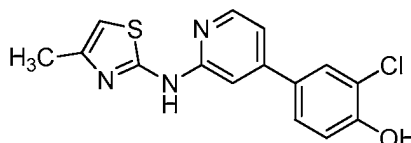
5

*Parte A. N-(4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina*

10

A una solución en agitación de 1-(4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il)tiourea (400 mg, 0,967 mmol) (preparado como se describe en el ejemplo 257, parte C) en EtOH (20 ml) se le añadió 1-cloropropan-2-ona (1,5 ml, 0,967 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron 20 g de hielo y el sólido se recogió por filtración al vacío. El sólido se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó al vacío para proporcionar N-(4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (130 mg, 0,157 mmol, 16 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 332,0 [(M+H)⁺], calc. para C₁₆H₁₅ClN₃OS, 332,0; tiempo de retención de la LC/MS (método B) *t_R* = 0,84 min.

15



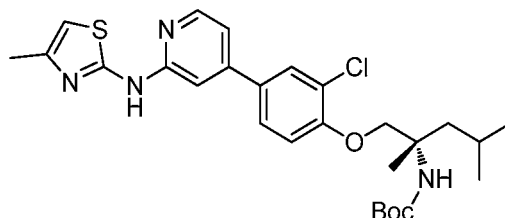
20

Parte B: 2-cloro-4-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)piridin-4-il)fenol

A una solución en agitación de N-(4-(3-cloro-4-metoxifenil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (125 mg, 0,151 mmol) en DCM (10 ml) enfriada a -10 °C se le añadió BBr₃ (1,00 ml, 10,58 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. 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 y se añadió MeOH seco (20 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico (15 ml) y el sólido obtenido se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar 2-cloro-4-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)piridin-4-il)fenol (62 mg, 0,137 mmol, 91 % de rendimiento). El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 318,0 [(M+H)⁺], calc. para C₁₅H₁₃ClN₃OS, 318,0; tiempo de retención LC/MS (método F) *t_R* = 2,02 min.

25

30

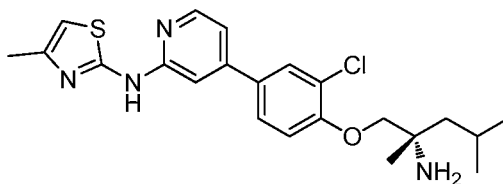
*Parte C: (1-(2-cloro-4-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

Una solución en agitación de 2-cloro-4-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)piridin-4-il)fenol (102 mg, 0,321 mmol) y carbonato potásico (444 mg, 3,21 mmol) en DMF (10 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 15 min. A esta mezcla se le añadió una solución 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 251, partes A-E) (122 mg, 0,417 mmol) en (1 ml de DMF) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 14 h. La solución 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). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar (1-(2-cloro-4-(2-((4-

40

45

metiltiazol-2-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (92 mg, 0,071 mmol, 22 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 531,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₆ClN₄O₃S, 531,2]; tiempo de retención LC/MS (método F) *t_R* = 2,73 min.



5

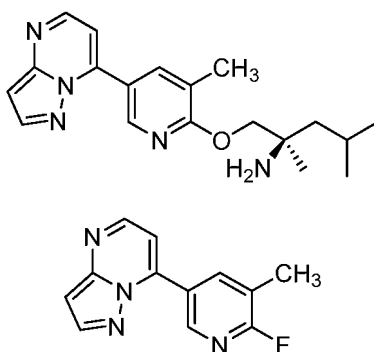
Parte D: (*S*)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

A una solución en agitación de (1-(2-cloro-4-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (90 mg, 0,069 mmol) en DCM (4 ml) enfriado a 0 °C se le añadió TFA (0,36 ml, 4,67 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La solución se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa usando el método B para proporcionar (*S*)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (1,1 mg, 2,53 μmol, 4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,40 - 8,28 (m, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,14 - 3,12 (m, 3H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,27 - 1,23 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,94 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/e* 431,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₈ClN₄OS, 431,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) *t_R* = 1,89 min. LCMS (ESI) *m/e* 431,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₈ClN₄OS, 431,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método I) *t_R* = 1,20 min.

20

Ejemplo 264

(*R*)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina



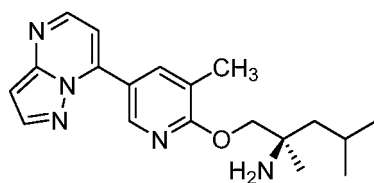
25

Parte A: 7-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina

30

Una solución en agitación de 7-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina (50 mg, 0,326 mmol), ácido (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)borónico (50,4 mg, 0,326 mmol) y carbonato de cesio (212 mg, 0,651 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió precatalizador XPhos de 2^a generación (38,4 mg, 0,049 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 2 h. La solución 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 7-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (38 mg, 0,165 mmol, 51 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 229,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₂H₁₀FN₄, 229,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método D) *t_R* = 1,86 min.

40



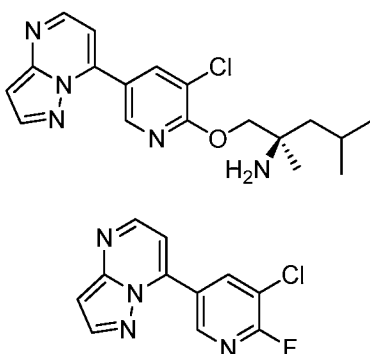
Parte B: (*R*)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina

45

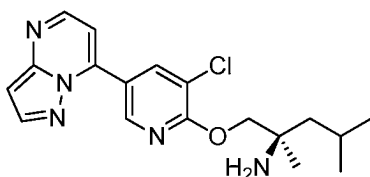
A una solución en agitación de (*R*)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina (5 mg, 0,013 mmol) y (*R*)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (27,4 mg, 0,209 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió carbonato de cesio (52,3 mg, 0,160 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se pasó a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con MeOH (5 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa usando el método A para proporcionar (*R*)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina (5 mg, 0,013 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,82 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 1,0, 2,5 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,93 - 1,78 (m, 2H), 1,67 (dd, *J* = 5,5, 14,1 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,07 (m, 6H). LCMS (ESI) *m/e* 340,2 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₉H₂₆N₅O, 340,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método J) *t*_R = 1,68 min. LCMS (ESI) *m/e* 340,2 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₉H₂₆N₅O, 340,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) *t*_R = 1,86 min.

Ejemplo 265

(*R*)-1-((3-cloro-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

Parte A: 7-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina

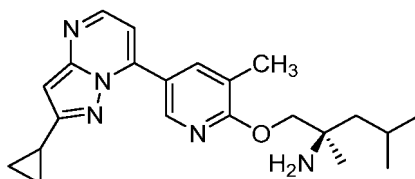
Una solución en agitación de 7-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina (100 mg, 0,651 mmol), ácido (5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)borónico (114 mg, 0,651 mmol) y carbonato de cesio (424 mg, 1,302 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (80 mg, 0,098 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 2 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 7-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (56 mg, 0,122 mmol, 19 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 249,0 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₁H₇ClFN₄, 249,0]; tiempo de retención de la LC/MS (método B) *t*_R = 0,95 min.

Parte B: (*R*)-1-((3-cloro-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

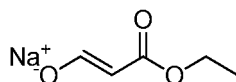
A una solución en agitación de (*R*)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (15,39 mg, 0,117 mmol) y 7-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (54 mg, 0,117 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió carbonato de cesio (38,2 mg, 0,117 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 12 h. La solución se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa usando el método A para proporcionar (*R*)-1-((3-cloro-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (2 mg, 5,28 μmol, 5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 8,98 - 8,86 (m, 1H), 8,79 - 8,72 (m, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,68 - 4,58 (m, 2H), 1,99 - 1,85 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,08 (m, 6H) ppm. LCMS (ESI) *m/e* 360,2, [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₈H₂₃ClN₅O, 360,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método I) *t*_R = 1,12 min. LCMS (ESI) *m/e* 360,2 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₁₈H₂₃ClN₅O, 360,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) *t*_R = 1,50 min.

Ejemplo 266

(R)-1-((5-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



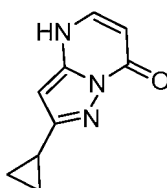
5



Parte A: (E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de sodio

- 10 Se añadió acetato de etilo (5 g, 56,8 mmol) a una solución de NaH (60%) (3,40 g, 142 mmol) en THF (50 ml) a temperatura ambiente. La temperatura interna de la mezcla de reacción se ajustó a 40 °C y se añadió formiato de etilo (8,41 g, 114 mmol) gota a gota para mantener la temperatura interna entre 40-42 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró en atmósfera de argón y el sólido de color blanco obtenido se lavó con hexano. El sólido de color blanco resultante se secó para proporcionar (E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de sodio (4,8 g, 34,8 mmol, 61 % de rendimiento). El producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,06 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 3,76-3,88 (m, 2H), 1,03-1,12 (m, 3H) ppm.

15

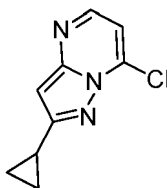


20

Parte B: 2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

- 25 A una solución de 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (1 g, 8,12 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió (E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de sodio (1,121 g, 8,12 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 88 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano al residuo y la mezcla se agitó durante 20 min. Se formó un sólido de color blanquecino y se recogió por filtración al vacío y se secó para proporcionar 2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (0,8 g, 4,57 mmol, 56 % de rendimiento) que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 176,2 [(M+H)⁺, calc. para C₉H₁₀N₃O 176,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t*_R = 1,43 min.

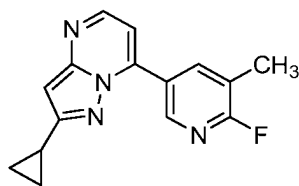
30



Parte C: 7-cloro-2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina

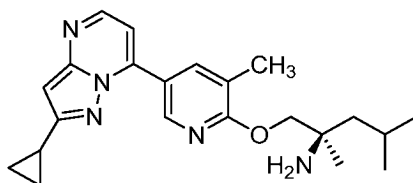
- 35 Se enfrió 2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol (0,5 g, 2,85 mmol) a 0 °C en un matraz de fondo redondo de 100 ml. Se añadió POCl₃ (1,330 ml, 14,27 mmol) gota a gota seguido de la adición lenta de DIPEA (0,748 ml, 4,28 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se calentó a 105 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo de color pardo obtenido se diluyó con hielo-agua y se basificó con solución saturada de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar la 7-cloro-2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina en bruto (rendimiento en bruto) (0,48 g, 2,479 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 194,2 [(M+H)⁺, calc. para C₉H₉ClN₃ 194,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t*_R = 1,95 min.

40



Parte D: 2-ciclopropil-7-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina

- 5 Una solución en agitación de 7-cloro-2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina (100 mg, 0,516 mmol), ácido (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)borónico (80 mg, 0,516 mmol) y carbonato de cesio (337 mg, 1,033 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con nitrógeno. Se añadió XPhos de 2ª generación (61,0 mg, 0,077 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. 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 2-ciclopropil-7-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (52 mg, 0,081 mmol, 16 % de rendimiento). El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 269,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₅H₁₄FN₄, 269,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) *t_R* = 2,31 min.

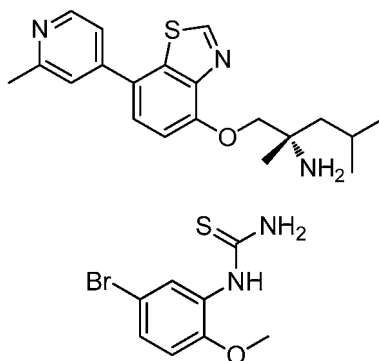


Parte E: (R)-1-((5-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- 20 A una solución en agitación de (R)-1-((5-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (3 mg, 7,67 μmol) y (R)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (22,25 mg, 0,170 mmol) en THF (2 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (1 M en THF) (0,130 ml, 0,130 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. La solución 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 (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa usando el método A para proporcionar (R)-1-((5-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (3 mg, 7,67 μmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,86 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,38 - 8,32 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,67 (dd, *J* = 5,5, 14,1 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,13 - 1,04 (m, 8H), 0,97 - 0,92 (m, 2H) ppm. LCMS (ESI) *m/e* 380,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₃₀N₅O, 380,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método I) *t_R* = 1,98 min. LCMS (ESI) *m/e* 380,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₃₀N₅O, 380,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) *t_R* = 2,30 min.

35 Ejemplo 267

(S)-2,4-dimetil-1-((7-(2-metilpiridin-4-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-amina

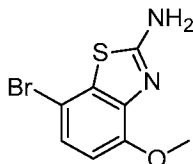


40

Parte A: 1-(5-bromo-2-metoxifenil)tiourea

- 45 A una solución en agitación de 5-bromo-2-metoxianilina (1 g, 4,95 mmol) en HCl conc. (5 ml) y agua (20 ml) se le

añadió tiocianato de potasio (0,481 g, 4,95 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (150 ml) y la solución se extrajo con CHCl₃ (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 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-(5-bromo-2-metoxifenil)tiourea (960 mg, 2,94 mmol, 59 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ESI) *m/e* 261,0 [(M+2H)⁺, calc. para C₈H₁₀BrN₂OS, 260,9]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1) *t_R* = 2,09 min.

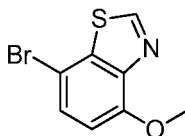


10

Parte B: 7-bromo-4-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina

A una solución en agitación de 1-(5-bromo-2-metoxifenil)tiourea (960 mg, 2,94 mmol) en CHCl₃ (25 ml) enfriada a 0 °C se le añadió bromo (0,303 ml, 5,88 mmol) gota a gota durante un periodo de 3 min en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se calentó a reflujo a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido obtenido se recogió por filtración al vacío. El sólido se secó al vacío a temperatura ambiente para proporcionar 7-bromo-4-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (940 mg, 2,79 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 259,0 [(M+H)⁺, calc. para C₈H₈BrN₂OS, 258,9]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1) *t_R* = 1,78 min.

20

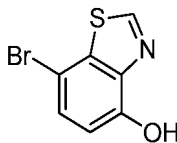


25

Parte C: 7-bromo-4-metoxibenzo[d]tiazol

A una solución en agitación de 7-bromo-4-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (100 mg, 0,386 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió nitrito de *tert*-butilo (0,25 ml, 2,085 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron 10 ml de agua y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 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 7-bromo-4-metoxibenzo[d]tiazol (89 mg, 0,350 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 9,22 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H) ppm. LCMS (ESI) *m/e* 244,0 [(M+H)⁺, calc. para C₈H₇BrNOS, 244,0]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1) *t_R* = 2,17 min.

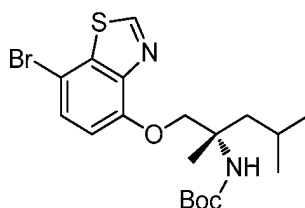
35



Parte D: 7-bromobenzo[d]tiazol-4-ol

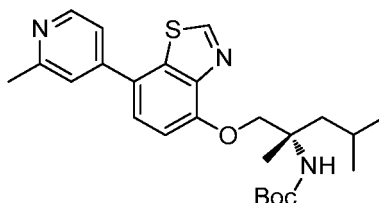
A una solución en agitación de 7-bromo-4-metoxibenzo[d]tiazol (80 mg, 0,315 mmol) en DCM (5 ml) enfriada a 0 °C se le añadió BBr₃ 1 M en DCM (0,629 ml, 0,629 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 50 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó lentamente con MeOH seco (15 ml), después se agitó durante 10 min. La solución se concentró a presión reducida. Se obtuvo 7-bromobenzo[d]tiazol-4-ol (78 mg, 0,312 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. El sólido se usó tal cual en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 229,8 [(M+H)⁺, calc. para C₇H₅BrNOS, 229,9]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1) *t_R* = 2,09 min.

45



Parte E: (1-((7-bromobenzo[d]thiazol-4-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

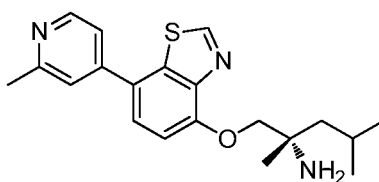
- 5 A una solución en agitación de 7-bromobenzo[d]thiazol-4-ol (75 mg, 0,300 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió carbonato potásico (166 mg, 1,200 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió una solución de 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 251, partes A-E) (88 mg, 0,300 mmol) en 0,5 ml de DMF. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. Se añadió agua (15 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml).
- 10 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo (1-((7-bromobenzo[d]thiazol-4-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (105 mg, 0,156 mmol, 52 % de rendimiento). El material se usó tal cual en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 443,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₈BrN₂O₃S, 443,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1) *t_R* = 2,56 min.
- 15



Parte F: (2,4-dimetil-1-((7-(2-metilpiridin-4-il)benzo[d]thiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 20 Una solución en agitación de (1-((7-bromobenzo[d]thiazol-4-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (40 mg, 0,060 mmol), ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico (8,15 mg, 0,060 mmol) y carbonato de cesio (38,8 mg, 0,119 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se le purgó argón durante 2 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,431 mg, 2,98 μmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 12 h.
- 25

- La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar (2,4-dimetil-1-((7-(2-metilpiridin-4-il)benzo[d]thiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (26 mg, 0,055 mmol, 93 % de rendimiento) con un 97 % de pureza basándose en UV de la LCMS. LCMS (ESI) *m/e* 456,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₄N₃O₃S, 456,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1) *t_R* = 2,58 min.
- 30



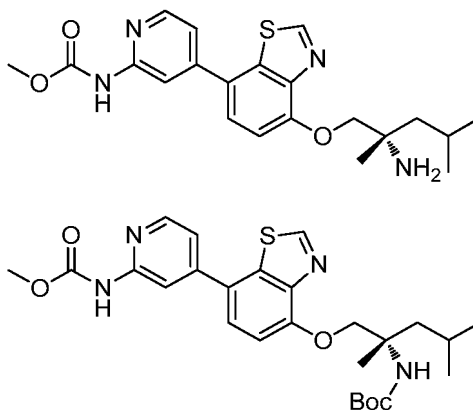
- 35 *Parte G: (S)-2,4-dimetil-1-((7-(2-metilpiridin-4-il)benzo[d]thiazol-4-il)oxi)pentan-2-amina*

- 40 A una solución en agitación de (2,4-dimetil-1-((7-(2-metilpiridin-4-il)benzo[d]thiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (25 mg, 0,053 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (4,10 μl, 0,053 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó mediante LC/MS preparativa usando el método B para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-((7-(2-metilpiridin-4-il)benzo[d]thiazol-4-il)oxi)pentan-2-amina (5 mg, 8,48 μmol, 16 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 9,52 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,19 - 8,07 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,54 - 4,36 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,14 - 0,97 (m, 6H) ppm. LCMS (ESI) *m/e* 356,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₆N₃OS, 356,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) *t_R* = 1,89 min. LCMS (ESI) *m/e* 356,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₆N₃OS, 356,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método I) *t_R*
- 45

=1,35 min.

Ejemplo 269

5 (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)benzo[d]tiazol-7-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

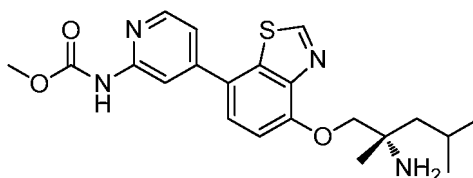


10

Parte A: (4-(4-((2-(Boc-amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)benzo[d]tiazol-7-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

A una solución en agitación de (1-((7-bromobenzo[d]tiazol-4-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (40 mg, 0,060 mmol) (preparado como se describe en el ejemplo 267, partes A-E), (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)carbamato de metilo (16,56 mg, 0,060 mmol) y carbonato de cesio (38,8 mg, 0,119 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se le purgó argón durante 2 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,431 mg, 2,98 μmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar 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 (100 ml) y salmuera (100 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-(4-((2-(Boc-amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)benzo[d]tiazol-7-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (96 mg, 0,039 mmol, 66 % de rendimiento). El producto se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 515,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₅N₄O₅S, 515,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1) *t_R* = 2,57 min.

25



Parte B: (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)benzo[d]tiazol-7-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo

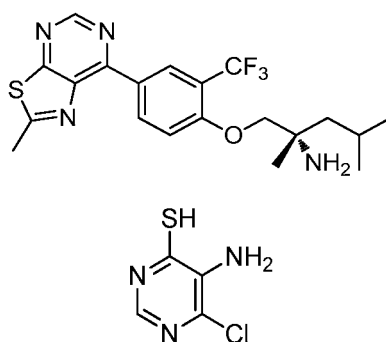
30 A una solución en agitación de (4-(4-((2-(Boc-amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)benzo[d]tiazol-7-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (96 mg, 0,039 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,15 ml, 1,947 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante LC/MS preparativa usando el método B para proporcionar (4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)benzo[d]tiazol-7-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo (7 mg, 10,57 μmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 9,44 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,8, 5,3 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,83 - 1,73 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,15 - 0,98 (m, 6H) ppm. LCMS (ESI) *m/e* 415,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₇N₄O₃S, 415,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) *t_R* = 1,87 min. LCMS (ESI) *m/e* 415,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₇N₄O₃S, 415,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método I) *t_R* = 1,60 min.

40

Ejemplo 270

(S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metiltiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina

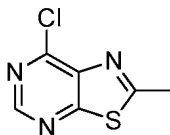
45



5 **Parte A: 5-amino-6-cloropirimidin-4-tiol**

A una solución de 4,6-dicloropirimidin-5-amina (250 mg, 1,524 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió hidrosulfuro de sodio hidrato (113 mg, 1,524 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió solución acuosa al 10 % e hidróxido sódico. El pH se ajustó a pH 5 añadiendo ácido acético. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-amino-6-cloropirimidin-4-tiol (270 mg, 1,186 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 162,4 [(M+H)⁺, calc. para C₄H₅ClN₃S 162,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 0,55 min.

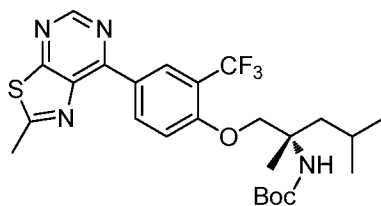
15



Parte B: 7-cloro-2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidina

Una mezcla de 5-amino-6-cloropirimidin-4-tiol (200 mg, 1,238 mmol) y trietilortoacetato (5 ml, 27,1 mmol) se agitó a 130 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo éter de petróleo/acetato de etilo (0-25%) para proporcionar 7-cloro-2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidina (65 mg, 0,350 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 186,4 [(M+H)⁺, calc. para C₆H₅ClN₃S 185,98]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 0,72 min.

25

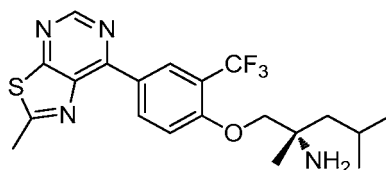


30 **Parte C: (2,4-dimetil-1-(4-(2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una solución de 7-cloro-2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidina (40 mg, 0,215 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 255, partes A y B) (108 mg, 0,215 mmol), carbonato de cesio (140 mg, 0,431 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,80 mg, 10,77 μmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se le añadió agua (50 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa usando acetato de etilo al 30 % en hexanos. El área requerida se recogió, se disolvió en diclorometano (25 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (56 mg, 0,049 mmol, 23 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 525,6 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₂F₃N₄O₃S 525,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,42 min.

35

40

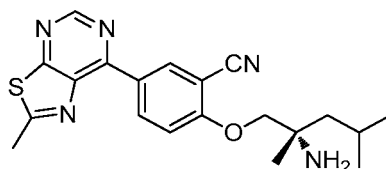


Parte D: (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina

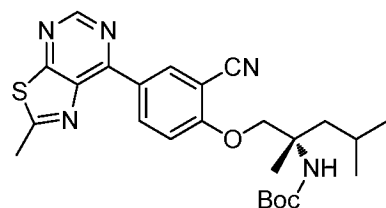
- 5 A una solución de (2,4-dimetil-1-(4-(2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (50 mg, 0,044 mmol) en diclorometano (2 ml), se le añadió TFA (0,3 ml, 3,89 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina (5 mg, 0,012 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 425,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₄F₃N₄OS 425,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,96 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 2,29 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 9,18 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 9,11 - 9,16 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,41 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 4,10 (d, *J*=6,02 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,83 - 1,91 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,03 (m 6H) ppm.

15 Ejemplo 271

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)benzocitrilo



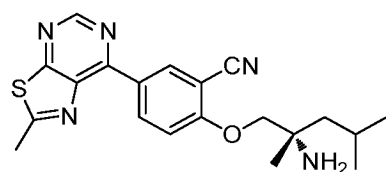
20



Parte A: (1-(2-ciano-4-(2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

- 25 Una solución de 7-cloro-2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidina (preparado como se describe en el ejemplo 270) (40 mg, 0,215 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 254, parte B-G) (99 mg, 0,215 mmol), carbonato de cesio (140 mg, 0,431 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,80 mg, 10,77 μmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se le añadió agua (50 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa usando acetato de etilo al 30 % en hexanos. El área requerida se recogió, se disolvió en diclorometano (25 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-ciano-4-(2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (82 mg, 0,095 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 482,6 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₂N₅O₃S 482,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,33 min.

35



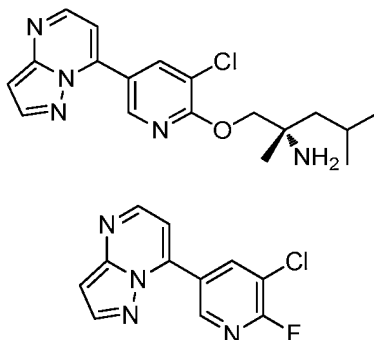
40 Parte B: (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)benzocitrilo

A una solución de (1-(2-ciano-4-(2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (80 mg, 0,086 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió TFA (6,65 μl, 0,086 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El

material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método B) lo que proporcionó (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)benzocitrilo (15 mg, 0,038 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 382,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₄N₅OS 382,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 2,56 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): t_R = 2,17 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 9,20 (d, J =2,01 Hz, 1H), 9,14 (dd, J =9,04, 2,01 Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,49 (d, J =9,04 Hz, 1H), 4,38 (d, J =2,01 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,96 -1,86 (m, 2H), 1,77 (d, J =5,02 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,09 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 272

10 (S)-1-((3-cloro-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

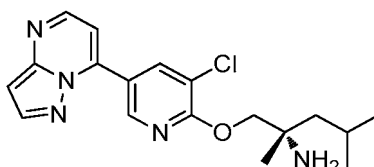


15

Parte A: 7-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (65 mg, 0,423 mmol), ácido (5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)borónico (74,2 mg, 0,423 mmol), carbonato de cesio (276 mg, 0,847 mmol) en una mezcla en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (17,28 mg, 0,021 mmol) a la mezcla de reacción y mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró y al residuo se le añadió agua (15 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (2x15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina en bruto (95 mg, 0,191 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ESI) m/e 249,5 [(M+H)⁺, calc. para C₁₁H₇ClFN₄ 249,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t_R = 0,89 min.

25



30

Parte B: (S)-1-((3-cloro-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A una solución de 7-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (40 mg, 0,161 mmol) y (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (21,11 mg, 0,161 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (1 M en THF) (0,161 ml, 0,161 mmol) en atmósfera de nitrógeno. 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) lo que proporcionó (S)-1-((3-cloro-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, TFA (10 mg, 0,021 mmol, 13 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 360,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₈H₂₃ClN₅O-TFA 360,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 2,14 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): t_R = 1,94 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 8,87 - 8,94 (m, 1H), 8,75 (d, J =2,51 Hz, 1H), 8,59 (d, J =4,52 Hz, 1H), 8,25 (d, J =2,51 Hz, 1H), 7,24 (d, J =4,52 Hz, 1H), 6,83 (d, J =2,01 Hz, 1H), 4,64 (d, J =4,02 Hz, 2H), 1,89 - 1,96 (m, 2H), 1,73 (d, J =8,53 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,08 (m, 6H) ppm.

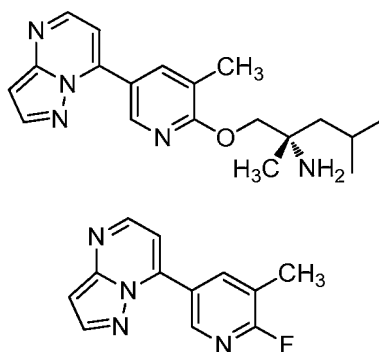
35

40

Ejemplo 275

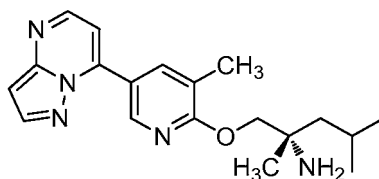
45

(S)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina



5 **Parte A: 7-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina**

Una solución en agitación de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (65 mg, 0,423 mmol), ácido (6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)borónico (65,6 mg, 0,423 mmol), carbonato de cesio (276 mg, 0,847 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (17,28 mg, 0,021 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (70 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar 7-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (79 mg, 0,211 mmol, 50 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 229,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₂H₁₀FN₄, 229,0]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1) *t_R* = 1,70 min.

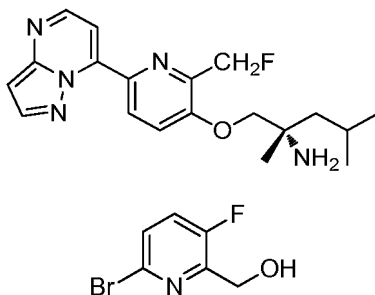


20 **Parte B: (S)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina**

A una solución en agitación de 7-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (40 mg, 0,107 mmol) y (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (14,03 mg, 0,107 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (1 M en THF) (0,267 ml, 0,267 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h. Se añadió MeOH (2 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante LC/MS preparativa usando el método A para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina (25 mg, 0,072 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8,73 - 8,95 (m, 1H), 8,53 - 8,66 (m, 1H), 8,31 - 8,46 (m, 1H), 8,18 - 8,30 (m, 1H), 7,12 - 7,27 (m, 1H), 6,67 - 6,87 (m, 1H), 4,51 - 4,66 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,82 - 2,03 (m, 2H), 1,61 - 1,77 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 0,94 (m, 6H) ppm. LCMS (ESI) *m/e* 340,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₆N₅O, 340,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H) *t_R* = 2,15 min. LCMS (ESI) *m/e* 340,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₆N₅O, 340,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,97 min.

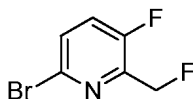
35 **Ejemplo 276**

(S)-1-((2-(fluorometil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



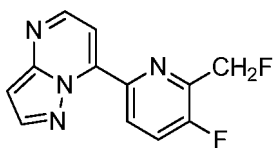
Parte A: (6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metanol

Una solución de 6-bromo-3-fluoropicolinaldehído (250 mg, 1,226 mmol) en metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se enfrió a 0 °C, después se añadió borohidruro sódico (46,4 mg, 1,226 mmol) en dos porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (15 ml) a la mezcla de reacción y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metanol en bruto (236 mg, 1,100 mmol, 90 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 206,0 (patrón de bromo) [(M+H)⁺, calc. para C₆H₆BrFNO 205,9]; tiempo de retención de la LC/MS (método G) *t_R* = 1,17 min.



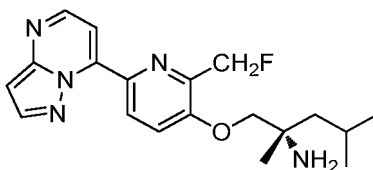
Parte B: 6-bromo-3-fluoro-2-(fluorometil)piridina

Una solución de (6-bromo-3-fluoropiridin-2-il)metanol (230 mg, 1,072 mmol) en diclorometano (8 ml) se enfrió a -20 °C y se añadió DAST (0,142 ml, 1,072 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-bromo-3-fluoro-2-(fluorometil)piridina en bruto (170 mg, 0,662 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. El producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 208,0, 210,0 (patrón de bromo) [(M+H)⁺, calc. para C₆H₅BrF₂N 208,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 0,81 min.



Parte C: 7-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (75 mg, 0,488 mmol), 6-bromo-3-fluoro-2-(fluorometil)piridina (102 mg, 0,488 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (28,2 mg, 0,024 mmol) y hexametilditina (0,101 ml, 0,488 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 2 min y se irradió a 130 °C en un microondas durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 7-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (72 mg, 0,120 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 247,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₂H₉F₂N₄ 247,1]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t_R* = 0,79 min.

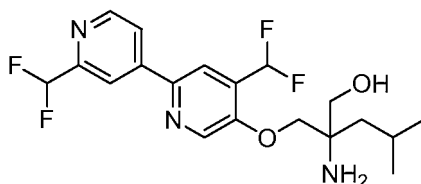


Parte D: (S)-1-((2-(fluorometil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

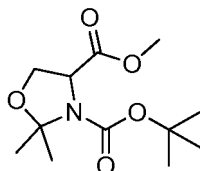
A una solución de (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (27,7 mg, 0,211 mmol) y 7-(5-fluoro-6-(fluorometil)piridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (52 mg, 0,211 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (0,317 ml, 0,317 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 12 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método B) lo que proporcionó (S)-1-((2-(fluorometil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (6 mg, 0,017 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 358,3 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₅FN₅O 358,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,26 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,08 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 9,29 - 9,35 (m, 1H), 8,63 - 8,67 (m, 1H), 8,25 - 8,34 (m, 1H), 7,82 - 7,87 (m, 1H), 7,76 - 7,82 (m, 1H), 6,83 - 6,88 (m, 1H), 5,59 - 5,87 (m, 2H), 4,34 - 4,41 (m, 1H), 4,24 - 4,32 (m, 1H), 1,85 - 1,99 (m, 2H), 1,69 - 1,78 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,10 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 277

2-amino-2-(((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)metil)-4-metilpentan-1-ol

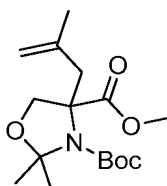


5



Parte A: 2,2-dimetiloxazolidin-3,4-dicarboxilato de 3-terc-butil 4-metilo

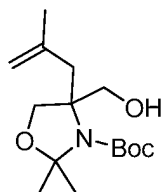
- 10 A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiopropanoato de metilo (2 g, 9,12 mmol) en acetona (50 ml) y 2,2-dimetoxipropano (10 ml, 9,12 mmol) se le añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,2 ml, 1,578 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (150 ml) al residuo y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2,2-dimetiloxazolidin-3,4-dicarboxilato de 3-terc-butil 4-metilo (1,92 g, 7,40 mmol, 81 % de rendimiento)
- 15 en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,50-4,35 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,44 (s, 9H) ppm.



20

Parte B: 2,2-dimetil-4-(2-metilalil)oxazolidin-3,4-dicarboxilato de 3-terc-butil 4-metilo

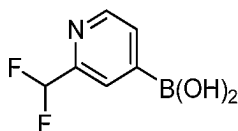
- 25 Una solución de LHMDs (1 M en THF) (5,37 ml, 5,37 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a -80°C y se añadió 2,2-dimetiloxazolidin-3,4-dicarboxilato de 3-terc-butil 4-metilo (0,87 g, 3,36 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -80°C y se añadió 3-bromo-2-metilprop1-eno (1,409 g, 10,43 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -80°C durante 2 h y a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 2,2-dimetil-4-(2-metilalil)oxazolidin-3,4-dicarboxilato de 3-terc-butil 4-metilo (400 mg, 1,276 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 5,00 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,15-4,10 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,19-2,93 (dd, $J = 14,1$ Hz, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,44 (s, 9H) ppm.
- 35



Parte C: 4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-4-(2-metilalil)oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo

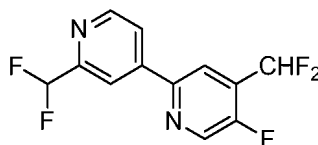
- 40 Una solución de 2,2-dimetil-4-(2-metilalil)oxazolidin-3,4-dicarboxilato de 3-terc-butil 4-metilo (560 mg, 1,787 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se enfrió a 0°C , después se añadió LAH (1 M en THF) (2,5 ml, 2,500 mmol) gota a gota en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La

capa de acetato de etilo se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-4-(2-metilalil)oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (320 mg, 1,121 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,95-4,85 (m, 2H), 4,75-4,65 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,60-3,40 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,80-1,70 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,45-1,35 (s, 15H) ppm.



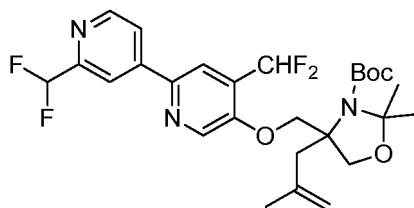
Parte D: ácido (2-(difluorometil)piridin-4-il)borónico

Una solución de ácido hipodibórico (576 mg, 6,42 mmol), acetato potásico (1260 mg, 12,84 mmol) y 2-(diciclohexilfosfin)-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (204 mg, 0,428 mmol) en etanol (20 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se le añadió precatalizador XPhos de 2^a generación (168 mg, 0,214 mmol) en atmósfera de nitrógeno para dar una suspensión y la mezcla de reacción se purgó en atmósfera de nitrógeno durante 5 min. Se añadió 4-cloro-2-(difluorometil)piridina (700 mg, 4,28 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se pasó a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. Se obtuvo ácido (2-(difluorometil)piridin-4-il)borónico (740 mg, 4,28 mmol, rendimiento cuantitativo en bruto). Se usó sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 174,0 [(M+H)⁺, calc. para C₆H₇BF₂NO₂ 174,0]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): t_R = 0,43 min.



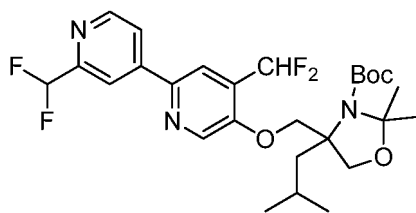
Parte E: 4-bromo-2-(difluorometil)piridina

Una solución de ácido (2-(difluorometil)piridin-4-il)borónico (4,59 g, 26,5 mmol), 2-bromo-4-(difluorometil)-5-fluoropiridina (3 g, 13,27 mmol), fosfato tripotásico (2 M en agua) (19,91 ml, 39,8 mmol) y precatalizador XPhos de 2^a generación (0,313 g, 0,398 mmol) en THF (12 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Después se calentó la solución a 80 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se pasó a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (120 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para proporcionar 2',4-bis(difluorometil)-5-fluoro-2,4'-bipiridina (2,5 g, 7,39 mmol, 55,6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. LCMS (ESI) *m/e* 275,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₂H₇F₅N₂ 275,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t_R = 1,59 min.



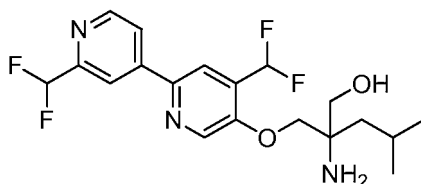
Parte F: 4-(((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-4-(2-metilalil)oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución de 2',4-bis(difluorometil)-5-fluoro-2,4'-bipiridina (45 mg, 0,164 mmol) y 4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-4-(2-metilalil)oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (46,8 mg, 0,164 mmol) en tetrahidrofurano se le añadió *tert*-butóxido de potasio (1 M en THF) (0,7 ml, 0,700 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto 4-(((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-4-(2-metilalil)oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (75 mg, 0,093 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación. LCMS (ESI) *m/e* 540,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₄F₄N₃O₄ 540,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método G): t_R = 4,09 min.



5 *Parte G: 4-(((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)metil)-4-isobutil-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo*

A una solución de 4-(((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)metil)-2,2-dimetil-4-(2-metilalil)oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (62 mg, 0,077 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió paladio sobre carbono (15 mg, 0,014 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 101,325 kPa (1 atm) de gas hidrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con metanol (15 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)metil)-4-isobutil-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (73 mg, 0,047 mmol, 61 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 542,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₆F₄N₃O₄ 542,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,24 min.



15

Parte H: 2-amino-2-(((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)metil)-4-metilpentan-1-ol

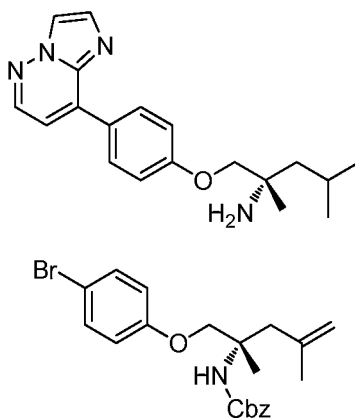
Una solución de 4-(((2',4-bis(difluorometil)[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)metil)-4-isobutil-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (72 mg, 0,047 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y HCl 6 N (4 ml) se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar 2-amino-2-(((2',4-bis(difluorometil)[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)metil)-4-metilpentan-1-ol (1,5 mg, 3,62 μmol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 402,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₄F₄N₃O₂ 402,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,47 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,16 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,75 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 7,33 - 6,67 (m, 2H), 4,28 (d, *J*=1,0 Hz, 2H), 3,71 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 3,58 (d, *J*=11,0 Hz, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,59 (t, *J*=5,8 Hz, 2H), 1,02 (t, *J*=6,5 Hz, 6H) ppm.

25

Ejemplo 281

30

(*S*)-1-(4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



35

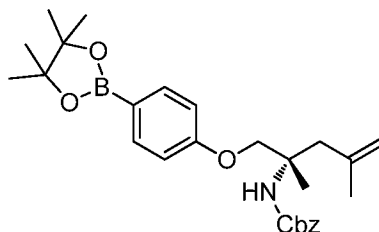
Parte A: (1-(4-bromofenoxi)-2,4-dimetilpent-4-en-2-il)carbamato de (S)-bencilo

Una mezcla de 4-bromofenol (0,3 g, 1,734 mmol), 2,2-dióxido de 4-metil-4-(2-metilalil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de(*S*)-bencilo (0,733 g, 2,254 mmol), K₂CO₃ (0,599 g, 4,34 mmol) en DMF (6,94 ml) se calentó a 80 °C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml), se lavó con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se

40

purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo/hexano) para proporcionar (1-(4-bromofenoxi)-2,4-dimetilpent-4-en-2-il)carbamato de (S)-bencilo (0,8 g, 1,683 mmol, 97 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/e 418,3; 420,3 (patrón de bromo) [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₆BrNO₃ 418,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t_R = 1,22 min.

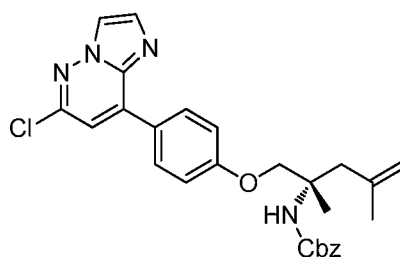
5



Parte B: (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pent-4-en-2-il)carbamato de (S)-bencilo

- 10 Una solución de (1-(4-bromofenoxi)-2,4-dimetilpent-4-en-2-il)carbamato de (S)-bencilo (0,2 g, 0,478 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,182 g, 0,717 mmol) y acetato potásico (0,141 g, 1,434 mmol) en 1,4-dioxano (2,39 ml) se purgó con argón durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,039 g, 0,048 mmol) a la mezcla de reacción, se calentó a presión de argón a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-15 % de acetato de etilo/hexano) para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pent-4-en-2-il)carbamato de (S)-bencilo (0,13 g, 0,263 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso. LCMS (ESI) m/e 466,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₇BNO₅ 466,3]; tiempo de retención de la LC/MS (método F): t_R = 2,55 min.

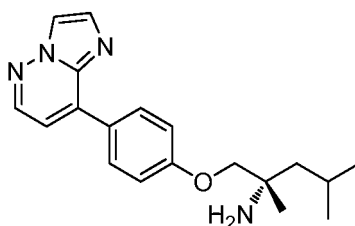
20



Parte C: (1-(4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpent-4-en-2-il)carbamato de (S)-bencilo

- 25 Una solución de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (0,05 g, 0,215 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pent-4-en-2-il)carbamato de (S)-bencilo (0,110 g, 0,237 mmol) y fosfato potásico tribásico (2 M en agua) (0,323 ml, 0,645 mmol) en 1,4-dioxano (1,075 ml) se purgó con argón durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (trifenilfosfina)paladio (0) (0,012 g, 10,75 μmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de argón y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (20 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-60 % de acetato de etilo/hexano) para proporcionar (1-(4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpent-4-en-2-il)carbamato de (S)-bencilo (0,05 g, 0,092 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso. LCMS (ESI) m/e 491,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₂₈ClN₄O₃ 491,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 2,88 min.

35



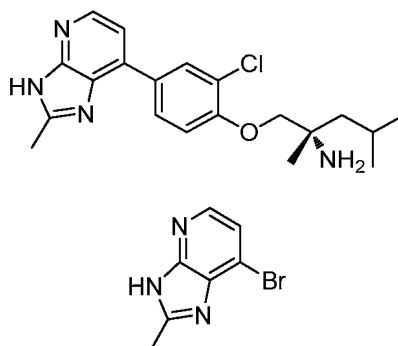
Parte D: (S)-1-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- 40 A una solución de (1-(4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpent-4-en-2-il)carbamato de (S)-bencilo (0,055 g, 0,100 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se le añadió paladio sobre carbono (0,027 g, 0,025 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a 101,325 kPa (1 atm) durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó

con metanol (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar (S)-1-(4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,024 g, 0,070 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 325,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₅N₄O 325, 2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 1,80 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 8,48 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,22 - 8,19 (m, 1H), 8,18 - 8,13 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 4,22 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H) ppm.

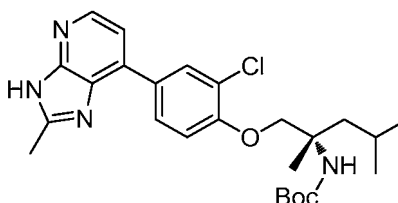
Ejemplo 282

10 (S)-1-(2-cloro-4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



15 *Parte A: 7-bromo-2-metil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridina*

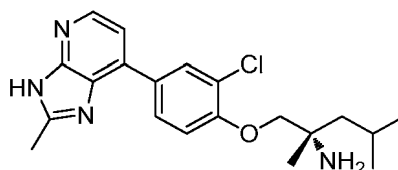
Una mezcla de 4-bromopiridin-2,3-diamina (0,15 g, 0,798 mmol), AcOH (0,069 ml, 1,197 mmol) y PPA (0,340 ml, 0,798 mmol) se calentó a 150 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 13 con NaOH acuoso (10 %). La solución se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Las capas de acetato de etilo se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 7-bromo-2-metil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridina (0,130 g, 0,460 mmol, 58 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 212,0 [(M+H)⁺, calc. para C₇H₇BrN₃ 212,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 0,49 min.



25 *Parte B: (1-(2-cloro-4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

Una solución de 7-bromo-2-metil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridina (0,1 g, 0,472 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 260, parte A and B) (0,265 g, 0,566 mmol) y K₂CO₃ (0,196 g, 1,415 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se purgó con argón durante 5 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,019 g, 0,024 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de argón y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0 - 10 % de CHCl₃/MeOH) para proporcionar (1-(2-cloro-4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,08 g, 0,169 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 473,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₄ClN₄O₃ 473,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 0,98 min.

40



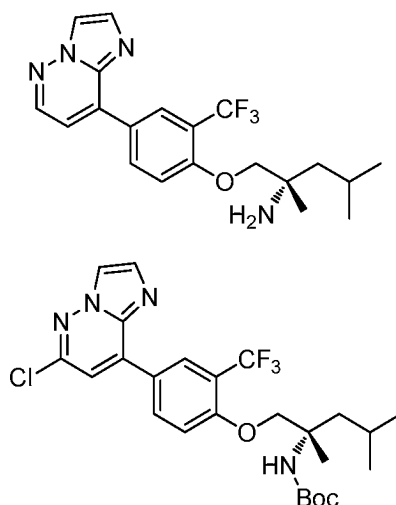
*Parte C: (S)-1-(2-cloro-4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina*

45 A una solución de (1-(2-cloro-4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-

tert-butilo (0,05 g, 0,106 mmol) en diclorometano (0,5 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,661 ml, 2,64 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS preparativa (método A) para proporcionar (S)-1-(2-cloro-4-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, 2 TFA (0,017 g, 0,029 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 373,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₆ClN₄O 373,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 0,83 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 0,92 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,23 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,97 - 1,85 (m, 2H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H) ppm.

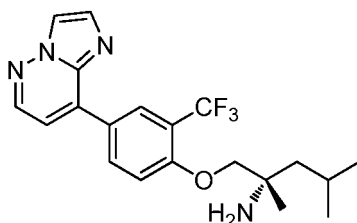
Ejemplo 283

(S)-1-(4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



20 **Parte A:** (1-(4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

Una solución de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,03 g, 0,129 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 255, partes A y B) (0,065 g, 0,129 mmol) y fosfato potásico tribásico (2 m en agua) (0,194 ml, 0,387 mmol) en 1,4-dioxano (0,645 ml) se purgó con argón durante 10 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (7,46 mg, 6,45 μmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de argón y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x 30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo/hexano) para dar (1-(4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,042 g, 0,073 mmol, 57 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 527,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₁ClF₃N₄O₃ 527,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): *t_R* = 1,28 min.



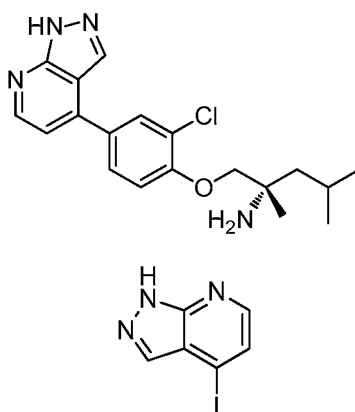
35 **Parte B:** (S)-1-(4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A una solución de (1-(4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,04 g, 0,076 mmol) en metanol (3 ml) se le añadió paladio sobre carbono (0,020 g, 0,019 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó en 101,325 kPa (1 atm) de H₂ durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con metanol (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (2 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió TFA (0,088 ml, 1,139 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El

disolvente se eliminó a presión reducida y el compuesto en bruto se purificó por RP-HPLC (TFA en agua y acetonitrilo) para proporcionar (S)-1-(4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, TFA (0,030 g, 0,055 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 393,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₄F₃N₄O, 393,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,02 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 8,57 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 2,2, 8,8 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H) ppm.

10 Ejemplo 284

(S)-1-(2-cloro-4-(1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

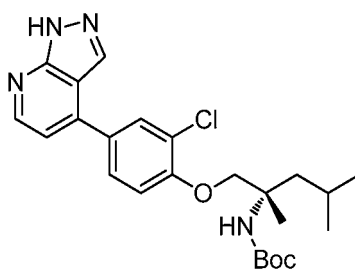


15

Parte A: 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina

20 A una solución de 2-fluoro-4-yodonicotinaldehído (0,2 g, 0,797 mmol) en 2-propanol (2 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (0,2 ml, 6,37 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y acetato de etilo (8 ml). La capa de acetato de etilo se separó. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2x6 ml). La capa combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (0,150 g, 0,612 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó en la etapa siguiente sin purificación. LCMS (ESI) *m/e* 246,0 [(M+H)⁺, calc. para C₆H₅IN₃ 246,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): *t_R* = 1,65 min.

25



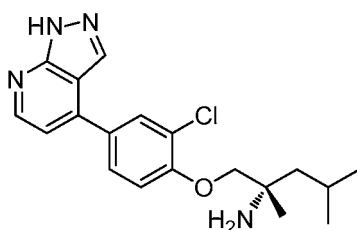
30

Parte B: (1-(2-cloro-4-(1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

35 Una solución de 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (0,030 g, 0,122 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 260, parte A and B) (0,057 g, 0,122 mmol) y fosfato de potasio, dibásico (0,043 g, 0,245 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se purgó con argón durante 10 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,00 mg, 0,012 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de argón y se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción 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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida.

40 El producto en bruto se purificó por TLC prep. usando acetato de etilo al 40 % en hexano. El área requerida se recogió, se disolvió en metanol al 10 % en diclorometano (20 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-cloro-4-(1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,032 g, 0,063 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 459,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₂ClN₄O₃ 459,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): *t_R* = 2,16 min.

45

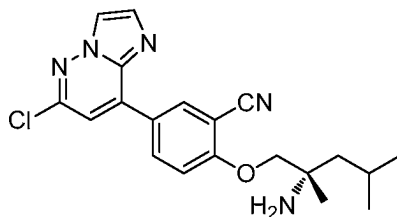


Parte C: (S)-1-(2-cloro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

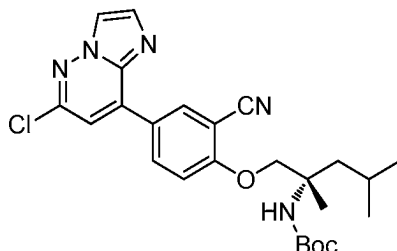
- 5 A una solución de (1-(2-cloro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,032 g, 0,063 mmol) en diclorometano (0,5 ml) enfriado a 0 °C se le añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M) (0,016 ml, 0,063 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió éter dietílico (5 ml) y se agitó durante 30 min. El disolvente se separó y el sólido se secó a alto vacío para proporcionar (S)-1-(2-cloro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, 0,5 HCl (0,023 g, 0,059 mmol, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 359,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₄ClN₄O, 359,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 1,91 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,67 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 1,98 - 1,85 (m, 2H), 1,75 - 1,70 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,08 - 1,03 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 286

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzonitrilo



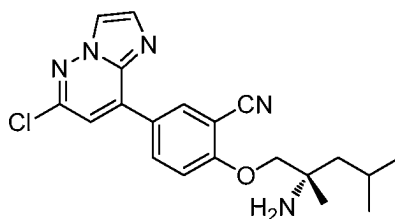
20



Parte A: (1-(4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

- 25 Una solución de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,04 g, 0,172 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 se describe en el ejemplo 285) (0,079 g, 0,172 mmol) y fosfato potásico tribásico (2 M en agua) (0,258 ml, 0,516 mmol) en 1,4-dioxano (0,860 ml) se purgó con argón durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (9,94 mg, 8,60 μmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de argón y la mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo/hexano) para dar (1-(4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,055 g, 0,091 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 484,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₁ClN₅O₃ 484,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,18 min.

35

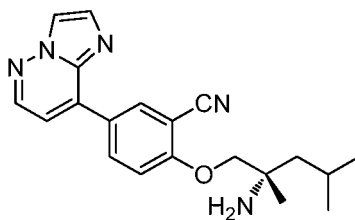


Parte B: (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzonitrilo

5 A una solución de (1-(4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,015 g, 0,031 mmol) en diclorometano (1 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TFA (0,048 ml, 0,620 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno (3 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida (repetido 2 veces más). El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzonitrilo (7,8 mg, 0,020 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 384,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₃ClN₅O 384,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,63 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,29 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ 8,66 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,58 - 8,49 (m, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 2H), 1,94 - 1,78 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,10 - 1,02 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 287

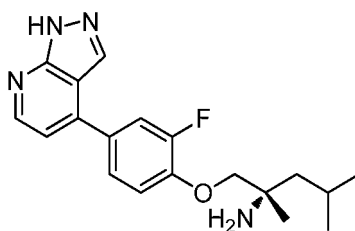
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzonitrilo

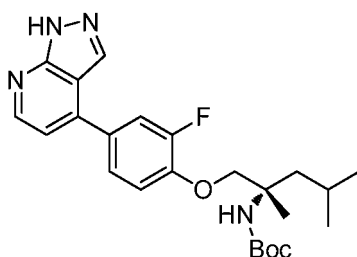


A una solución en agitación de (1-(4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 286) (0,035 g, 0,072 mmol) en metanol (6 ml) se le añadió paladio sobre carbono (0,019 g, 0,018 mmol). La mezcla se agitó a 101,325 kPa (1 atm) de gas hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con metanol (25 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en diclorometano (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió TFA (0,111 ml, 1,446 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzonitrilo (13 mg, 0,037 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 350,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₄N₅O 350,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método F): *t_R* = 1,70 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ 8,57 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 2,4, 8,9 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 2H), 4,13 - 4,07 (m, 2H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,73 - 1,57 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,06 - 1,01 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 288

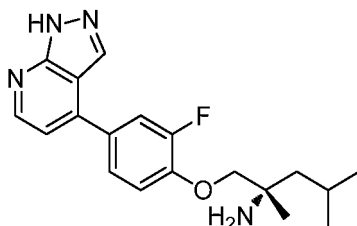
(S)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina





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

- 5 A una solución de 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (preparado como se describe en el ejemplo 284) (0,030 g, 0,122 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se le añadió (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 (preparado como en el ejemplo 253, parte B) (0,055 g, 0,122 mmol) y fosfato de potasio, difásico (0,043 g, 0,245 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min y se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (10,00 mg, 0,012 mmol). La mezcla de reacción se purgó otra vez
- 10 con argón durante 10 min y se calentó durante 3 h a 60 °C. La mezcla de reacción 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 agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa usando EtOAc al 40 % en hexano. El área requerida se recogió, se disolvió en MeOH al 10 % en DCM (20 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,038 g, 0,086 mmol, 70 % de rendimiento)
- 15 en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 443,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₂FN₄O₃ 443,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t_R* = 2,13 min.

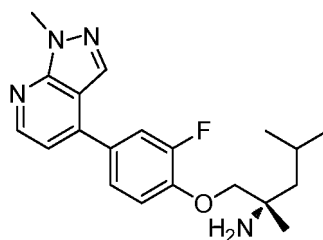


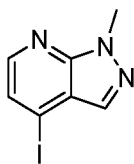
20 Parte B: (S)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina

- Una solución de (1-(2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,038 g, 0,086 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M) (0,5 ml, 2,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió éter dietílico (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El sólido formado se recogió por filtración al vacío y se secó a alto vacío para proporcionar (S)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina, 1,2 HCl (0,031 g, 0,076 mmol, 88 % de rendimiento) en
- 25 forma de un sólido incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 343,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₄FN₄O 343,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,84 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,49 - 7,42 (m, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 1,91 - 1,84 (m, 2H), 1,74 - 1,70 (m, 1H), 1,52 (s, 3H) 1,08 - 1,04 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 289

- 35 (S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina

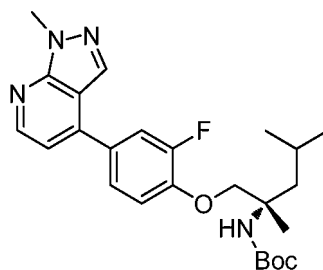




Parte A: 4-yodo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina

- 5 Una solución de 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-b]piridina, preparada como se describe en el ejemplo 284 (0,050 g, 0,204 mmol) en DMF (0,5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió NaH (8,16 mg, 0,204 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y se añadió yodometano (0,029 g, 0,204 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C y a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con hielo y se diluyó con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo (2x5 ml).
- 10 La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en hexanos) para proporcionar 4-yodo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,030 g, 0,114 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 259,9 [(M+H)⁺, calc. para C₇H₇N₃ 259,9]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t_R* = 0,87 min.

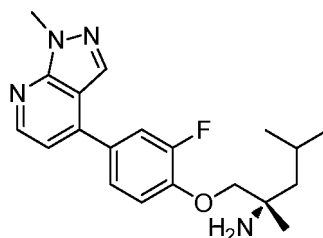
15



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

- 20 A una solución de 4-yodo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (0,030 g, 0,114 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se le añadió (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 (preparado como se describe en el ejemplo 285) (0,052 g, 0,114 mmol) y fosfato de potasio, difásico (0,040 g, 0,229 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min y se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,33 mg, 0,011 mmol). La mezcla de reacción se purgó otra vez con argón durante 10 min y se calentó durante 3 h a 60 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (2x5 ml). La mezcla de reacción se purificó por TLC preparativa (acetato de etilo al 30 % en hexanos). El área requerida se recogió, se disolvió en metanol al 10 % en DCM (20 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,042 g, 0,090 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 457,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₄FN₄O₃ 457,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): *t_R* = 2,31 min.

30



35 Parte C: (S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina

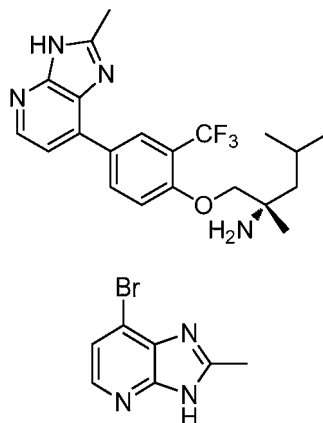
- A una solución de (1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,040 g, 0,086 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0 °C se le añadió HCl en 1,4-dioxano (0,6 ml, 19,75 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1,5 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El sólido se lavó con éter dietílico (5 ml) y se liofilizó durante 16 h. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método B) para proporcionar (S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina (0,0202 g, 0,057 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 357,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₆FN₄O 357,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,16 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 0,99 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,59 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 4,29 - 4,26 (m, 1H), 4,20 - 4,24 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 1,86 -

45

1,94 (m, 2H), 1,69 - 1,77 (m, 1H), 1,54 (s, 3H) 1,05 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 291

5 2,4-dimetil-1-(4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina



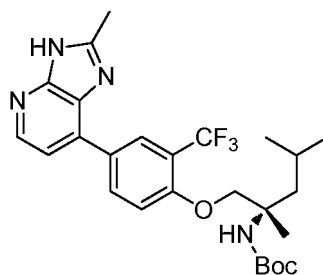
10

Parte A: 7-bromo-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Una solución de 4-bromopiridin-2,3-diamina (0,2 g, 1,064 mmol), PPA (0,680 ml, 1,064 mmol) y AcOH (0,061 ml, 1,064 mmol) se calentó a 150 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución al 10 % de NaOH (18 ml) para mantener pH-14 y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución sat. de K₂CO₃ (5 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-bromo-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,170 g, 0,801 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 212,0 (patrón de bromo)

15

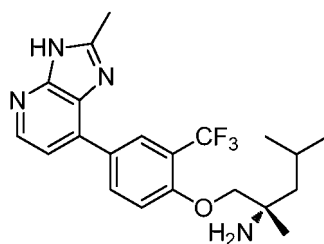
20 [(M+H)⁺, calc. para C₇H₇BrN₃ 212,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): *t_R* = 1,35 min.



25 Parte B. (2,4-dimetil-1-(4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una solución de 7-bromo-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,030 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 290) (0,071 g, 0,141 mmol) y fosfato de potasio, dibásico (0,049 g, 0,283 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se purgaron con argón durante 20 min y se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,012 g, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se purgo otra vez con argón durante 10 min y se calentó durante 19 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (10 ml) La capa orgánica se separó, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x4 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa usando metanol al 3 % en diclorometano. El área requerida se recogió, se disolvió metanol al 15 % en diclorometano (30 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,035 g, 0,039 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 507,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₄F₃N₄O₃ 507,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,01 min.

40

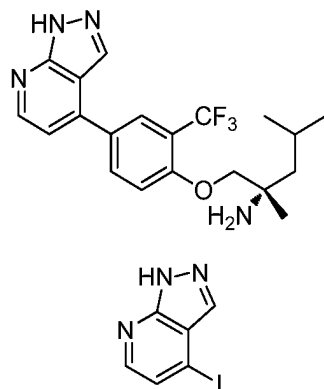


Parte C. (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina

- 5 A una solución de (2,4-dimetil-1-(4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,030 g, 0,033 mmol) en diclorometano (0,5 ml) a 0 °C se le añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M) (0,5 ml, 2,000 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 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-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina (0,0045 g, 10,98 μmol, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 407,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₆F₃N₄O 407,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,37 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 0,93 min. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,44 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 4,26 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,86-1,90 (m, 2H), 1,71-1,75 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,40 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,00 Hz, 3H) ppm.

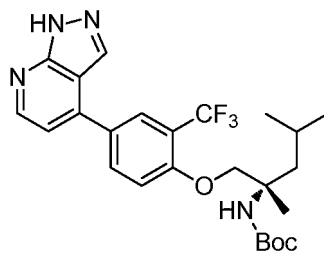
Ejemplo 292

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



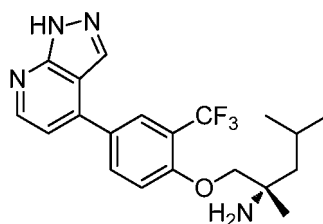
25 Parte A: 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina

- A una solución de 2-fluoro-4-yodonicotinaldehído (0,2 g, 0,797 mmol) en 2-propanol (2 ml), se le añadió hidrazina monohidrato (0,2 ml, 6,37 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (8 ml) y agua. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo (2x6 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-yodo-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridina (0,117 g, 0,478 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 246,0 [(M+H)⁺, calc. para C₆H₅IN₃ 246,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 1,56 min.



Parte B: (1-(4-(1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

A una solución de 4-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (0,030 g, 0,122 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 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*)-*tert*-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 255, partes A y B) (0,061 g, 0,122 mmol) y fosfato de potasio, dibásico (0,043 g, 0,244 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min y se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,98 mg, 0,012 mmol). La mezcla de reacción se purgó otra vez con argón durante 10 min y se calentó durante 4 h a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2x8 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por TLC preparativa con acetato de etilo al 70 % en hexanos. El área requerida se recogió, se disolvió en MeOH al 15 % en DCM (20 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,031 g, 0,058 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 493,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₂F₃N₄O₃ 493,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,11 min.

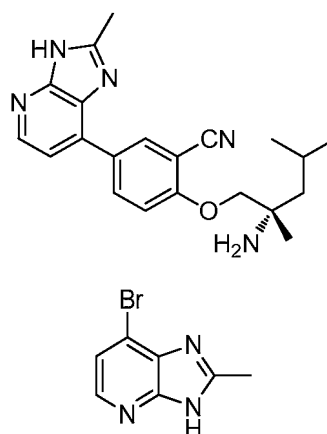


Parte C: (S)-1-(4-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A una solución de (1-(4-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,030 g, 0,056 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0 °C se le añadió HCl en 1,4-dioxano (0,5 µl, 0,016 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 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-(4-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,0055 g, 0,013 mmol, 24 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 393,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₄F₃N₄O 393,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,43 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,06 min. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,58 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 4,04 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 1H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,01 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 293

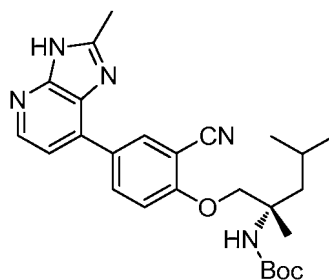
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)benzonitrilo



Parte A. 7-bromo-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

Una solución de 4-bromopiridin-2,3-diamina (0,2 g, 1,064 mmol), PPA (0,680 ml, 1,064 mmol) y AcOH (0,061 ml, 1,064 mmol) se calentó a 150 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución al 10 % de NaOH (18 ml) para mantener pH-14 y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de K₂CO₃ (5 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-bromo-2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (0,170 g, 0,801 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 212,0 (patrón de bromo) [(M+H)⁺, calc. para C₇H₇BrN₃ 212,0]; Tiempo

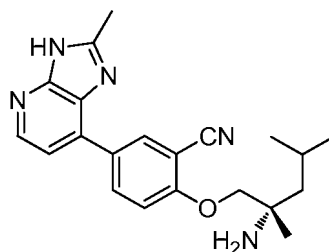
de retención de LC/MS (método A2): $t_R = 1,35$ min.



5 **Parte B. (1-(2-ciano-4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

A una solución de 7-bromo-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,030 g, 0,141 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se le añadió (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 se describe en el ejemplo 285) (0,065 g, 0,141 mmol) y fosfato de potasio, difásico (0,049 g, 0,283 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min y se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,012 g, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se purgó otra vez con argón durante 10 min y se calentó durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo (2 x 8 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, 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 metanol al 15 % en diclorometano (20 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el (1-(2-ciano-4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,040 g, 0,081 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 464,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₄N₅O₃ 464,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): $t_R = 0,95$ min.

20

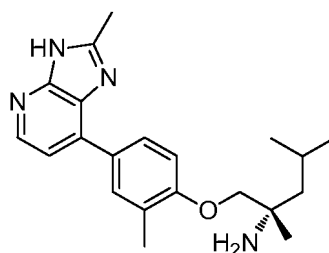


Parte C: (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzonitrilo

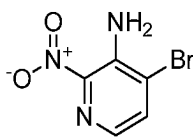
25 A una solución de (1-(2-ciano-4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,040 g, 0,081 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se le añadió HCl en 1,4-dioxano (0,8 ml, 3,20 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo sólido se lavó con éter dietílico (5 ml) y se secó al vacío para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)benzonitrilo, 1,5 HCl (0,032 g, 0,074 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) m/e 364,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₆N₅O 364,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): $t_R = 2,28$ min. RMN ¹H (300 MHz, MeOD): δ 8,51-8,45 (m, 2H), 8,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,32 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 1,87-1,99 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,05 (m, 6H) ppm.

35 **Ejemplo 294**

(S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi)pentan-2-amina

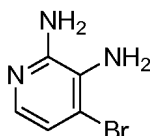


40



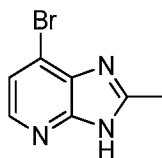
Parte A: 4-bromo-2-nitropiridin-3-amina

- 5 A una solución de 2-nitropiridin-3-amina (4 g, 28,8 mmol) en AcOH (40 ml) se le añadió acetato potásico (2,82 g, 28,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió Br₂ (1,481 ml, 28,8 mmol) lentamente a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido formado se recogió por filtración al vacío, se lavó con éter dietílico (2x10 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar 4-bromo-2-nitropiridin-3-amina (6 g, 27,5 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 218,0 [(M+H)⁺, calc. para C₅H₅BrN₃O₂ 218,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t_R = 0,61 min.



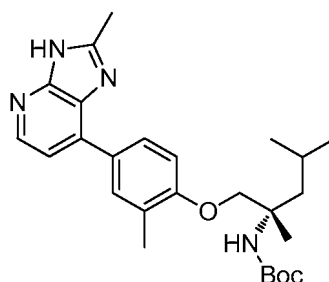
Parte B: 4-bromopiridin-2,3-diamina

- 15 A una solución de 4-bromo-2-nitropiridin-3-amina (2 g, 9,16 mmol) en etanol (60 ml) y agua (25 ml) se le añadió cloruro de estaño (II) (8,69 g, 45,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas para eliminar la emulsión. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo (2x15 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se lavó con n-hexano (15 ml) para eliminar las impurezas de color para proporcionar 4-bromopiridin-2,3-diamina (0,9 g, 4,44 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color negro. LCMS (ESI) *m/e* 188,0 (patrón de bromo) [(M+H)⁺, calc. para C₅H₇BrN₃ 188,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 1,90 min.



Parte C: 7-bromo-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina

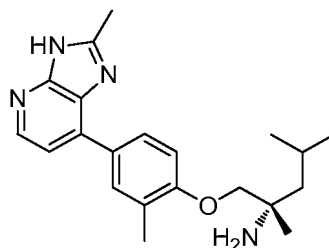
- 30 Una mezcla de 4-bromopiridin-2,3-diamina (0,9 g, 4,44 mmol), PPA (0,680 ml, 4,44 mmol) en AcOH (0,254 ml, 4,44 mmol) se calentó a 150 °C durante 3 h. A temperatura ambiente, la mezcla de reacción se basificó con solución al 10 % de NaOH (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de K₂CO₃ (10 ml), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido. El sólido se lavó con n-hexano (15 ml) y se secó el sólido a alto vacío para proporcionar 7-bromo-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,540 g, 2,53 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 212,0 (patrón de bromo) [(M+H)⁺, calc. para C₇H₇BrN₃ 212,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 2,07 min.



Parte D: (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 45 A una solución de 7-bromo-2-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,030 g, 0,140 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se le añadió (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 285) (0,069 g, 0,154 mmol) y fosfato de potasio, difásico

(0,073 g, 0,421 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min y se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,011 g, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se purgó otra vez con argón durante 10 min y se calentó durante 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (8 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo (2x5 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró 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 metanol al 15 % en diclorometano (30 ml), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico (4 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,040 g, 0,066 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 453,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₇N₄O₃ 453,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 0,98 min.

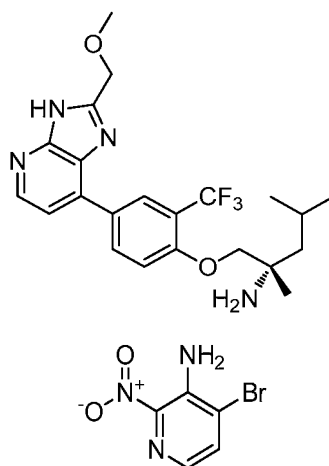


Parte E: (*S*)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi)pentan-2-amina

A una solución de (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,040 g, 0,066 mmol) en diclorometano (0,8 ml) a 0 °C se le añadió HCl en 1,4-dioxano (0,8 ml, 3,20 mmol) y se agitó a 0 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 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-(2-metil-4-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi)pentan-2-amina, 2 TFA (0,015 g, 0,028 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 353,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₉N₄O 353,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,08 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 0,83 min. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,09 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,91-7,96 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 4,18 (m, *J* = 10,40 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 10,40 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,40 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,40 Hz, 3H) ppm.

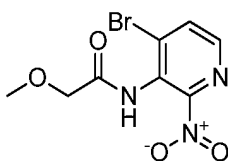
Ejemplo 295

(*S*)-1-(4-(2-(metoximetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



Parte A. 4-bromo-2-nitropiridin-3-amina

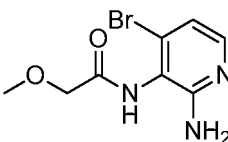
A una solución de 2-nitropiridin-3-amina (4 g, 28,8 mmol) en AcOH (40 ml) se le añadió acetato potásico (2,82 g, 28,8 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió Br₂ (1,481 ml, 28,8 mmol) lentamente a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El sólido formado se filtró, se lavó con éter dietílico (2x10 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar 4-bromo-2-nitropiridin-3-amina (6 g, 27,5 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 217,9 [(M+H)⁺, calc. para C₅H₅BrN₃O₂ 217,9]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 0,67 min.



Parte B: *N*-(4-bromo-2-nitropiridin-3-il)-2-metoxiacetamida

- 5 Una solución de 4-bromo-2-nitropiridin-3-amina (0,550 g, 2,52 mmol) en piridina (1 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de 2-metoxiacetilo (0,410 g, 3,78 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (1 ml). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x8 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100 % en hexano) hasta *N*-(4-bromo-2-nitropiridin-3-il)-2-metoxiacetamida (0,3 g, 1,013 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 290,0 (patrón de bromo) [(M+H)⁺, calc. para C₈H₉BrN₃O₄ 290,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 2,35 min.

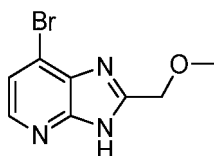
15



Parte C: *N*-(2-amino-4-bromopiridin-3-il)-2-metoxiacetamida

- 20 A una solución de *N*-(4-bromo-2-nitropiridin-3-il)-2-metoxiacetamida (0,050 g, 0,169 mmol) en una mezcla de metanol (1,5 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió hierro (0,075 g, 1,350 mmol) seguido de cloruro de amonio (0,090 g, 1,688 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con metanol al 10 % en diclorometano (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se añadió agua (10 ml) al residuo. El compuesto se extrajo con acetato de etilo (2x8 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico (5 ml) para proporcionar *N*-(2-amino-4-bromopiridin-3-il)-2-metoxiacetamida (0,030 g, 0,115 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo LCMS (ESI) *m/e* 260,0 (patrón de bromo) [(M+H)⁺, calc. para C₈H₁₁BrN₃O₂ 260,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 1,49 min.

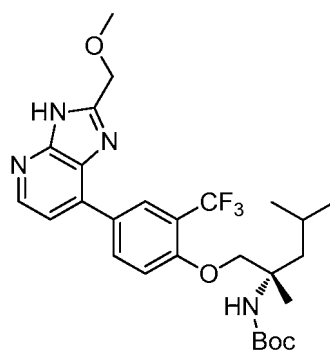
30



Parte D: 7-bromo-2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

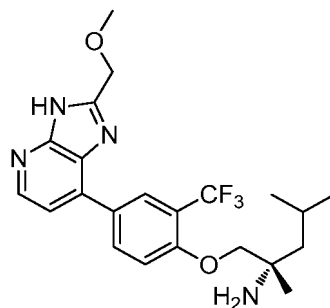
- 35 Una mezcla de *N*-(2-amino-4-bromopiridin-3-il)-2-metoxiacetamida (0,165 g, 0,621 mmol) CsF (0,9 g, 5,92 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se recogió en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua congelada (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 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 agua (20 ml) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido se lavó con hexano (2x5 ml) para proporcionar 7-bromo-2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,1 g, 0,397 mmol, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 242,0 [(M+H)⁺, calc. para C₈H₉BrN₃O 242,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t_R = 0,52 min.

40



5 *Parte E: (1-(4-(2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

10 A una solución de 7-bromo-2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,025 g, 0,099 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 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 255, partes A y B) (0,055 g, 0,109 mmol) y fosfato de potasio, difásico (0,052 g, 0,298 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min y se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (8,10 mg, 9,92 μmol). La mezcla de reacción se purgó otra vez con argón durante 10 min y se calentó durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (8 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo (2x5 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC prep.(acetato de etilo al 70 % en hexanos). El área requerida se recogió, se disolvió en metanol al 15 % en diclorometano (30 ml), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico (4 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar (1-(4-(2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,030 g, 0,056 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 537,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₆F₃N₄O₄ 537,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,05 min.

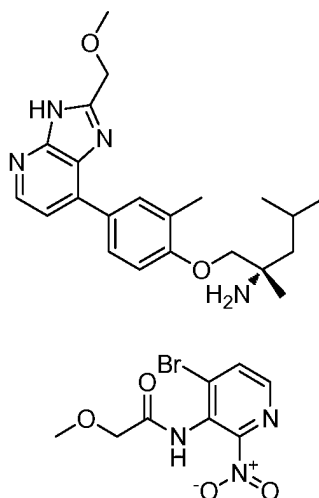


25 *Parte F: (S)-1-(4-(2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina*

30 A una solución de (1-(4-(2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,030 g, 0,056 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,6 ml, 7,79 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (2 ml). La solución se enfrió a 0 °C, después se basificó con solución saturada de NaHCO₃ (8 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x6 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se lavó con éter dietílico (2 ml) para proporcionar (S)-1-(4-(2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina (0,020 g, 0,046 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 437,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₈F₃N₄O₂ 437,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,13 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,40 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J*=8,78, 2,26 Hz, 1H), 8,03 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 7,81 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,94 - 4,01 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,85 (dt, *J*=12,80, 6,15 Hz, 1H), 1,51 - 1,63 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,01 (m, 6H) ppm.

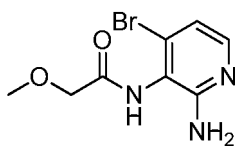
40 Ejemplo 296

(S)-1-(4-(2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina



Parte A: *N*-(4-bromo-2-nitropiridin-3-il)-2-metoxiacetamida

- 5 Una solución de 4-bromo-2-nitropiridin-3-amina (0,550 g, 2,52 mmol) en piridina (1 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de 2-metoxiacetilo (0,410 g, 3,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C y a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío y el residuo se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (1 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo (2x8 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión
- 10 reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 100 % en hexano) para proporcionar *N*-(4-bromo-2-nitropiridin-3-il)-2-metoxiacetamida (0,3 g, 1,013 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 290,0 (patrón de bromo) [(M+H)⁺, calc. para C₈H₉BrN₃O₄ 290,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 2,35 min.

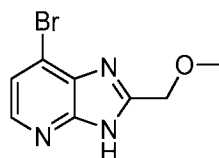


15

Parte B: *N*-(2-amino-4-bromopiridin-3-il)-2-metoxiacetamida

- A una solución de *N*-(4-bromo-2-nitropiridin-3-il)-2-metoxiacetamida (0,050 g, 0,169 mmol) en una mezcla de metanol (1,5 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió hierro (0,075 g, 1,350 mmol) seguido de cloruro de amonio (0,090 g, 1,688 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con metanol al 10 % en diclorometano (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se añadió agua (10 ml) al residuo. El compuesto se extrajo con acetato de etilo (2x8 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión
- 20 reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico (5 ml) para proporcionar *N*-(2-amino-4-bromopiridin-3-il)-2-metoxiacetamida (0,030 g, 0,115 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 260,0 (patrón de bromo) [(M+H)⁺, calc. para C₈H₁₁BrN₃O₂ 260,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 1,49 min.

25

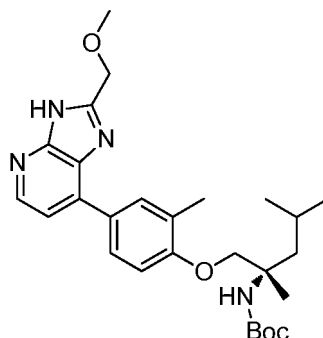


30

Parte C: 7-bromo-2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

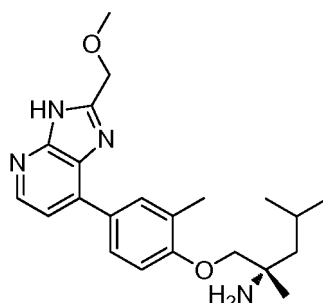
- Una mezcla de *N*-(2-amino-4-bromopiridin-3-il)-2-metoxiacetamida (0,165 g, 0,621 mmol), CsF (0,9 g, 5,92 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se recogió en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 130 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua congelada (15 ml) y después se diluyó con acetato de etilo (15 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2x10 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (20 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido se lavó con hexano (2x5 ml) para proporcionar 7-bromo-2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,1 g, 0,397 mmol, 64 % de
- 35 rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 242,0 (patrón de bromo) [(M+H)⁺, calc. para
- 40

$C_8H_9BrN_3O$ 242,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): $t_R = 0,52$ min.



5 **Parte D:** (1-(4-(2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

A una solución de 7-bromo-2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,030 g, 0,119 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml), se le añadió (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 259, parte A y B) (0,059 g, 0,131 mmol) y fosfato de potasio, difásico (0,062 g, 0,357 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min y se añadió aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (9,72 mg, 0,012 mmol). La mezcla de reacción se purgó otra vez con argón durante 10 min y se calentó durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (8 ml) La capa orgánica se separó 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 usando acetato de etilo al 70 % en hexanos. El área requerida se recogió, se disolvió en metanol al 15 % en diclorometano (30 ml), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,035 g, 0,056 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/e 483,3 [(M+H)⁺, calc. para $C_{27}H_{39}N_4O_4$ 483,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): $t_R = 1,00$ min.



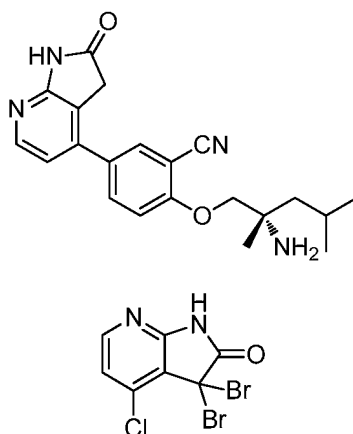
25 **Parte E:** (S)-1-(4-(2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina

A una solución de (1-(4-(2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,030 g, 0,048 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,6 ml, 7,79 mmol) y 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)-1-(4-(2-(metoximetil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)amina (0,0055 g, 0,014 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 383,2 [(M+H)⁺, calc. para $C_{22}H_{31}N_4O_2$ 383,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): $t_R = 1,11$ min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): $t_R = 1,00$ min. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,97 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,04 (d, $J = 10,00$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 9,60$ Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,05 (d, $J = 6,40$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,40$ Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 302

40

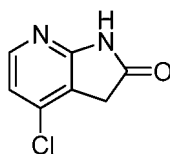
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonnitrilo



5 **Parte A. 3,3-dibromo-4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2(3H)-ona**

A una solución de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridina (1 g, 6,55 mmol) en t-BuOH (60 ml) se le añadió tribromuro de piridinio (5,24 g, 16,38 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 3,3-dibromo-4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (2,1 g, 5,79 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 324,8 patrón de Br [(M+H)⁺, calc. para C₇H₄Br₂ClN₂O, 324,8]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t_R = 0,82 min.

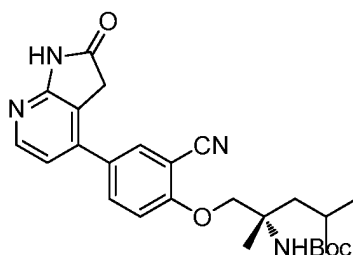
15



Parte B. 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2(3H)-ona

A una solución de 3,3-dibromo-4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (350 mg, 1,072 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió ácido acético (5 ml) después polvo de cinc (351 mg, 5,36 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se neutralizó con solución ac. al 10 % de NaHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido de color parduzco. El sólido se lavó con hexano (2 x 20 ml) para proporcionar 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (164 mg, 0,973 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 168,9 [(M+H)⁺, calc. para C₇H₆ClN₂O, 169,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t_R = 0,58 min.

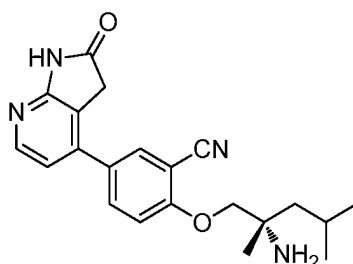
25



30 **Parte C. (1-(2-ciano-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una solución de 4-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (0,05 g, 0,297 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 254, parte B-G) (0,136 g, 0,297 mmol), PdCl₂(dppf) (10,85 mg, 0,015 mmol) y Cs₂CO₃ (0,290 g, 0,890 mmol) se puso en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,4 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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El sólido de color pardo se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar (1-(2-ciano-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (120 mg, 0,258 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un sólido de color claro. LCMS (ESI) *m/e* 465,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₃N₄O₄ 465,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t_R = 1,00 min.

40

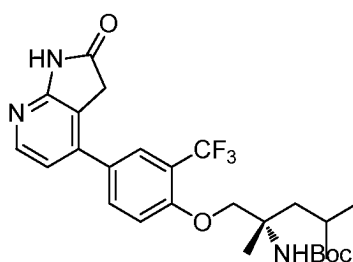
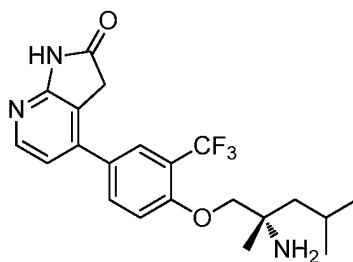


5 *Parte D. (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo*

5 A una solución de (1-(2-ciano-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,12 g, 0,258 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,646 ml, 2,58 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se neutralizó con solución ac. al 10 % de NaHCO₃ y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)benzonitrilo (6 mg, 0,015 mmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 365,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₅N₄O₂ 365,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,00 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 0,97 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,14-8,16 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94-7,97 (m, 1H), 7,39-7,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,11-7,12 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,29-4,33 (m, 2H), 3,3 (s, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 1,69 - 1,74 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,01-1,09 (m, 6H) ppm.

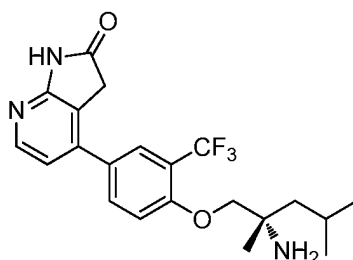
Ejemplo 303

20 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona



25 *Parte A. (2,4-dimetil-1-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

30 Una solución de 4-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (0,05 g, 0,297 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 255, partes A y B) (0,178 g, 0,356 mmol), Cs₂CO₃ (0,193 g, 0,593 mmol) y PdCl₂(dppf) (10,85 mg, 0,015 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,5 ml) se calentó 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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido de color pardo que se disolvió en acetato de etilo, se pasó a través de un lecho de gel de sílice y el filtrado se concentró para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (120 mg, 0,236 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 508,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₃F₃N₃O₄ 508,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,17 min.

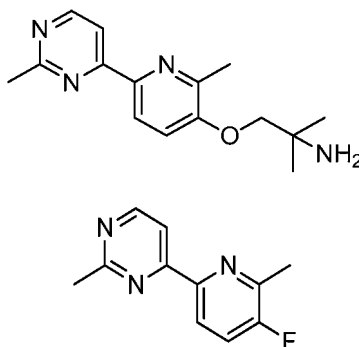


Parte B. (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona

- 5 A una solución de (2,4-dimetil-1-(4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,12 g, 0,236 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (0,591 ml, 2,364 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se concentró a presión reducida, se diluyó con solución ac. de NaHCO₃ y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, 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)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2(3H)-ona (6 mg, 0,014 mmol, 6 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 408,0 [(M+H)⁺], calc. para C₂₁H₂₅F₃N₃O₂ 408,2; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,38 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,05 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,17-8,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,92-7,96 (m, 2H), 7,42-7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14-7,16 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,22-4,31 (m, 2H), 3,3 (s, 2H), 1,87-1,92 (m, 2H), 1,71 - 1,76 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,02-1,08 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 321

- 20 2-metil-1-((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)propan-2-amina

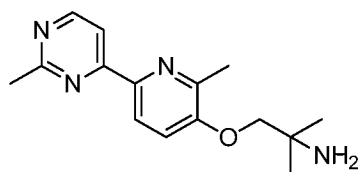


25

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

- En un tubo de microondas, 4-cloro-2-metilpirimidina (50 mg, 0,389 mmol), 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (73,9 mg, 0,389 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildiestannano (127 mg, 0,389 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (22,47 mg, 0,019 mmol) se pusieron en DMF (4 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 160 °C con radiación microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró lo que proporcionó un aceite de color parduzco. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-40 %-hexano) para proporcionar 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpirimidina (72 mg, 0,354 mmol, 91 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 204,5 [(M+H)⁺], calc. para C₁₁H₁₁FN₃ 204,1; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 0,75 min.

35



Parte B. 2-metil-1-((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)propan-2-amina

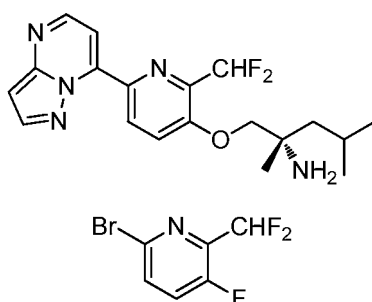
40

- A una solución de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (8,77 mg, 0,098 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió NaH (2,362 mg, 0,098 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y después se añadió a la solución 4-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2-metilpirimidina (20 mg, 0,098 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se diluyó con salmuera y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar 2-metil-1-((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)propan-2-amina (11 mg, 0,040 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 273,3 [(M+H)⁺, calc. para C₁₅H₂₁N₄O 273,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 0,76 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 0,56 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,19 (s, 6H) ppm.

10 Ejemplo 322

(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

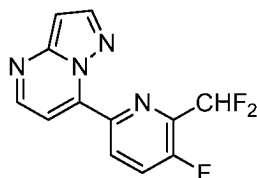


15

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

20 Una solución de 6-bromo-3-fluoropicolinaldehído (2 g, 9,80 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió DAST (1,295 ml, 9,80 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), agua (2 x 20 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina en bruto (1,2 g, 5,31 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 225,9 [(M+H)⁺, calc. para C₆H₄BrF₃N 225,9]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,73 min.

25

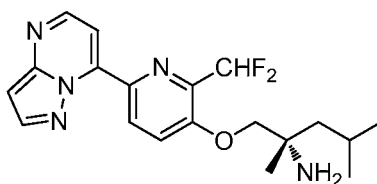


30

Parte B: 7-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina

35 Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina (0,1 g, 0,651 mmol), 6-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina (0,162 g, 0,716 mmol) y 1,1,1,2,2,2-hexametildiestannano (0,235 g, 0,716 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,075 g, 0,065 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno durante otros 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo (0-40 %)) para proporcionar 7-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (40 mg, 0,151 mmol, 23 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 265,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₂H₈F₃N₄ 265,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,08 min.

40



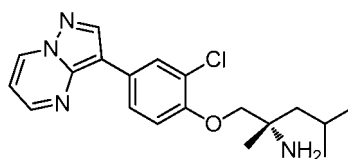
45 *Parte C: (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina*

Una solución de (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,016 g, 0,125 mmol) en DMF (4 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió

NaH (3,00 mg, 0,125 mmol) seguido de la adición lenta de 7-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (0,033 g, 0,125 mmol) y se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y la capa orgánica se separó. La capa de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método C) para proporcionar (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (4 mg, 10,23 μmol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 376,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₄F₂N₅O 376,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,21 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,77 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,31 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 7,20-7,47 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 1,80-1,85 (m, 1H), 1,41-1,52 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,92-0,97 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 332

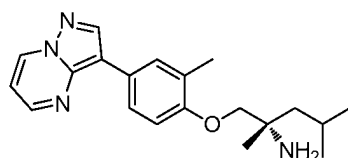
15 (S)-1-(2-cloro-4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



preparado como se describe en el ejemplo 282 usando (1-(2-cloro-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,04 g, 0,031 mmol) en la etapa final para proporcionar el producto en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-1-(2-cloro-4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, TFA (11 mg, 0,031 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 359,1 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₄ClN₄O, 359,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método D); *t_R* = 2,14 min. tiempo de retención de la LC/MS (método E); *t_R* = 1,84 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,95 (dd, *J* = 1,60, 7,20 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 1,60, 4,00 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 2,40, 8,60 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 4,00, 7,20 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 10,00 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 10,00 Hz, 1H), 1,89-1,98 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,06-1,10 (m, 6H) ppm.

30 Ejemplo 333

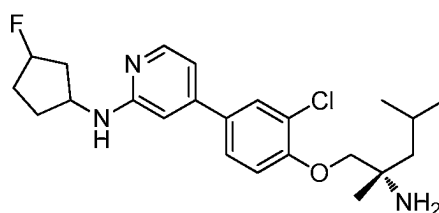
(S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)fenoxi)pentan-2-amina



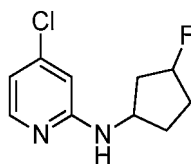
Preparado como se describe en el ejemplo 282 usando (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,04 g, 0,082 mmol) para proporcionar el producto en bruto. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)fenoxi)pentan-2-amina 2 TFA (17 mg, 0,082 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 339,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₇N₄O, 339,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método D); *t_R* = 1,96. tiempo de retención de la LC/MS (método E); *t_R* = 1,99 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,92 (dd, *J* = 1,60, 7,20 Hz, 1H), 8,60 (dd, *J* = 1,60, 4,00 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,90-7,90 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 2H), 4,15 (d, *J* = 10,40 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,00 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,04-1,10 (m, 6H) ppm.

45 Ejemplo 334

4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-N-(3-fluorociclopentil)piridin-2-amina

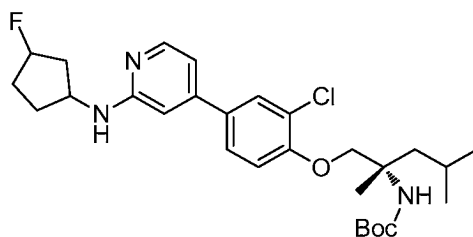


50



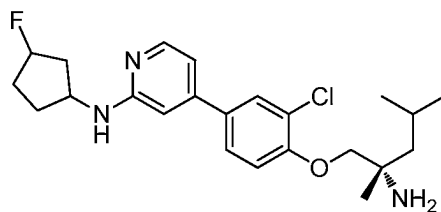
5 *Parte A: 4-cloro-N-(3-fluorociclopentil)piridin-2-amina*

La solución de 3-fluorociclopentanamina, TFA (síntesis descrita en la patente: WO2009/63244 A1, 2009) (0,066 g, 0,304 mmol) en DMSO (1 ml) enfriada a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se agitó a 0 °C durante 5 min. A esta solución, se le añadió Cs₂CO₃ (0,198 g, 0,608 mmol) y se agitó durante 5 min. Se añadió 4-cloro-2-fluoropiridina (0,05 g, 0,304 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar 4-cloro-N-(3-fluorociclopentil)piridin-2-amina (0,02 g, 0,078 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 215,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₀H₁₃ClFN₂, 215,0]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1); *t_R* = 1,91 min.



20 *Parte B: ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((3-fluorociclopentil)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo*

Una mezcla de (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 285) (0,037 g, 0,078 mmol), 4-cloro-N-(3-fluorociclopentil)piridin-2-amina (0,02 g, 0,078 mmol) y trifosfato de potasio (solución 2 M) (0,4 ml, 0,800 mmol) en THF (2 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió precatizador XPhos de 2ª generación (9,24 mg, 0,012 mmol) y la mezcla se purgó durante 5 min más con nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con THF (20 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El lecho de tierra de diatomeas 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 petróleo) para proporcionar ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((3-fluorociclopentil)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,013 g, 0,015 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 520,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₈H₄₀ClFN₃O₃, 520,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método D); *t_R* = 3,14.



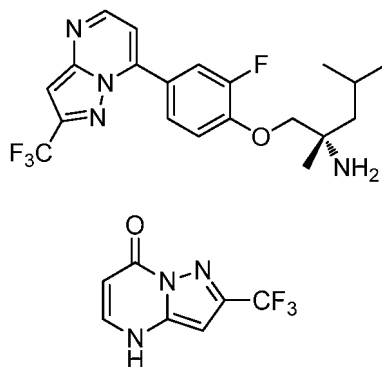
35 *Parte C: 4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-N-(3-fluorociclopentil)piridin-2-amina*

A una solución de ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((3-fluorociclopentil)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,013 g, 0,015 mmol) en DCM (0,8 ml) enfriada a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió TFA (2,5 ml, 32,4 mmol) gota a gota durante un periodo de 1 min. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a baja temperatura (28 °C). El residuo se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml), después se purificó mediante HPLC prep. (método B) para proporcionar 4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-N-(3-fluorociclopentil)piridin-2-amina (1 mg, 1,073 μmol, 7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 420,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₃₀ClFN₃, 420,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método D); *t_R* = 2,49. tiempo de retención de la LC/MS (método E); *t_R* = 1,59 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 7,77-7,81 (m, 2H), 7,66 (dd, *J* = 2,40, 8,40 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,03-7,05 (m, 2H), 5,09-5,25 (m, 1H), 4,24-4,27 (m, 1H), 4,15 (d, *J* = 10,40 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* =

10,40 Hz, 1H), 2,25-2,41 (m, 2H), 1,75-2,00 (m, 5H), 1,58-1,63 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 0,78-0,97 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 335

5 (S)-1-(2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



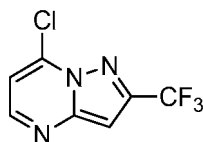
10

Parte A: 2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

A una solución en agitación de 5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-amina (1,5 g, 9,93 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió (E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de sodio (preparado como se describe en el ejemplo 266) (1,508 g, 10,92 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se acidificó con solución saturada de ácido cítrico (40 ml). El sólido que se formó se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con hexanos y agua, después se secó al vacío durante 2 h para proporcionar 2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (1 g, 4,58 mmol, 43 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 204,0 [(M+H)⁺, calc. para C₇H₅F₃N₃O, 204,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1); *t_R* = 1,45 min.

15

20



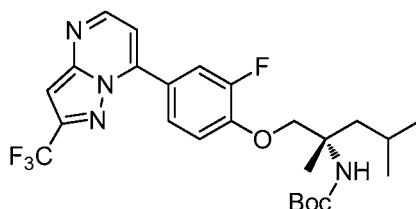
25

Parte B: 7-cloro-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina

Una suspensión de 2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (1 g, 4,58 mmol) en POCl₃ (12 ml, 129 mmol) se calentó a 108 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a una mezcla en agitación de solución saturada de bicarbonato de sodio enfriada en hielo (60 ml) y acetato de etilo (100 ml), manteniendo la temperatura a 0 °C durante 20 min. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 7-cloro-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,8 g, 3,03 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. El producto en bruto se usó tal cual en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 222,0 [(M+H)⁺, calc. para C₇H₄ClF₃N₃, 222,0]; tiempo de retención de la LC/MS (método A2); *t_R* = 4,35 min.

30

35

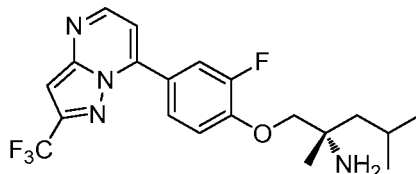


Parte C: (1-(2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

40

Una mezcla de 7-cloro-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,02 g, 0,076 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)-terc-butilo (preparado como en el ejemplo 253, parte B) (0,034 g, 0,076 mmol) y Cs₂CO₃ (0,049 g, 0,152 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,667 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió precatalizador XPhos de 2^a generación (8,95 mg, 0,011 mmol), se

5 purgó durante 5 min más, después la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con THF (10 ml), después se filtró a través de tierra de diatomeas. El lecho de tierra de diatomeas se lavó con 20 ml de THF. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar (S)-1-(2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,02 g, 0,021 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 511,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₁F₄N₄O₃, 511,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H); t_R = 2,78 min.



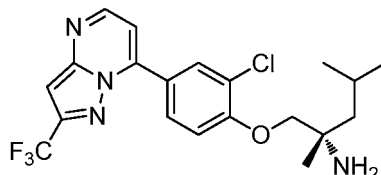
10

Parte D: (S)-1-(2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

15 A una solución de (1-(2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,02 g, 0,021 mmol) en MeOH (1,5 ml) enfriada a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) gota a gota 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 baja temperatura (28 °C). El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-1-(2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, TFA (1 mg, 0,021 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 411,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₃F₄N₄O, 411,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método D); t_R = 2,56. tiempo de retención de la LC/MS (método E); t_R = 2,11 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,71 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 2,40, 12,40 Hz, 1H), 8,04-8,07 (m, 1H), 7,44 (t, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), δ 7,14 (s, 1H), 4,25 (d, *J* = 10,40 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 10,40 Hz, 1H), 1,87-1,93 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,05-1,10 (m, 6H) ppm.

25 Ejemplo 336

(S)-1-(2-cloro-4-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

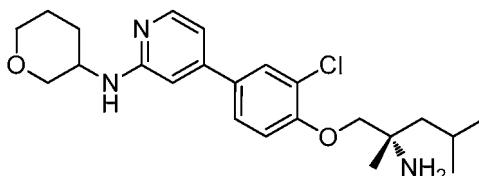


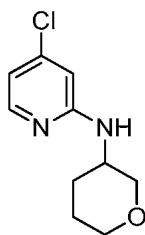
30

Preparado como se describe en el ejemplo 282 para proporcionar (S)-1-(2-cloro-4-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, TFA (1 mg, 0,039 mmol, 4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 427,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₃ClF₃N₄O, 427,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método D); t_R = 2,75 min. tiempo de retención de la LC/MS (método E); t_R = 2,19 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,59 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 2,00, 8,60 Hz, 1H), 7,26-7,26 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 4,07-4,09 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 1,57-1,60 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,88-0,95 (m, 6H) ppm.

35

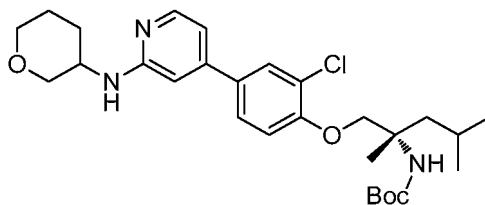
Ejemplo 338

40 4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)piridin-2-amina



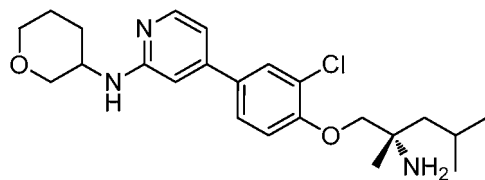
Parte A: 4-cloro-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina

- 5 A una solución en agitación de 4-cloro-2-fluoropiridina (1 g, 6,08 mmol) en DMSO (10 ml) enfriada a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió Cs₂CO₃ (3,96 g, 12,16 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió tetrahydro-2H-piran-3-amina (0,677 g, 6,69 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 14 h. Se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo (5x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x50 ml).
 10 Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar 4-cloro-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina (0,58 g, 2,509 mmol, 41 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 213,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₀H₁₄ClN₂O, 213,0]; tiempo de retención de la LC/MS (método D); t_R = 1,79 min.



- 15 **Parte B: ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo**

- 20 Una mezcla de (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) (0,121 g, 0,260 mmol), 4-cloro-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina (0,05 g, 0,216 mmol) y trifosfato de potasio (solución 2 M) (0,324 ml, 0,649 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió precatalizador XPhos de 2ª generación (0,026 g, 0,032 mmol) y la mezcla se purgó durante 5 min más, después se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción
 25 se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El lecho de tierra de diatomeas se lavó con 15 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo racémico (55 mg, 0,106 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color
 30 amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 518,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₈H₄₁ClN₃O₄, 518,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H); t_R = 2,28 min.



- 35 **Parte C: 4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina**

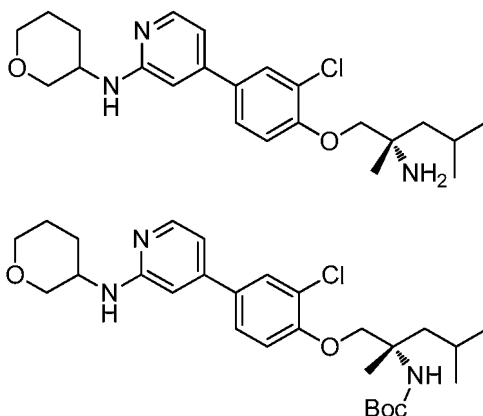
- Una solución de ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo (0,01 g, 0,019 mmol) en metanol (0,5 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) gota a gota durante un periodo de
 40 1 min y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a baja temperatura (28 °C). El residuo se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml) y se secó al vacío durante 10 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se congeló en un baño de hielo seco a -78 °C, después se liofilizó para proporcionar 4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina, TFA (0,009 g, 0,016 mmol, 85 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro y en
 45 forma de una mezcla de diastereómeros. LCMS (ESI) *m/e* 418,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₃₃ClN₃O₂, 418,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1); t_R = 1,84 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ 7,93 (d, J=2,51 Hz, 1H), 7,87 (d, J=7,03 Hz, 1H), 7,76 - 7,80 (m, 1H), 7,34 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,26 (d, J=1,00 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=6,78, 1,76 Hz,

1H), 4,19 - 4,28 (m, 2H), 3,75 - 3,97 (m, 3H), 3,61 - 3,68 (m, 1H), 3,47 - 3,54 (m, 1H), 2,1 - 2,2 (m, 1H), 1,66 - 1,96 (m, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,00-1,06 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 339

5

4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina



10

Parte A: ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo - diastereómero 1

15

((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo racémico (preparado en el ejemplo 338, partes A y B) (40 mg, 0,077 mmol) se resolvió en los dos diastereómeros mediante SFC quiral (Método: columna/dimensiones: Luxcelulosa-4 (250 X 21,5) mm, 5 u, % de CO₂: 70 %, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,25 % en metanol, flujo total: 60 g/min, Contrapresión: 10000 kPa (100 bar), Temperatura: 25 °C, UV: 257 nm).

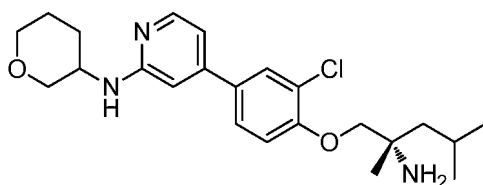
20

El **isómero 1** se concentró a presión reducida para proporcionar ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,015 g, 0,029 mmol, 14 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 518,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₈H₄₁ClN₃O₄, 518,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H); *t_R* = 2,28 min.

25

El **isómero 2** se concentró a presión reducida para proporcionar ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,012 g, 0,023 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 518,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₈H₄₁ClN₃O₄, 518,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H); *t_R* = 2,29 min.

30



Parte B: 4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina

35

Una solución de ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo, **isómero 1** (0,015 g, 0,028 mmol) en metanol (0,5 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) gota a gota durante un periodo de 1 min y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a baja temperatura (28 °C). El residuo se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml)

40

y se secó al vacío durante 10 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se congeló en un baño de hielo seco a -78 °C, después se liofilizó para proporcionar 4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina, TFA (0,012 g, 0,012 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro y como un único diastereómero. La estereoquímica absoluta del enlace de pirano está sin asignar. LCMS (ESI)

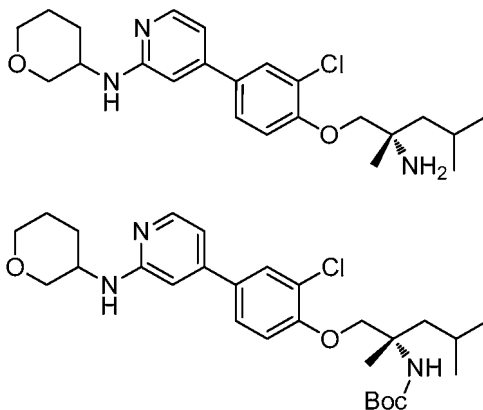
45

m/e 418,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₃₃ClN₃O₂ 418,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,53 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,81 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 7,92 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J*=6,8, 1,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 2H), 3,98 - 3,93 (m, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 2H), 3,76 - 3,60 (m, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 1H), 2,13 (dd, *J*=12,5, 3,5 Hz, 1H), 1,97 - 1,82 (m, 3H), 1,79 - 1,67 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,07-1,01 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 340

4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina

5



10 **Parte A:** ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo - diastereómero 1

((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo racémico (preparado en el ejemplo 338, partes A y B) (40 mg, 0,077 mmol) se resolvió en los dos diastereómeros mediante SFC quiral (Método: columna/dimensiones: Luxcelulosa-4 (250 X 21,5) mm, 5 u, % de CO₂: 70 %, % de codisolvente: 30 % (DEA al 0,25 % en metanol, flujo total: 60 g/min, Contrapresión: 10000 kPa (100 bar), Temperatura: 25 °C, UV: 257 nm).

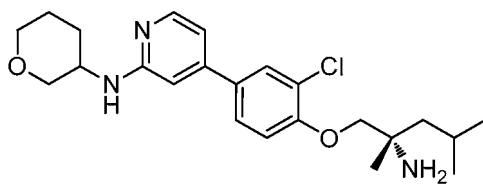
15

20 El **isómero 1** se concentró a presión reducida para proporcionar ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,015 g, 0,029 mmol, 14 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 518,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₈H₄₁ClN₃O₄, 518,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H); *t_R* = 2,28 min.

20

25 El **isómero 2** se concentró a presión reducida para proporcionar ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,012 g, 0,023 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 518,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₈H₄₁ClN₃O₄, 518,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método H); *t_R* = 2,29 min.

25



30

Parte B: 4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina

Una solución de ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo, **isómero 2** (0,01 g, 0,019 mmol) (0,012 g, 0,023 mmol) en metanol (0,5 ml) se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) gota a gota durante un periodo de 1 min y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a baja temperatura (28 °C). El residuo se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml) y se secó al vacío durante 10 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se congeló en un baño de hielo seco a -78 °C, después se liofilizó para proporcionar 4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina, TFA (0,007 g, 0,013 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro y como un único diastereómero. La estereoquímica absoluta del enlace de pirano está sin asignar. LCMS (ESI) *m/e* 418,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₃₃ClN₃O₂, 418,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,55 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,80 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ = 7,93 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,25 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J*=6,8, 1,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,89 - 3,84 (m, 1H), 3,82 - 3,68 (m, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,98 - 1,80 (m, 3H), 1,79 - 1,64 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,07-1,04 (m, 6H) ppm.

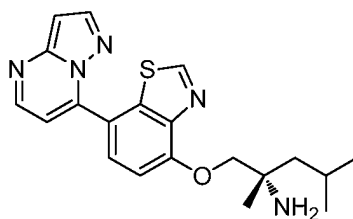
35

40

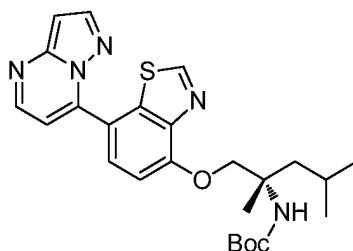
45

Ejemplo 341

(S)-2,4-dimetil-1-((7-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-amina

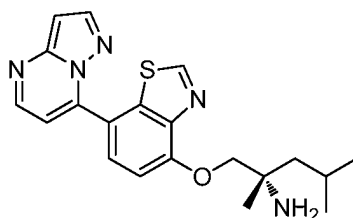


5



Parte A: (2,4-dimetil-1-((7-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 10 Una mezcla de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,02 g, 0,130 mmol), (2,4-dimetil-1-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 267) (0,077 g, 0,156 mmol), trifenilfosfina (6,83 mg, 0,026 mmol) y trifosfato de potasio (0,055 g, 0,260 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (4,69 μ l, 0,260 mmol) se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió acetato de paladio (II) (2,92 mg, 0,013 mmol) y la mezcla se purgó durante otros 5 min, después la mezcla de
- 15 reacción se calentó a 100 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 1,4-dioxano (10 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El lecho de tierra de diatomeas se lavó con 15 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-((7-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,025 g, 0,051 mmol, 31
- 20 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 482,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₂N₅O₃S, 482,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1); *t_R* = 2,81 min.

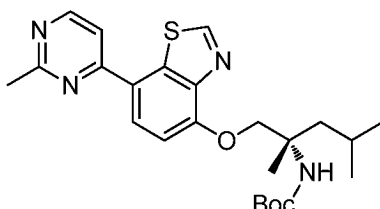
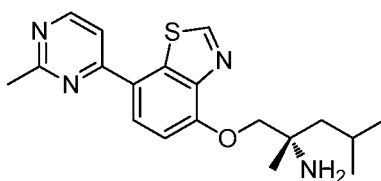


25 Parte B: (S)-2,4-dimetil-1-((7-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-amina

- A una solución de (2,4-dimetil-1-((7-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,025 g, 0,051 mmol) en MeOH (0,5 ml) enfriada a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) gota a gota durante un periodo de 1 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente
- 30 y se dejó en agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a baja temperatura (28 °C). El residuo se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml) y se secó al vacío durante 10 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se congeló en un baño de hielo seco a -78 °C, después se liofilizó para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-((7-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-amina, TFA (17,24 mg, 0,038 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 382,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₄N₅OS, 382,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1); *t_R* = 1,73 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄): δ 9,42 (s, 1H), 8,65 (d, *J*=4,52 Hz, 1H), 8,21 (d, *J*=2,51 Hz, 1H), 8,10 (d, *J*=8,03 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=8,03 Hz, 1H), 7,27 (d, *J*=4,02 Hz, 1H), 6,87 (d, *J*=2,51 Hz, 1H), 4,49 (d, *J*=10,04 Hz, 1H), 4,36 (d, *J*=10,54 Hz, 1H), 1,89 - 1,96 (m, 2H), 1,75 - 1,82 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,01 - 1,11 (m, 6H) ppm.

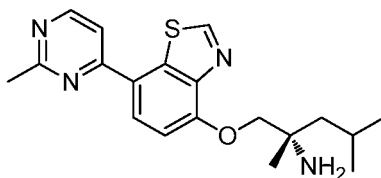
40 Ejemplo 342

(S)-2,4-dimetil-1-((7-(2-metilpirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-amina



5 **Parte A: (2,4-dimetil-1-((7-(2-metilpirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una mezcla de 4-cloro-2-metilpirimidina (0,018 g, 0,140 mmol), (2,4-dimetil-1-((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,069 g, 0,140 mmol) (preparado como se describe en el ejemplo 267), trifetilfosfina (7,34 mg, 0,028 mmol) y trifosfato de potasio (0,059 g, 0,280 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (5,04 μ l, 0,280 mmol) se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió acetato de paladio (II) (3,14 mg, 0,014 mmol) y la mezcla se purgó durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 1,4-dioxano (10 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El lecho de tierra de diatomeas se lavó con 15 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó a través de HPLC de fase inversa (acetato amónico 10 mM). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-((7-(2-metilpirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,024 g, 0,050 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 457,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₃N₄O₃S, 457,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1); t_R = 2,89.



20

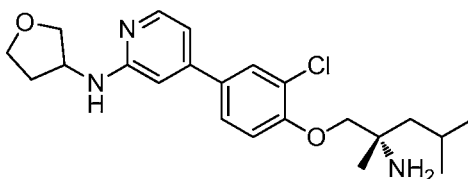
Parte B: (S)-2,4-dimetil-1-((7-(2-metilpirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)amina

A una solución de (2,4-dimetil-1-((7-(2-metilpirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,024 g, 0,050 mmol) en MeOH (0,5 ml) enfriada a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) gota a gota durante un periodo de 1 min y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h. El disolvente se concentró a presión reducida a baja temperatura (28 °C). El residuo se lavó con éter dietílico (2 x 15 ml) y se secó al vacío durante 10 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se congeló en un baño de hielo seco a -78 °C, después se liofilizó para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-((7-(2-metilpirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)amina, TFA (0,023 g, 0,045 mmol, 91 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 357,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₅N₄OS, 357,0]; tiempo de retención de la LC/MS (método H); t_R = 2,02 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄): δ 9,45 (s, 1H), 8,74 (d, J =5,52 Hz, 1H), 8,42 (d, J =8,53 Hz, 1H), 8,06 (d, J =5,52 Hz, 1H), 7,35 (d, J =8,53 Hz, 1H), 4,47 (d, J =10,04 Hz, 1H), 4,34 (d, J =10,54 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,86 - 1,96 (m, 2H), 1,72 - 1,81 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 0,98 - 1,11 (m, 6H) ppm.

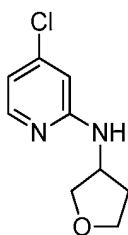
35

Ejemplo 345

4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-il)amina

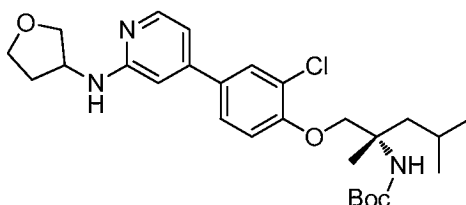


40



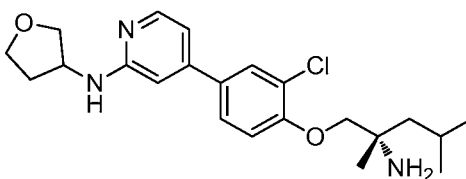
Parte A: 4-cloro-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-amina

- 5 A una solución en agitación de 4-cloro-2-fluoropiridina (0,094 g, 0,574 mmol) en DMSO (2 ml) enfriada a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió Cs₂CO₃ (0,374 g, 1,148 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió tetrahidrofuran-3-amina (0,05 g, 0,574 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 14 h. Se añadió agua y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x20 ml).
 10 Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo y éter de petróleo) para proporcionar 4-cloro-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-amina (0,05 g, 0,209 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 199,2 [(M+H)⁺, calc. para C₉H₁₂ClN₂O, 199,0]; tiempo de retención de la LC/MS (método A1); *t_R* = 1,73 min.



- 15 **Parte B: ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo**

- 20 Una mezcla de (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 260, partes A y B) (0,113 g, 0,242 mmol), 4-cloro-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-amina (0,04 g, 0,201 mmol) y trifosfato de potasio (solución 2 M) (0,302 ml, 0,604 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió precatalizador XPhos de 2^a generación (0,024 g, 0,030 mmol) y la mezcla se purgó durante otros 5 min, después se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El lecho de tierra de diatomeas se lavó con 10 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (método B) para proporcionar ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo (30 mg, 0,060 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 504,6 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₉ClN₃O₄, 504,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método D); *t_R* = 1,11 min.

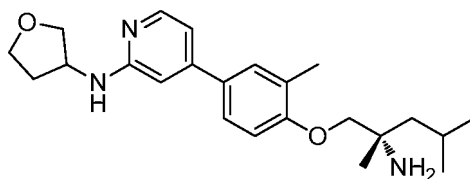


Parte C: 4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-amina

- 35 A una solución de ((2S)-1-(2-cloro-4-(2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de terc-butilo (0,03 g, 0,060 mmol) en MeOH (0,5 ml) enfriada a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió TFA (1,5 ml, 19,47 mmol) gota a gota durante un periodo de 1 min y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a baja temperatura (28 °C). El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar LCMS (ESI) *m/e* 404,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₃₁ClN₃O₂, 404,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método D); *t_R* = 1,51 min. tiempo de retención de la LC/MS (método E); *t_R* = 0,83 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 7,89 - 7,95 (m, 2H), 7,78 (dd, *J*=8,78, 2,26 Hz, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,20 - 7,24 (m, 2H), 4,39 - 4,41 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 2H), 3,83 - 4,06 (m, 4H), 2,38 - 2,48 (m, 1H), 2,03 - 2,04 (m, 1H), 1,81 - 1,97 (m, 2H), 1,68 - 1,75 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,00-1,14 (m, 6H) ppm.

- 45 Ejemplo 346

4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-amina

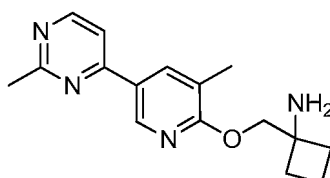


- 5 Preparado como se describe en el ejemplo 345 para proporcionar 4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-amina, TFA en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 384,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₃₄N₃O₂, 384,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método D); t_R = 2,27 min. tiempo de retención de la LC/MS (método E); t_R = 1,77 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 7,87 (d, $J=7,03$ Hz, 1H), 7,64 - 7,69 (m, 2H), 7,12 - 7,23 (m, 3H), 4,3-4,39 (m, 1H), 4,10 - 4,21 (m, 2H), 3,68 - 4,06 (m, 4H), 2,33 - 2,48 (m, 4H), 1,97 - 2,06 (m, 1H), 1,80 - 1,93 (m, 2H), 1,67 - 1,73 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 0,98 - 1,08 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 347

1-(((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)ciclobutanamina

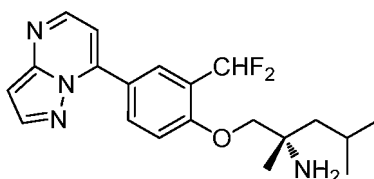
15



- 20 preparado como se describe en el ejemplo 263. 1-(((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)ciclobutanamina, TFA (0,018 g, 0,045 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 285,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₆H₂₁N₄O 285,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 0,92 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): t_R = 0,70 min. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,84 (d, $J=2,51$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J=5,52$ Hz, 1H), 8,33 - 8,37 (m, 1H), 7,84 (d, $J=5,52$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,33 - 2,44 (m, 7H), 2,05 - 2,15 (m, 2H) ppm.

25 Ejemplo 351

(S)-1-(2-(difluorometil)-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

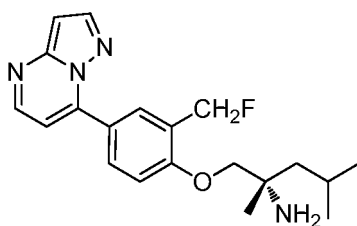


30

- 35 preparado como se describe en el ejemplo 351. El producto final en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-1-(2-(difluorometil)-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, TFA (0,028 g, 0,056 mmol, 30 % de rendimiento al final de dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 375,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₅F₂N₄O 375,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 1,46 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): t_R = 1,20 min. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,56 (d, $J=4,52$ Hz, 1H) 8,42 (d, $J=1,00$ Hz, 1H) 8,34 (dd, $J=8,53$, 2,51 Hz, 1H) 8,22 (d, $J=2,51$ Hz, 1H) 7,12 - 7,42 (m, 3H) 6,79 (d, $J=2,01$ Hz, 1H) 4,33 (d, $J=10,1$ Hz 1H) 4,25 (d, $J=10$ Hz, 1H) 1,80 - 1,92 (m, 2H) 1,66 - 1,74 (m, 1H) 1,53 (s, 3H) 0,99 - 1,10 (m, 6H) ppm.

40 Ejemplo 353

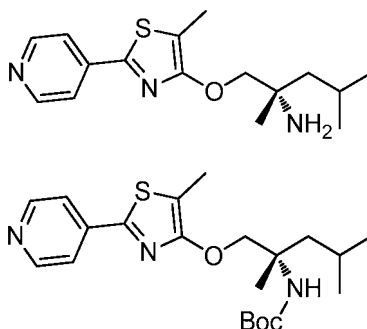
(S)-1-(2-(fluorometil)-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



5 preparado como se describe en el ejemplo 290. El producto final en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-1-(2-(fluorometil)-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, TFA (0,001 g, 0,0002 mmol, 2 % de rendimiento al final de dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 357,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₆FN₄O 357,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 1,26 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): t_R = 1,29 min. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,57 (d, J =4,52 Hz, 1H) 8,21 - 8,29 (m, 3H) 7,32 (d, J =9,54 Hz, 1H) 7,16 (d, J =4,52 Hz, 1H) 6,80 (d, J =2,51 Hz, 1H) 5,67 - 5,77 (m, 1H) 5,55 - 5,65 (m, 1H) 4,30 (d, J =10,2 Hz, 1H) 4,22 (d, J =10,1 Hz, 1H) 1,82 - 1,96 (m, 2H) 1,68 - 1,77 (m, 1H) 1,55 (s, 3H) 1,01 - 1,12 (m, 6H) ppm.

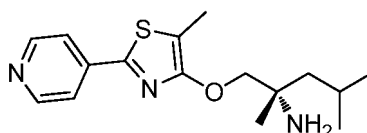
Ejemplo 357

15 (S)-2,4-dimetil-1-(5-metil-2-(piridin-4-il)tiazol-4-iloxi)pentan-2-amina



20 **Parte A: (2,4-dimetil-1-((5-metil-2-(piridin-4-il)tiazol-4-il)oxi)pentan-2-il) carbamato de (S)-terc-butilo**

Una solución de etil 5-metil-2-(piridin-4-il) tiazol-4-ol (0,08 g, 0,416 mmol) en DMF (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió K₂CO₃ (0,173 g, 1,248 mmol) en porciones a la mezcla de reacción 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 251, partes A-E) (0,147 g, 0,499 mmol) en 1 ml de DMF a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se calentó a 88 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2, 4-dimetil-1-((5-metil-2-(piridin-4-il)tiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,11 g, 0,271 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. El sólido de color pardo se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) m/e 406,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₃₂N₃O₃S 406,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 1,55 min.

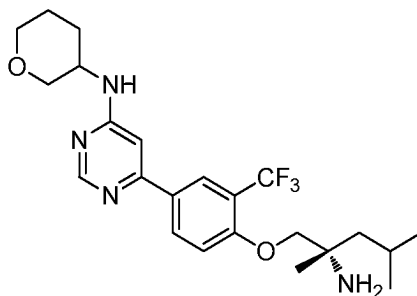


35 **Parte B: (S)-2,4-dimetil-1-(5-metil-2-(piridin-4-il)tiazol-4-iloxi)pentan-2-amina**

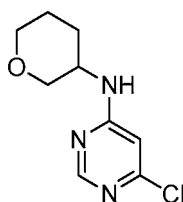
A una solución de (2,4-dimetil-1-((5-metil-2-(piridin-4-il)tiazol-4-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,11 g, 0,271 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,418 ml, 5,42 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por LC/MS preparativa (método B) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(5-metil-2-(piridin-4-il)tiazol-4-iloxi)pentan-2-amina (76 mg, 0,178 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 306,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₆H₂₄N₃OS 306,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 1,21 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): t_R = 0,70 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ 8,72-8,74 (m, 2H), 8,18-8,19 (m, 2H), 4,44-4,54 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,66-1,71 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,03-1,08 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 358

6-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirimidin-4-amina



5

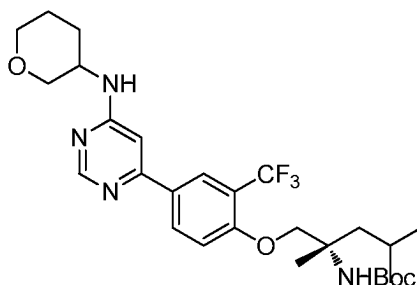


Parte A. 6-cloro-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirimidin-4-amina

10

A una solución en agitación de 4,6-dicloropirimidina (0,35 g, 2,349 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió NaH (0,282 g, 7,05 mmol). Se agitó durante 5 min y se añadió tetrahidro-2H-piran-3-amina (0,238 g, 2,349 mmol). Después, la mezcla se agitó a TA durante una noche. 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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-cloro-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirimidin-4-amina (0,22 g, 0,634 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un residuo gomoso que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 214,0 [(M+H)⁺, calc. para C₉H₁₃ClN₃O 214,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 1,64 min.

15



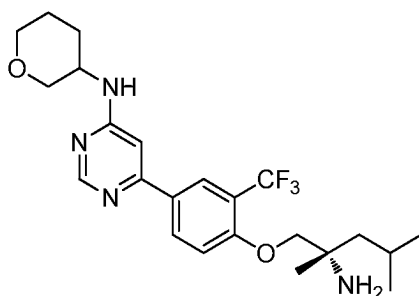
20

Parte B. ((2S)-2,4-dimetil-1-(4-(6-(((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo

25

Una mezcla de 6-cloro-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirimidin-4-amina (0,05 g, 0,143 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 255, partes A y B) (0,072 g, 0,143 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,016 g, 0,014 mmol) y fosfato potásico (0,214 ml, 0,428 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100 °C durante 3 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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ((2S)-2,4-dimetil-1-(4-(6-(((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo (0,05 g, 0,053 mmol, 37 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento que se usó más sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 553,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₈H₄₀F₃N₄O₄ 553,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,77 min.

30

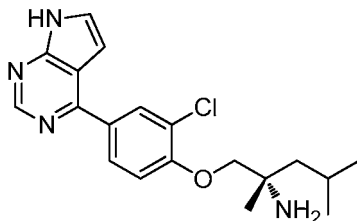


Parte C. 6-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirimidin-4-amina

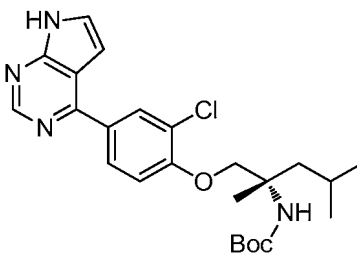
5 A una solución de ((2S)-2,4-dimetil-1-(4-(6-((tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,1 g, 0,181 mmol) en MeOH (2 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,452 ml, 1,810 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por LC/MS preparativa (método B) para proporcionar 6-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirimidin-4-amina (0,01 g, 0,021 mmol, 12 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 453,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₃₂F₃N₄O₂ 453,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 1,54 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 2,40 min; RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,66 (s, 1H) 8,19 (s a, 2H), 7,52 (d, *J*=9,04 Hz, 1H), 6,97 - 7,07 (m, 1H), 4,23 - 4,38 (m, 3H), 3,96 (dd, *J*=11,04, 2,51 Hz, 1H), 3,74 - 3,86 (m, 1H), 3,57 - 3,69 (m, 1H), 3,43 - 3,52 (m, 1H), 2,05 (s, 1H), 1,64 - 1,94 (m, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,04 (m, 6H) ppm.

15 Ejemplo 361

(S)-1-(2-cloro-4-(7H-pirroló[2,3-*d*]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



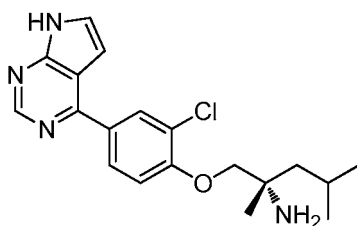
20



25 Parte A: (1-(2-cloro-4-(7H-pirroló[2,3-*d*]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

Una mezcla de (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 260, partes A y B) (168 mg, 0,358 mmol), 4-cloro-7H-pirroló[2,3-*d*]pirimidina (50 mg, 0,326 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (18,81 mg, 0,016 mmol) y solución acuosa 2 M de fosfato potásico (0,488 ml, 0,977 mmol) en 1,4-dioxano (4 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. 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 15 %-hexano) para proporcionar (1-(2-cloro-4-(7H-pirroló[2,3-*d*]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (75 mg, 0,042 mmol, 13 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso de color negruzco. LCMS (ESI) *m/e* 459,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₂ClN₄O₃ 459,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 0,98 min.

35

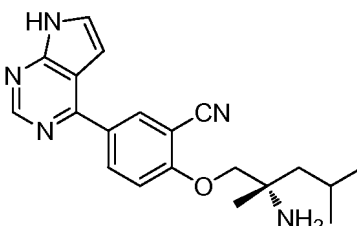


Parte B: (S)-1-(2-cloro-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

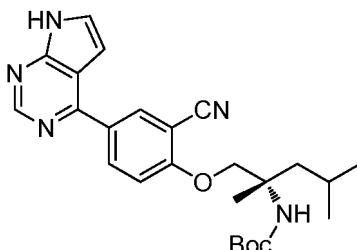
- 5 A una solución en agitación de (1-(2-cloro-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (60 mg, 0,131 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml, 65,8 mmol) y se agitó, la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-1-(2-cloro-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (13,7 mg, 0,038 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 10 LCMS (ESI) *m/e* 359,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₄ClN₄O 359,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t_R* = 1,25 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,79 (s, 1H), 8,21 (d, *J*=2,20 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J*=8,60, 2,20 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=3,64 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=8,66 Hz, 1H), 6,89 (d, *J*=3,64 Hz, 1H), 4,10 - 4,19 (m, 2H), 1,79 - 1,92 (m, 2H), 1,64 - 1,71 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), δ 1,03 - 1,08 (m, 6H) ppm.

15 Ejemplo 362

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo



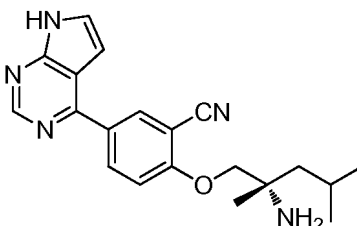
20



Parte A: (1-(2-ciano-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

- 25 Una mezcla de (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 254, parte B-G) (90 mg, 0,195 mmol), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (30 mg, 0,195 mmol), Pd(PPh₃)₄ (11,29 mg, 9,77 μmol) y fosfato potásico ac. 2 M (0,293 ml, 0,586 mmol) en 1,4-dioxano (4 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. 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 15 %-hexano) para proporcionar (1-(2-ciano-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (45 mg, 0,047 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 450,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₂N₅O₃ 450,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 0,94 min.

35

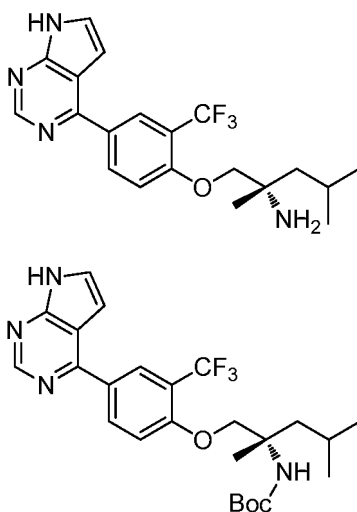


Parte B (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo

5 A una solución en agitación de (1-(2-ciano-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (40 mg, 0,089 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml, 65,8 mmol) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)benzonitrilo (5,8 mg, 0,017 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 350,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₄N₅O 350,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t_R* = 1,11 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,82 (s, 1H), 8,42 - 8,49 (m, 2H), 7,60 (d, *J*=3,58 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=9,60 Hz, 1H), 6,92 (d, *J*=3,64 Hz, 1H), 4,17 (d, *J*=2,26 Hz, 2H), 1,86 - 1,98 (m, 1H), 1,72 - 1,80 (m, 1H), 1,61 - 1,69 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,07 - 1,09 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 363

15 (S)-1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

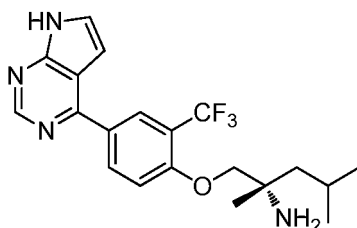


20

Parte A: (S)-*terc*-but(1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato

25 Una mezcla de (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 255, partes A y B) (126 mg, 0,251 mmol), 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (35 mg, 0,228 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (13,17 mg, 0,011 mmol) y fosfato potásico ac. 2 M (0,342 ml, 0,684 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color negruzco. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 % hexano) para proporcionar (1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (80 mg, 0,071 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso de color negro. LCMS (ESI) *m/e* 493,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₂F₃N₄O₃ 493,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,02 min.

30



35

Parte B: (S)-1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

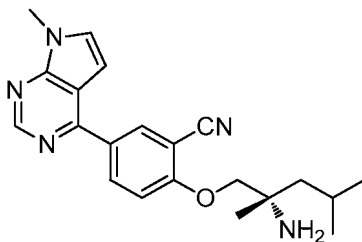
40 A una solución en agitación de (1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (80 mg, 0,162 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml, 8,00 mmol). La solución se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-1-(4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (41,8 mg, 0,102 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido

de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 393,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₄F₃N₄O 393,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t_R = 1,40 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,81 (s, 1H), 8,38 - 8,44 (m, 2H), 7,59 (d, $J=3,64$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=8,41$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=3,64$ Hz, 1H), 4,05 - 4,13 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 1H), 1,55 - 1,71 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,03 (m, 6H) ppm.

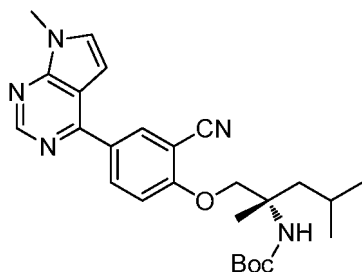
5

Ejemplo 364

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)benzonitrilo



10



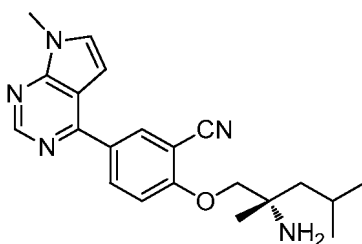
15

Parte A: (1-(2-ciano-4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

20

Una mezcla de (1-(2-ciano-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 en el ejemplo 254, parte B-G) (120 mg, 0,263 mmol), 4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (síntesis descrita anteriormente en J. Med. Chem., 2012, 55, 7193) (40 mg, 0,239 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (13,79 mg, 0,012 mmol) y fosfato potásico ac. 2 M (0,358 ml, 0,716 mmol) en 1,4-dioxano (4 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. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color negruzco. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %-hexano) para proporcionar (1-(2-ciano-4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (85 mg, 0,145 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso de color pardo. LCMS (ESI) m/e 464,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₄N₅O₃ 464,3]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): t_R = 1,14 min.

25



30

Parte B: (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)benzonitrilo

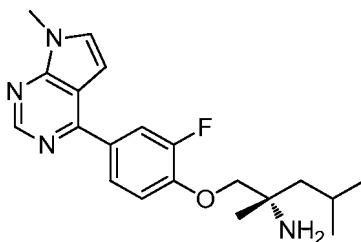
35

A una solución en agitación de (1-(2-ciano-4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (85 mg, 0,145 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (4 ml, 132 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)benzonitrilo (20 mg, 0,053 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 364,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₆N₅O 364,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t_R = 1,25 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,86 (s, 1H), 8,41 - 8,46 (m, 2H), 7,59 (d, $J=3,64$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=9,54$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J=3,64$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J=2,45$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,85 - 1,96 (m, 1H), 1,71 - 1,79 (m, 1H), 1,60 - 1,67 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,02 - 1,07 (m, 6H), ppm.

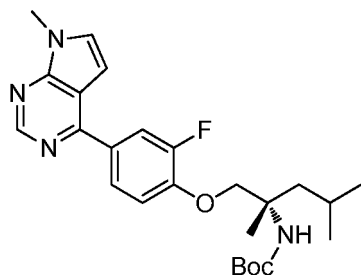
40

Ejemplo 365

(S)-1-(2-fluoro-4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



5

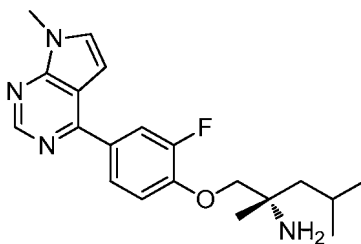


Parte A: (1-(2-fluoro-4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

10

Una mezcla de (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 (preparado como en el ejemplo 253, parte B) (119 mg, 0,263 mmol), 4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (40 mg, 0,239 mmol) (síntesis descrita anteriormente en J. Med. Chem., 2012, 55, 7193), Pd(Ph₃P)₄ (13,79 mg, 0,012 mmol) y fosfato potásico ac. 2 M (0,358 ml, 0,716 mmol) en 1,4-dioxano (4 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. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color negruzco. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %-hexano) para proporcionar (1-(2-fluoro-4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2 il)carbamato de (S)-terc-butilo (80 mg, 0,116 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 457,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₄FN₄O₃ 457,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): t_R = 1,18 min.

20



Parte B: (S)-1-(2-fluoro-4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

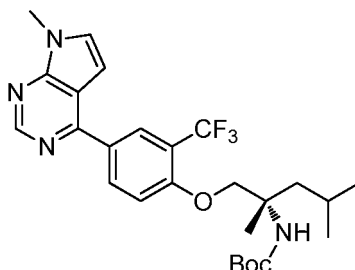
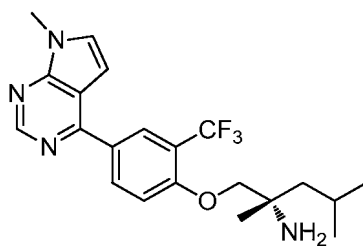
25

A una solución en agitación de (1-(2-fluoro-4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (80 mg, 0,175 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (4 ml, 132 mmol) y la solución se agitó durante 1 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-(2-fluoro-4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (6,5 mg, 0,018 mmol, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 357,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₆FN₄O 357,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t_R = 0,83 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,84 (s, 1H), 7,92 - 8,00 (m, 2H), 7,57 (d, *J*=3,64 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=8,63 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*=3,64 Hz, 1H), 4,13 - 4,25 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,79 - 1,92 (m, 2H), 1,65 - 1,72 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,05 - 1,09 (m, 6H) ppm.

35

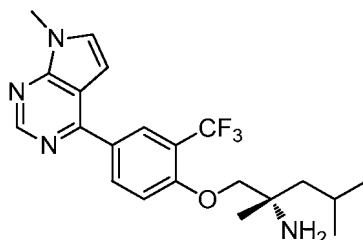
Ejemplo 366

(S)-2,4-dimetil-1-(4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina



5 **Parte A:** (2,4-dimetil-1-(4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de (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 255, partes A y B) (99 mg, 0,197 mmol), 4-cloro-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (síntesis descrita anteriormente en J. Med. Chem., 2012, 55, 7193) (30 mg, 0,179 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (10,34 mg, 8,95 μmol) y solución acuosa 2 M de fosfato potásico (0,269 ml, 0,537 mmol) en 1,4-dioxano (4 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. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5-10 % en hexanos) para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (80 mg, 0,115 mmol, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 507,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₃F₃N₄O₃ 507,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t_R = 1,06 min.



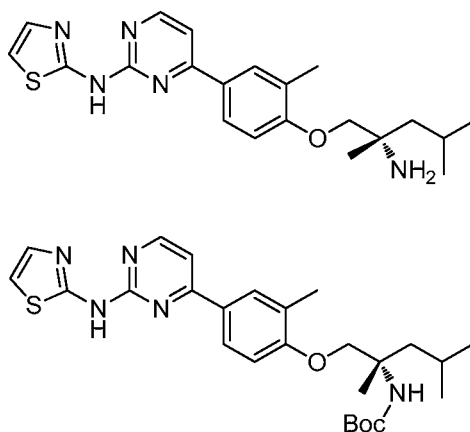
20

Parte B: (S)-2,4-dimetil-1-(4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina

A una solución en agitación de (2,4-dimetil-1-(4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (80 mg, 0,111 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (4 ml, 132 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)-2,4-dimetil-1-(4-(7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina (13,2 mg, 0,032 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 407,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₆F₃N₄O 407,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t_R = 1,70 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄): δ 8,86 (s, 1H), 8,37 - 8,45 (m, 2H), 7,58 (d, J=3,70 Hz, 1H), 7,44 (d, J=8,47 Hz, 1H), 6,89 (d, J=3,64 Hz, 1H), 4,07 - 4,22 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,83 - 1,93 (m, 1H), 1,57 - 1,75 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,03 (m, 6H) ppm.

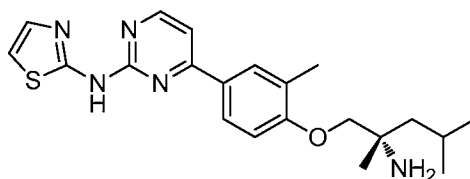
35 Ejemplo 368

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)tiazol-2-amina



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

- 5 A una solución en agitación de (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 367) (30 mg, 0,069 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), se le añadió tiazol-2-amina (9,00 mg, 0,090 mmol), XANTPHOS (16,00 mg, 0,028 mmol), Cs₂CO₃ (45,0 mg, 0,138 mmol) y Pd₂dba₃ (12,66 mg, 0,014 mmol). La mezcla se calentó a 90 °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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(tiazol-2-ilamino)pirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (30 mg, 0,039 mmol, 57 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 498,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₆N₅O₃S 498,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,05 min.



15

Parte B: (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)tiazol-2-amina

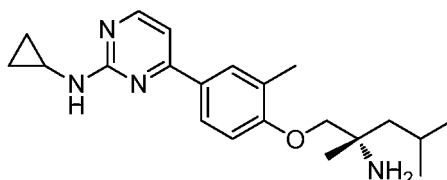
- 20 A una solución en agitación de (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(tiazol-2-ilamino)pirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (30 mg, 0,039 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5 ml, 20,00 mmol) y la solución se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)tiazol-2-amina (6,3 mg, 0,015 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 398,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₈N₅OS 398,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t_R* = 1,07 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,56 (d, *J*=5,77 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J*=8,53, 2,07 Hz, 2H), 7,55 (d, *J*=5,77 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=4,02 Hz, 1H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 4,16 - 4,27 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,85 - 1,98 (m, 2H), 1,69 - 1,79 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,06 - 1,09 (m, 6H) ppm.

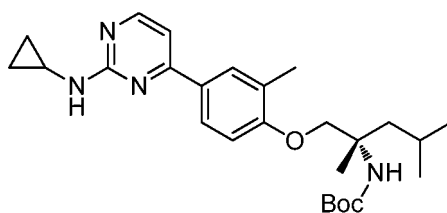
25

Ejemplo 369

30

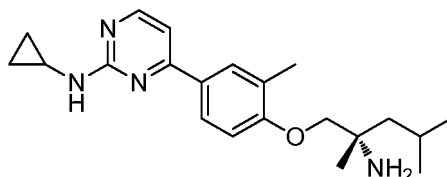
(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-N-ciclopropilpirimidin-2-amina





Parte A: (1-(4-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 5 A una solución en agitación de (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 367) (20 mg, 0,046 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml), se le añadió ciclopropanamina (5,26 mg, 0,092 mmol), XANTPHOS (10,67 mg, 0,018 mmol), Cs₂CO₃ (30,0 mg, 0,092 mmol) y Pd₂dba₃ (8,44 mg, 9,22 μmol). La mezcla se calentó a 90 °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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (10 mg, 0,016 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 455,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₉N₄O₃ 455,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t_R = 1,01 min.



15

Parte B: (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-N-ciclopropilpirimidin-2-amina

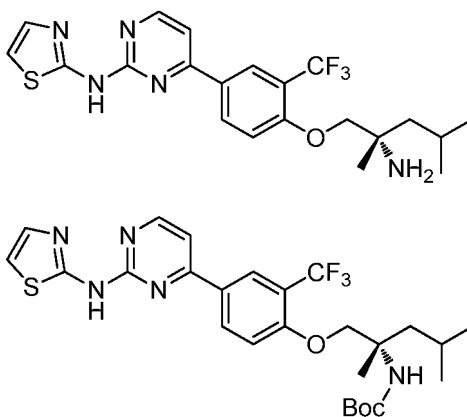
- 20 A una solución en agitación de (1-(4-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (10 mg, 0,022 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml, 8,00 mmol) y se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-N-ciclopropilpirimidin-2-amina (3 mg, 8,38 μmol, 38 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 355,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₃₁N₄O 355,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t_R = 1,55 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,28 (d, *J*=5,40 Hz, 1H), 7,96 - 8,01 (m, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 2H), 4,06 - 4,15 (m, 2H), 2,77 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,84 - 1,91 (m, 2H), 1,66 - 1,72 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,06 - 1,09 (m, 6H), 0,84 - 0,86 (m, 2H), 0,55 - 0,60 (m, 2H) ppm.

25

Ejemplo 371

30

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)tiazol-2-amina

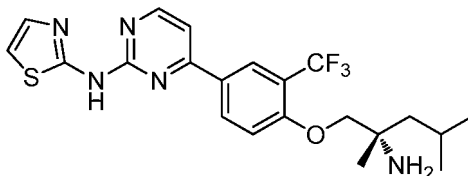


35

Parte A: (2,4-dimetil-1-(4-(2-(tiazol-2-ilamino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 40 A una solución en agitación de (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 367) (35 mg, 0,072 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se le

añadió tiazol-2-amina (9,34 mg, 0,093 mmol), XANTPHOS (16,60 mg, 0,029 mmol), Cs₂CO₃ (46,7 mg, 0,143 mmol) y Pd₂dba₃ (13,14 mg, 0,014 mmol) y se calentó a 90 °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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(2-(tiazol-2-ilamino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (60 mg, 0,049 mmol, 68 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 552,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₃F₃N₅O₃S 552,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t_R = 1,19 min.



10

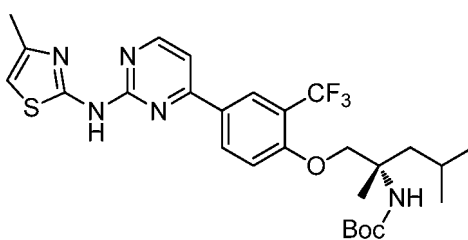
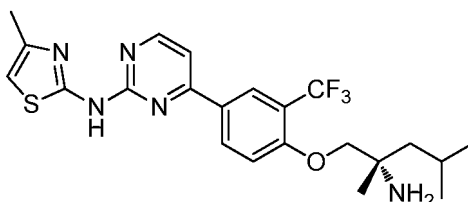
Parte B: (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)tiazol-2-amina

A una solución en agitación de (2,4-dimetil-1-(4-(2-(tiazol-2-ilamino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (60 mg, 0,109 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5 ml, 20,00 mmol) y la agitación 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*)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)tiazol-2-amina (12 mg, 0,026 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 452,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₅F₃N₅OS 452,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t_R = 2,56 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,68 (d, *J*=2,07 Hz, 1H), 8,64 (d, *J*=5,33 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J*=8,72, 2,20 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=5,33 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=3,70 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=8,78 Hz, 1H), 7,09 (d, *J*=3,64 Hz, 1H), 4,02 - 4,10 (m, 2H), 1,79 - 1,91 (m, 1H), 1,55 - 1,67 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,02 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 376

25

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

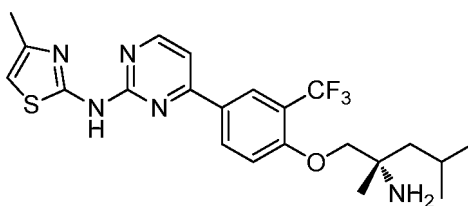


30

Parte A: (2,4-dimetil-1-(4-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

A una solución en agitación de (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 367) (50 mg, 0,102 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadió 4-metiltiazol-2-amina (12,87 mg, 0,113 mmol), XANTPHOS (23,72 mg, 0,041 mmol), Cs₂CO₃ (66,8 mg, 0,205 mmol) y Pd₂dba₃ (18,77 mg, 0,020 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. 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 (2,4-dimetil-1-(4-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (25 mg, 0,044 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 566,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₅F₃N₅O₃S 566,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): t_R = 1,32 min.

45



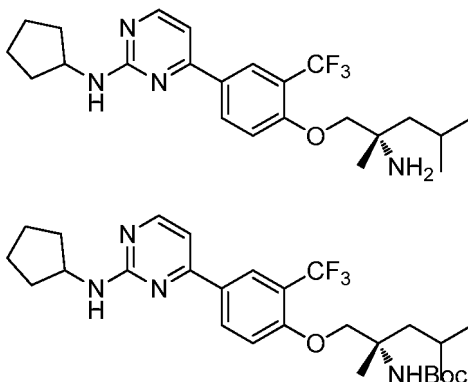
Parte B. (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

- 5 A una solución en agitación de (2,4-dimetil-1-(4-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (25 mg, 0,044 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5 ml, 20,00 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió después a 0 °C, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa de EtOAc se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar
- 10 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (11 mg, 0,022 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 466,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₇F₃N₅OS 466,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método C1): *t_R* = 2,77 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,69 (d, *J*=2,13 Hz, 1H), 8,63 (d, *J*=5,33 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J*=8,82, 2,35 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=5,33 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=8,78 Hz, 1H), 6,64 (d, *J*=1,07 Hz, 1H), 3,98 - 4,12 (m, 2H), 2,35 (d, *J*=1,00 Hz, 3H), 1,81 - 1,91 (m, 1H), 1,54 - 1,70 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,02 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 377

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

20



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

- A una solución en agitación de (1-(4-(2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 367) (50 mg, 0,102 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadió ciclopentanamina (9,60 mg, 0,113 mmol), XANTPHOS (23,72 mg, 0,041 mmol), Cs₂CO₃ (66,8 mg, 0,205 mmol) y Pd₂dba₃ (18,77 mg, 0,020 mmol) y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se filtró a través de tierra de diatomeas. 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 7 % en hexanos) para proporcionar (1-(4-(2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-
- 30 dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (10 mg, 0,018 mmol, 18 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 537,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₈H₄₀F₃N₄O₃ 537,3]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t_R* = 1,45 min.

40

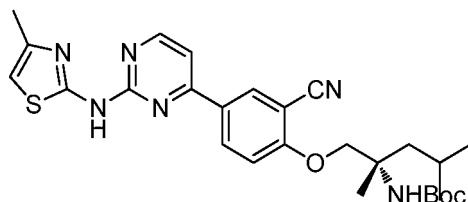
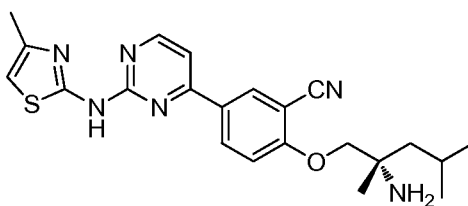
Parte B: (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-ciclopentilpirimidin-2-amina

A una solución en agitación de (1-(4-(2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-

il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (10 mg, 0,019 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C, se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5 ml, 20,00 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió después 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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (*S*)-4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-*N*-ciclopentilpirimidin-2-amina (4 mg, 8,89 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 437,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₃₂F₃N₄O 437,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t_R* = 3,14 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,45 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 8,33 - 8,38 (m, 1H), 8,29 (d, *J*=5,27 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=8,78 Hz, 1H), 7,10 (d, *J*=5,40 Hz, 1H), 4,29 - 4,38 (m, 1H), 4,14 (c, *J*=9,58 Hz, 2H), 2,04 - 2,14 (m, 2H), 1,54 - 1,89 (m, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,03 - 1,05 (m, 6H) ppm.

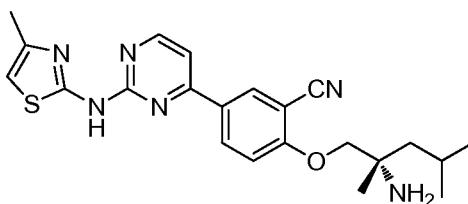
Ejemplo 380

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



Parte A. (1-(2-ciano-4-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

A una solución en agitación de (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-cianofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 367) (50 mg, 0,112 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió 4-metiltiazol-2-amina (14,11 mg, 0,124 mmol), XANTPHOS (13,00 mg, 0,022 mmol), Cs₂CO₃ (73,2 mg, 0,225 mmol) y Pd₂dba₃ (10,29 mg, 0,011 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 ml), después se filtró a través de tierra de diatomeas. 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 5 % en hexanos) para proporcionar (1-(2-ciano-4-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (25 mg, 0,040 mmol, 36 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 523,6 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₅N₆O₃S 523,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,09 min.



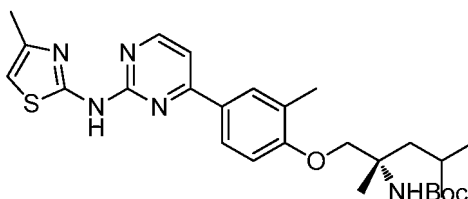
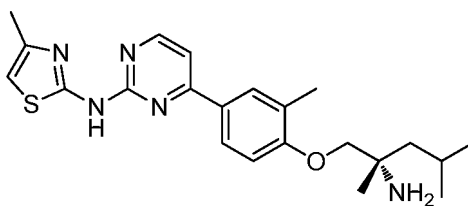
Parte B. (*S*)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il) benzonitrilo

A una solución en agitación de (1-(2-ciano-4-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (25 mg, 0,048 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 Na₂SO₄, 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-((4-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)benzonitrilo (10 mg, 0,023 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 423,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₇N₆OS 423,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t_R* = 2,46 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,57 - 8,67 (m, 3H), 7,51 (d, *J*=5,27 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=8,85 Hz, 1H), 6,65 (d, *J*=1,13 Hz, 1H), 4,10 (d, *J*=1,95 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,84 - 1,97 (m, 1H), 1,66 - 1,72 (m, 1H), 1,58 - 1,65 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,02 - 1,06 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 381

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

5

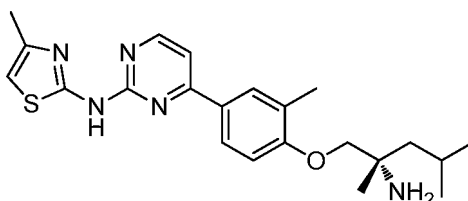


10

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

A una solución en agitación de (1-(4-(2-cloropirimidin-4-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 367) (50 mg, 0,115 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadió 4-metiltiazol-2-amina (14,47 mg, 0,127 mmol), XANTPHOS (13,33 mg, 0,023 mmol), Cs₂CO₃ (75 mg, 0,230 mmol) y Pd₂dba₃ (10,55 mg, 0,012 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °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. 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 25 % en hexanos) para proporcionar (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (25 mg, 0,039 mmol, 34 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 512,6 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₈N₅O₃S 512,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,15 min.

20



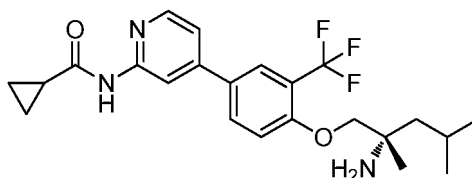
25 Parte B. (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

A una solución en agitación de (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (25 mg, 0,049 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 (2x25 ml). La capa de EtOAc se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (4 mg, 0,0943 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 412,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₃₀N₅OS 412,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t_R* = 2,38 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,53 - 8,58 (m, 1H), 8,12 - 8,22 (m, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 1H), 7,06 - 7,14 (m, 1H), 6,61 - 6,66 (m, 1H), 3,95 - 3,99 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,82 - 1,95 (m, 1H), 1,53 - 1,76 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,01 - 1,05 (m, 6H) ppm.

35

Ejemplo 389

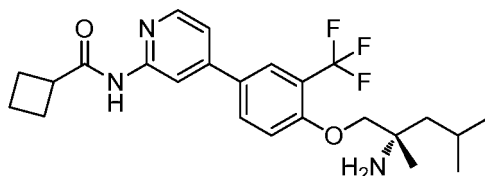
40 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida



A 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 290) se le añadió ácido ciclopropanocarboxílico (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 eliminó 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)ciclopropanocarboxamida (13,4 mg, 0,030 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 436,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₉F₃N₃O₂ 436,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,54 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,40 - 8,37 (m, 2H), 8,06 - 8,01 (m, 1H), 7,93 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,87 - 1,77 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,63 - 1,57 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,95 - 0,91 (m, 6H), 0,86 - 0,81 (m, 4H) ppm.

15 Ejemplo 390

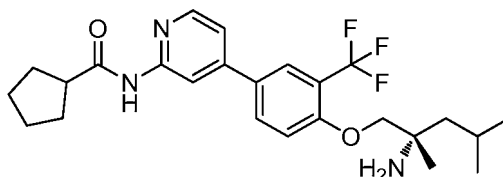
(S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)ciclobutanocarboxamida



Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)ciclobutanocarboxamida (18 mg, 0,040 mmol, 93 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 450,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₁F₃N₃O₂ 450,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,73 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37 (d, *J*=5,3 Hz, 1H), 8,09 - 7,99 (m, 1H), 7,95 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,40 (dt, *J*=16,9, 8,3 Hz, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,82 (dt, *J*=12,2, 6,0 Hz, 2H), 1,76 - 1,70 (m, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,95 - 0,92 (m, 6H) ppm.

30 Ejemplo 391

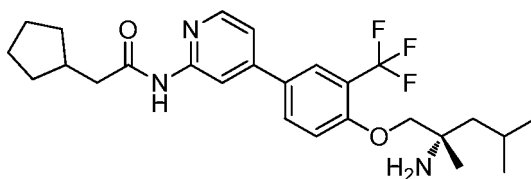
(S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)ciclopentanocarboxamida



Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)ciclopentanocarboxamida (3,5 mg, 7,55 μmol, 18 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 464,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₃F₃N₃O₂ 464,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,90 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,41 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J*=5,3, 1 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J*=8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J*=5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 2,97 (quint., *J*=7,8 Hz, 1H), 1,90 - 1,62 (m, 7H), 1,59 - 1,52 (m, 2H), 1,43 - 1,39 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 0,94 - 0,90 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 392

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

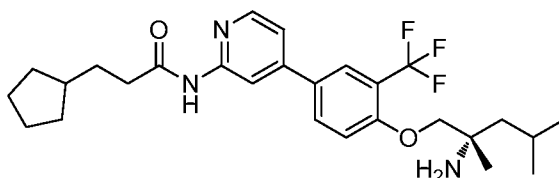


Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-2-ciclopentilacetamida (3,3 mg, 6,91 μmol, 16 % de rendimiento en dos etapas) en

forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 478,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₅F₃N₃O₂ 478,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 3,08 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,40 - 8,34 (m, 2H), 7,99 (dd, J =8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J =2,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 2,42 (d, J =7,3 Hz, 2H), 2,24 (dt, J =15,2, 7,7 Hz, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 3H), 1,65 - 1,39 (m, 6H), 1,24 - 1,13 (m, 5H), 0,92-0,90 (dd, J =6,5, 2,5 Hz, 6H) ppm.

Ejemplo 393

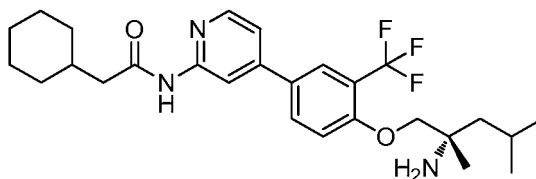
(*S*)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-3-ciclopentilpropanamida



Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (*S*)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-3-ciclopentilpropanamida (6,7 mg, 0,014 mmol, 32 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 492,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₇F₃N₃O₂ 492,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 3,23 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,36 (d, J =6,0 Hz, 1H), 8,00 (dd, J =8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,90 (d, J =2,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 7,40 (d, J =9,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 2H), 2,46 - 2,40 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 4H), 1,60 (d, J =4,0 Hz, 4H), 1,53 - 1,45 (m, 2H), 1,44 - 1,39 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (dd, J =11,8, 6,8 Hz, 2H), 0,94 - 0,89 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 394

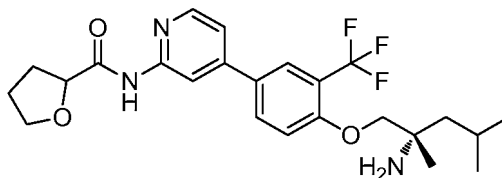
(*S*)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-2-ciclohexilacetamida



Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (*S*)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-2-ciclohexilacetamida (7,6 mg, 0,015 mmol, 36 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 492,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₇F₃N₃O₂ 492,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 3,13 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,52 (s, 1H), 8,41 (d, J =1,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J =6,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J =2,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J =2,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,43 (m, 1H), 7,39 (d, J =9,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 2H), 2,31 (d, J =7,0 Hz, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,74 - 1,58 (m, 5H), 1,42 (dd, J =5,5, 2,0 Hz, 2H), 1,28 - 1,17 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,04 - 0,95 (m, 2H), 0,94 - 0,89 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 398

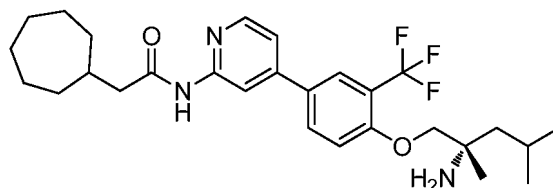
N-(4-(4-(((*S*)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tetrahidrofuran-2-carboxamida



Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar *N*-(4-(4-(((*S*)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tetrahidrofuran-2-carboxamida (8,0 mg, 0,017 mmol, 40 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 466,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₁F₃N₃O₃ 466,22]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 1,87 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 2H), 8,01 (dd, J =8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J =2,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,39 (d, J =9,0 Hz, 1H), 4,52 (dd, J =8,5, 5,5 Hz, 1H), 4,00 (dt, J =8,0, 6,8 Hz, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 3H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,95 - 1,74 (m, 3H), 1,40 (d, J =5,5 Hz, 2H), 1,13 (s, 3H), 0,93-0,91 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 399

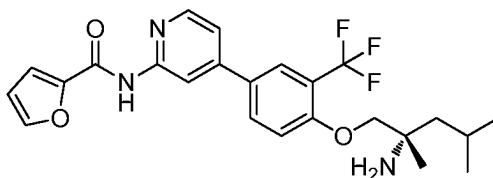
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-2-cicloheptilacetamida



5 Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-2-cicloheptilacetamida (2,7 mg, 5,34 μmol , 12 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 506,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₈H₃₅F₃N₃O₂ 506,29]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 3,31 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,35 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J=8,9$, 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J=5,3$, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 2,34 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,05 - 1,94 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,64-1,35 (m, 10H), 1,28 - 1,13 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,92 - 0,90 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 400

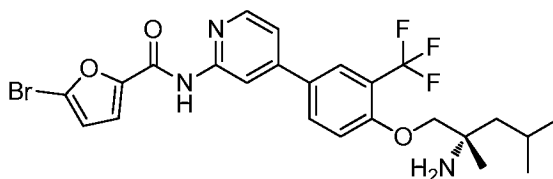
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)furan-2-carboxamida



20 Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)furan-2-carboxamida (10,4 mg, 0,023 mmol, 52 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 462,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₂₇F₃N₃O₃ 462,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 2,67 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,69 (s a, 1H), 8,47 - 8,41 (m, 2H), 8,04 (dd, $J=8,8$, 2,3 Hz, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,64 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J=5,3$, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,75 - 6,70 (m, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,93-0,91 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 401

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-5-bromofuran-2-carboxamida

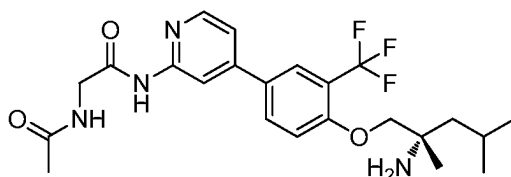


35 Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-5-bromofuran-2-carboxamida (2,5 mg, 4,63 μmol , 11 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 540,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₂₆BrF₃N₃O₃ 540,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 2,95 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,86 (s a, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,05 (dd, $J=8,8$, 2,3 Hz, 1H), 7,96 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=5,0$, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 2H), 1,81 (dt, $J=12,8$, 6,1 Hz, 1H), 1,54 - 1,40 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,94 - 0,91 (dd, $J=6,8$, 3,8 Hz, 4H) ppm.

Ejemplo 402

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

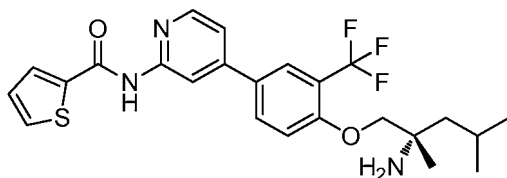
45



Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (S)-2-acetamido-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida (7,7 mg, 0,017 mmol, 38 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 467,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₃₀F₃N₄O₃ 467,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,03 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,59 (s, 1H), 8,42 - 8,33 (m, 2H), 8,20 (t, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J*=8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,91 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J*=5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 4H), 1,92 - 1,86 (m, 3H), 1,86 - 1,72 (m, 1H), 1,51 - 1,38 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,92 - 0,90 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 403

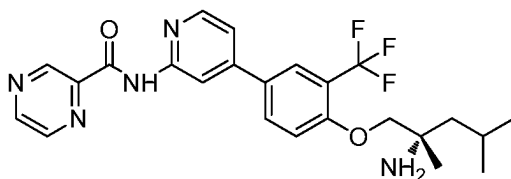
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tiofeno-2-carboxamida



Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tiofeno-2-carboxamida (5,6 mg, 0,012 mmol, 27 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 478,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₂₇F₃N₃O₂S 478,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,77 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,47 - 8,43 (m, 2H), 8,28 (dd, *J*=3,8, 1,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J*=8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J*=4,9, 1,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J*=4,9, 3,9 Hz, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 2H), 1,86 - 1,75 (m, 1H), 1,51 - 1,40 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,95 - 0,89 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 404

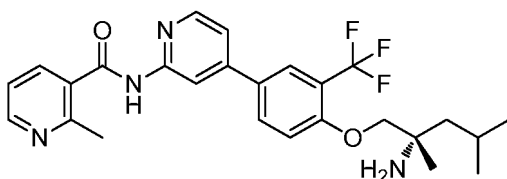
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida



Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida (8,7 mg, 0,018 mmol, 43 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 474,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₂₇F₃N₅O₂ 474,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,65 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,45 (s, 1H), 9,38 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 9,00 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 8,87 (dd, *J*=2,5, 1,5 Hz, 1H), 8,55 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 8,48 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J*=8,8, 2,3 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 1H), 7,44 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 2H), 1,81 (tt, *J*=12,4, 6,1 Hz, 1H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,95 - 0,90 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 405

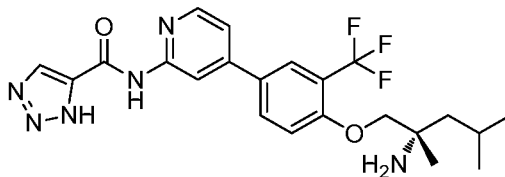
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-2-metilnicotinamida



Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-2-metilnicotinamida (9,0 mg, 0,018 mmol, 43 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 487,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₀F₃N₄O₂ 487,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,39 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,55 (dd, *J*=5,0, 1,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,43 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J*=7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,43 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J*=8,0, 4,5 Hz, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,47 - 1,42 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,93-0,91 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 406

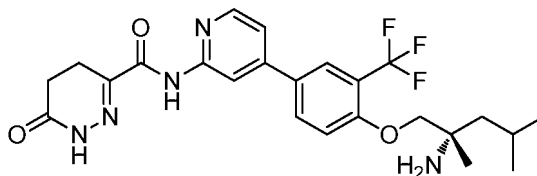
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida



Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida (4,7 mg, 10,16 μmol, 24 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 463,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₆F₃N₆O₂ 463,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,44 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,14 (s, 1H), 8,50 - 8,47 (m, 2H), 8,45 - 8,42 (m, 1H), 8,07 (dd, *J*=8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J*=5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,54 - 1,42 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 0,95 - 0,92 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 407

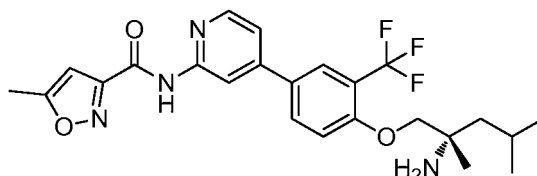
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxamida



Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxamida (4,9 mg, 9,97 μmol, 23 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 492,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₂₉F₃N₅O₃ 492,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,58 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,38 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,43 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10 (dd, *J*=8,8, 2,3 Hz, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 1H), 7,57 (dd, *J*=5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,86 (t, *J*=8,5 Hz, 2H), 2,50 (t, *J*=8,5 Hz, 2H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 0,96-0,92 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 408

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida

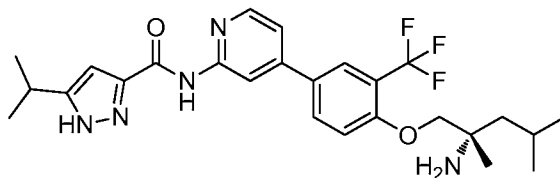


Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida (8,3 mg, 0,017 mmol, 41 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 477,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₂₈F₃N₄O₃ 477,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,82 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,12 - 10,00 (m, 1H), 8,47 - 8,44 (m, 1H), 8,36 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J*=5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 6,76 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,79 (tt, *J*=12,6, 6,2 Hz, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 0,92-0,89 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 409

(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxamida

5



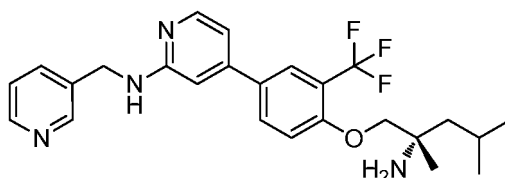
Preparado como se describe en el ejemplo 389 para proporcionar (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-5-isopropil-1H-pirazol-3-carboxamida (4,5 mg, 8,94 μ mol, 21 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 504,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₃F₃N₅O₂ 504,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 2,76 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,30 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 8,47 (d, J =1,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J =5,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J =8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J =2,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,42 (d, J =8,5 Hz, 1H), 6,63 (s a, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 2H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,43 - 1,41 (m, 2H), 1,26 (d, J =7,0 Hz, 6H), 1,15 (s, 3H), 0,94 - 0,91 (m, 6H) ppm.

15

Ejemplo 410

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

20



A un recipiente se le añadió cloruro de cinc (5,83 mg, 0,043 mmol), cianoborohidruro sódico (8,06 mg, 0,128 mmol) y metanol (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h a esta solución se le añadió (1-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 290) (20 mg, 0,043 mmol) y nicotinaldehído (5,0 mg, 0,047 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

25

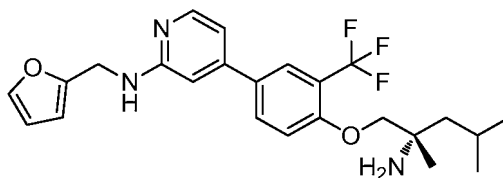
Al intermedio en bruto enfriado a 0 °C se le añadió TFA al 30 % en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa (método E) para proporcionar (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(piridin-3-ilmetil)piridin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 459,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₀F₃N₄O 459,23]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 1,70 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 (d, J =5,0 Hz, 1H), 7,93 (dd, J =8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J =2,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,55 (m, 1H), 7,37 (d, J =8,5 Hz, 1H), 6,97 (t, J =6,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J =5,3, 1,8 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,39 - 6,37 (m, 1H), 6,28 - 6,25 (m, 1H), 4,51 (d, J =6,0 Hz, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 2H), 1,80 (dt, J =12,8, 6,1 Hz, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 0,93-0,90 (m, 6H) ppm.

35

Ejemplo 411

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

40



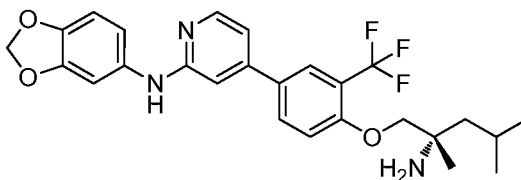
Preparado como se describe en el ejemplo 412 para proporcionar (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(furan-2-ilmetil)piridin-2-amina (4,7 mg, 10,50 μ mol, 24 % de rendimiento en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 448,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₂₉F₃N₃O₂ 448,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 2,76 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (d, J =2,0 Hz, 1H), 8,43 (dd, J =4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J =5,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J =8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J =2,5 Hz, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 6,84 (dd, J =5,5, 1,5 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,55 (d, J =6,0 Hz, 2H), 3,96 - 3,89 (m, 2H), 1,83 - 1,75

45

(m, 1H), 1,51 - 1,39 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,92 - 0,90 (m, 6H) ppm.

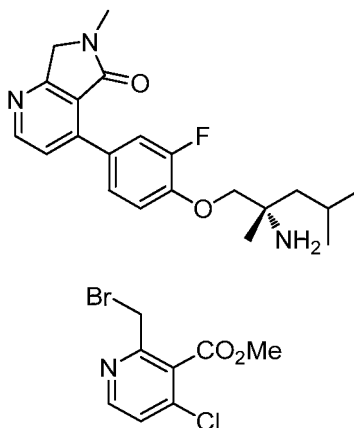
Ejemplo 412

5 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)piridin-2-amina



10 A un recipiente de microondas se le añadió (1-(4-(2-aminopiridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (20 mg, 0,043 mmol), 5-bromobenzo[d][1,3]dioxol (0,043 mmol, 1 equiv.), carbonato de cesio (27,9 mg, 0,086 mmol), XANTPHOS (12,38 mg, 0,021 mmol) y 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se añadió Pd₂(dba)₃ (19,59 mg, 0,021 mmol). Después, mezcla de reacción se irradió en un microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se usó en la etapa siguiente sin más purificación. Al intermedio en bruto 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)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)piridin-2-amina en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 488,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₂₉F₃N₃O₃ 488,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,88 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,25 (s, 1H), 8,16 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,95 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 2H), 7,24 - 7,06 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 6,88 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 1,86 - 1,80 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,65 - 1,57 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 0,98 - 0,90 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 413

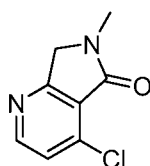
25 (5)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-*d*]piridin-5-ona

30

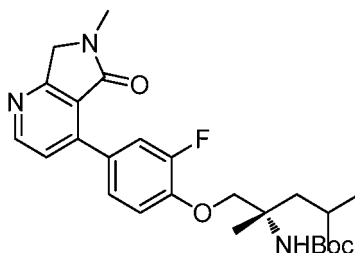
Parte A. 2-(bromometil)-4-cloronicotinato de metilo

35 A una solución de 4-cloro-2-metilnicotinato de metilo (0,5 g, 2,69 mmol) en CCl₄ (10 ml) se le añadió NBS (0,623 g, 3,50 mmol) seguido de AIBN (0,044 g, 0,269 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-(bromometil)-4-cloronicotinato de metilo (0,3 g, 1,090 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un aceite de color rojo vino. LCMS (ESI) *m/e* 264,0 (patrón de bromo) [(M+H)⁺, calc. para C₈H₈BrClNO₂ 264,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,13 min.

40

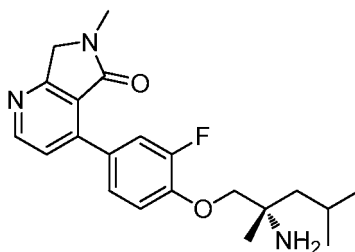
Parte B. 4-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolol[3,4-*b*]piridin-5-ona

Una solución de 2-(bromometil)-4-cloronicotinato de metilo (0,075 g, 0,284 mmol) en metilamina 2 M en THF (0,709 ml, 1,418 mmol) se calentó a 70 °C durante 30 min en un tubo a presión. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (80 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (0,03 g, 0,164 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 183,0 [(M+H)⁺, calc. para C₈H₈ClN₂O 183,0]; tiempo de retención de la LC/MS (método F): *t_R* = 1,43 min.



Parte C. (1-(2-fluoro-4-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de 4-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (0,03 g, 0,164 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)-terc-butilo (preparado como en el ejemplo 253, parte B) (0,074 g, 0,164 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,013 g, 0,016 mmol) y fosfato de potasio, dibásico (0,057 g, 0,329 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml)-agua (2 ml) se calentó a 100 °C durante 3 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (20 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-(2-fluoro-4-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,015 g, 0,024 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso. LCMS (ESI) *m/e* 472,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₅FN₃O₄ 472,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método F): *t_R* = 2,29 min.

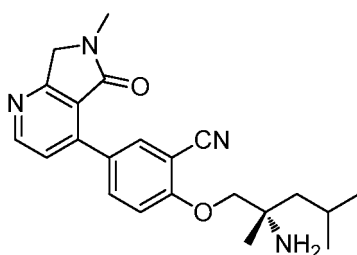


Parte D. (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

A una solución en agitación de (1-(2-fluoro-4-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,012 g, 0,025 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,127 ml, 0,509 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (0,007 g, 0,019 mmol, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 372,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₇FN₃O₂ 372,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 0,95 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 1,13 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,72 (d, *J*=5,52 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*=12,30, 2,26 Hz, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 2H), 7,31 (t, *J*=8,53 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,15 - 4,31 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,83 - 1,95 (m, 2H), 1,72 (d, *J*=9,04 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,02 - 1,14 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 414

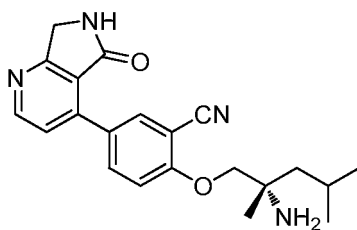
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)benzonitrilo



Preparado de una forma similar a la descrita en el ejemplo 413 usando (1-(2-ciano-4-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,05 g, 0,042 mmol) en la etapa final para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-4-il)benzonitrilo (0,005 g, 0,013 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 379,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₇N₄O₂ 379,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 0,96 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 1,12 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,75 (d, *J*=5,52 Hz, 1H), 8,11 (d, *J*=2,51 Hz, 1H), 8,00 - 8,06 (m, 1H), 7,52 (d, *J*=5,02 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,33 (d, *J*=2,51 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,85 - 2,02 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,09 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 415

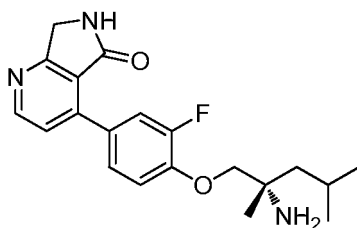
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-4-il)benzonitrilo



Preparado de una forma similar a la descrita en el ejemplo 413 usando (1-(2-ciano-4-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,05 g, 0,108 mmol) en la etapa final para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-b]piridin-4-il)benzonitrilo (0,03 g, 0,082 mmol, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 365,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₅N₄O₂ 365,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 0,89 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 0,99 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,79 (d, *J*=5,52 Hz, 1H), 8,01 - 8,14 (m, 2H), 7,53 (d, *J*=5,02 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=9,04 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,28 - 4,37 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,85 - 2,03 (m, 2H), 1,71 - 1,79 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,09 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 416

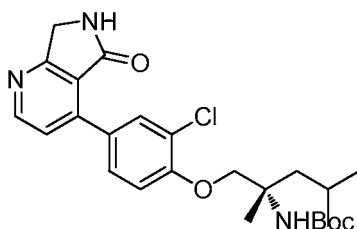
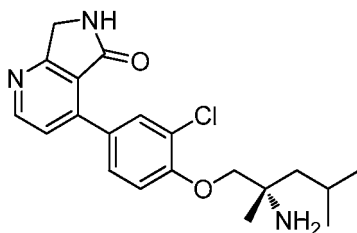
(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-d]piridin-5-ona



Preparado de una forma similar a la descrita en el ejemplo 413 usando (1-(2-fluoro-4-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-d]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 285) (0,05 g, 0,109 mmol) en la etapa final para proporcionar (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirroló[3,4-d]piridin-5-ona (0,025 g, 0,068 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 358,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₅FN₃O₂ 358,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 0,90 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 1,01 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,74 (d, *J*=5,02 Hz, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,26 (t, *J*=8,53 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,99 - 4,12 (m, 2H), 1,82 - 1,94 (m, 1H), 1,68 - 1,77 (m, 1H), 1,55 - 1,64 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,04 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 417

(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

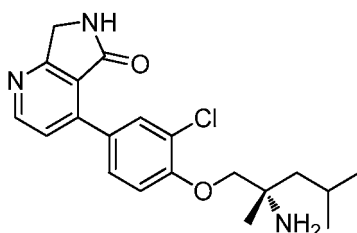


5

Parte A. (1-(2-cloro-4-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

- 10 Una mezcla de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (0,05 g, 0,297 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 260, partes A y B) (0,139 g, 0,297 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,034 g, 0,030 mmol), KBr (0,046 g, 0,386 mmol) y fosfato potásico (0,445 ml, 0,890 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100 °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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (1-(2-cloro-4-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetil pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,06 g, 0,124 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento. LCMS (ESI) *m/e* 474,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₂ClN₃O₄ 474,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método F): t_R = 2,30 min.

15



20

Parte B. (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

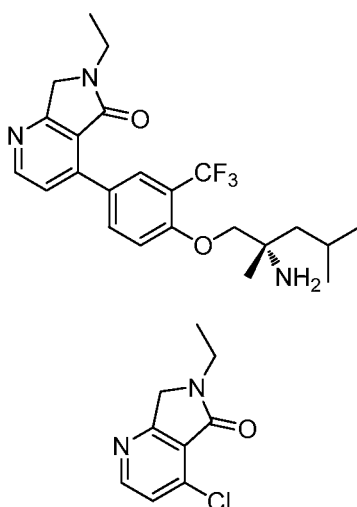
- 25 Una solución en agitación de (1-(2-cloro-4-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,05 g, 0,105 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,527 ml, 2,110 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (28 mg, 0,073 mmol, 69 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 374,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₅ClN₃O₂ 374,2]; Tiempo de retención de LCMS (método F): t_R = 1,13 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,74 (d, J=5,02 Hz, 1H), 7,84 (d, J=2,01 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,53, 2,01 Hz, 1H), 7,50 (d, J=5,02 Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,53 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,01 - 4,12 (m, 2H), 1,82 - 1,95 (m, 1H), 1,71 - 1,81 (m, 1H), 1,58 - 1,66 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,04 (m, 6H) ppm.

30

Ejemplo 418

35

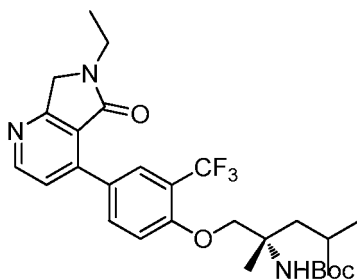
(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



5 **Parte A. 4-cloro-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona**

Se trató 2-(bromometil)-4-cloronicotinato de metilo (0,5 g, 1,890 mmol) con etilamina 2 M en THF (4,73 ml, 9,45 mmol) y se calentó a 70 °C durante 30 min en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente después se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con diclorometano (280 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-cloro-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (0,35 g, 1,304 mmol, 69 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento. LCMS (ESI) *m/e* 197,0 [(M+H)⁺, calc. para C₉H₁₀ClN₂O 197,0]; tiempo de retención de la LC/MS (método F): t_R = 1,56 min.

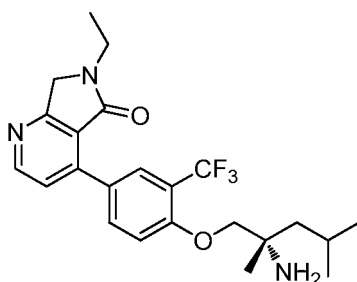
15



Parte B. (1-(4-(6-etil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de 4-cloro-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona (0,05 g, 0,186 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 255, partes A y B) (0,093 g, 0,186 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,022 g, 0,019 mmol), KBr (0,029 g, 0,242 mmol) y fosfato potásico (0,279 ml, 0,559 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100 °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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (1-(4-(6-etil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,22 g, 0,166 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color claro. LCMS (ESI) *m/e* 480,2 [(M+H-¹Bu)⁺, calc. para C₂₈H₃₇F₃N₃O₄ 536,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 2,66 min.

30

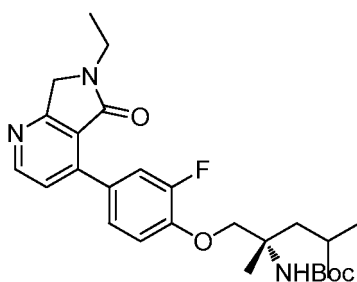
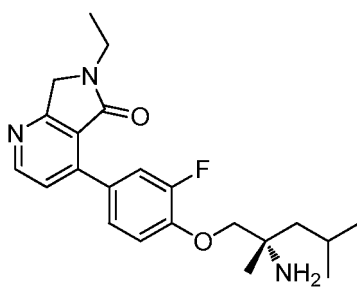


Parte C. (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

Una solución en agitación de (1-(4-(6-etil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,22 g, 0,166 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,829 ml, 3,32 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (0,07 g, 0,159 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 436,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₉F₃N₃O₂ 436,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 1,36 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 1,48 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ = 8,75 (d, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*=2,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J*=8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 3,71 (c, *J*=7,5 Hz, 2H), 3,3 (s, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,34 - 1,30 (m, 3H), 1,11 - 1,01 (m, 6H) ppm.

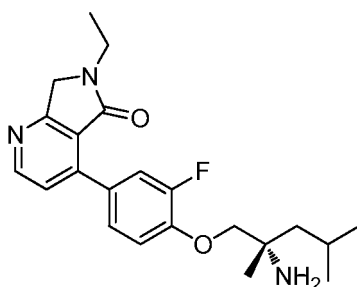
Ejemplo 419

15 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



20 *Parte A.* (1-(4-(6-etil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

Una mezcla de 4-cloro-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (preparado como se describe en el ejemplo 418) (0,05 g, 0,186 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)-*terc*-butilo (preparado como en el ejemplo 253, parte B) (0,084 g, 0,186 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,022 g, 0,019 mmol), KBr (0,029 g, 0,242 mmol) y fosfato potásico (0,279 ml, 0,559 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100 °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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (1-(4-(6-etil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,16 g, 0,113 mmol, 61 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color claro. LCMS (ESI) *m/e* 486,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₇FN₃O₄ 486,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,58 min.

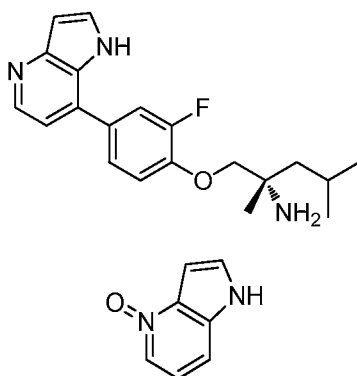


35 *Parte B.* (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

Una solución en agitación de (1-(4-(6-etil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,16 g, 0,113 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,564 ml, 2,257 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)-6-etil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (0,025 g, 0,065 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 386,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₉FN₃O₂ 386,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 1,21 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 1,13 min. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,69 (d, *J* = 5,60 Hz, 1H), 7,47-7,65 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,06-4,16 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,28-1,31 (m, 3H), 1,01-1,06 (m, 6H) ppm.

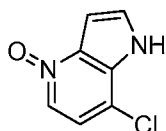
Ejemplo 420

(S)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



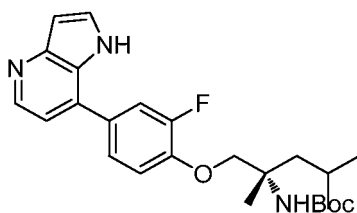
Parte A. 4-óxido de 1H-pirrolo[3,2-b]piridina

A una solución de 1H-pirrolo[3,2-b]piridina (0,85 g, 7,20 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C, se le añadió m-CPBA (2,71 g, 8,63 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a TA. La solución se calentó a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 10 % en diclorometano) para proporcionar 4-óxido de 1H-pirrolo[3,2-b]piridina (0,85 g, 6,34 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo, RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,79 (s a, 1H), 8,03 (dd, *J*=6,04, 0,76 Hz, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 1H), 7,45 (d, *J*=7,93 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J*=8,31, 6,04 Hz, 1H), 6,63 - 6,69 (m, 1H), ppm.



Parte B. 7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

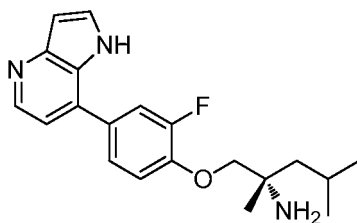
Una solución de 4-óxido de 1H-pirrolo[3,2-b]piridina (0,85 g, 6,34 mmol) en POCl₃ (11,81 ml, 127 mmol) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (0,85 g, 4,90 mmol, 77 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 153,2 [(M+H)⁺, calc. para C₇H₆ClN₂ 153,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 1,80 min.



Parte C. (1-(2-fluoro-4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

Una mezcla de 7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (0,05 g, 0,328 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)-*terc*-butilo (preparado como en el ejemplo 253, parte B) (0,148 g, 0,328 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,019 g, 0,016 mmol), KBr (0,051 g, 0,426 mmol) y fosfato potásico

(0,492 ml, 0,983 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100 °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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (1-(2-fluoro-4-(1H-pirroló[3,2-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,25 g, 0,125 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 440,2 [(M-H)⁻], calc. para C₂₅H₃₁FN₃O₃ 440,2; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t*_R = 1,79 min.

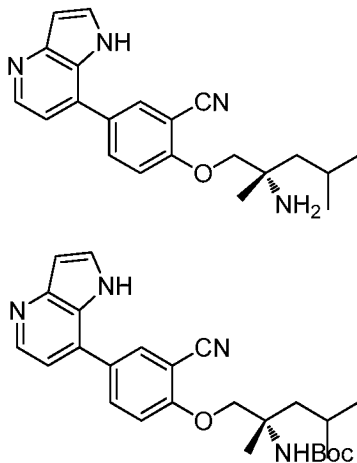


10 **Parte D. (*S*)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirroló[3,2-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**

Una solución de (1-(2-fluoro-4-(1H-pirroló[3,2-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,25 g, 0,136 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,679 ml, 2,72 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (*S*)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirroló[3,2-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,01 g, 0,029 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 342,0 [(M+H)⁺], calc. para C₂₀H₂₅FN₃O 342,2; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t*_R = 075; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t*_R = 1,17 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,38 (s a, 1H), 8,37 (d, *J*=4,52 Hz, 1H), 7,57 - 7,69 (m, 2H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,35 (t, *J*=8,78 Hz, 1H), 7,16 (d, *J*=5,02 Hz, 1H), 6,61 - 6,68 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,84 (s, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,89 - 1,02 (m, 6H) ppm.

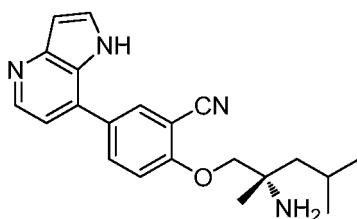
Ejemplo 421

(*S*)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1H-pirroló[3,2-*b*]piridin-7-il)benzonitrilo



30 **Parte A. (1-(2-ciano-4-(1H-pirroló[3,2-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo**

Una mezcla de 7-cloro-1H-pirroló[3,2-*b*]piridina (preparado como se describe en el ejemplo 420) (0,05 g, 0,328 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*)-*tert*-butilo (preparado como en el ejemplo 254, parte B-G) (0,150 g, 0,328 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,038 g, 0,033 mmol), KBr (0,051 g, 0,426 mmol) y fosfato potásico (0,492 ml, 0,983 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100 °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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (1-(2-ciano-4-(1H-pirroló[3,2-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,25 g, 0,128 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 449,2 [(M+H)⁺], calc. para C₂₆H₃₃N₄O₃ 449,2; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t*_R = 2,49 min.

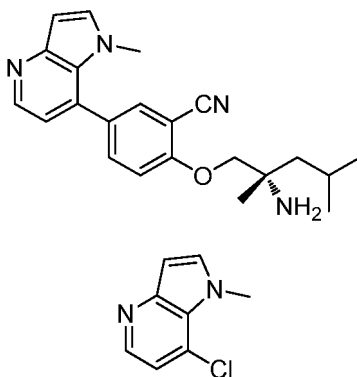


Parte B. (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)benzonitrilo

5 Una solución en agitación de (1-(2-ciano-4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,25 g, 0,557 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (2,79 ml, 11,15 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)benzonitrilo (0,01 g, 0,027 mmol, 5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 349,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₅N₄O 349,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 0,73 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 1,17 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,46 (s a, 1H), 8,40 (d, *J*=5,02 Hz, 1H), 8,11 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J*=8,78, 2,26 Hz, 1H), 7,69 (t, *J*=3,26 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=5,02 Hz, 1H), 6,67 (dd, *J*=3,26, 1,76 Hz, 1H), 4,01 (s a, 2H), 1,78 - 1,93 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,01 0,96 (m, 6H) ppm.

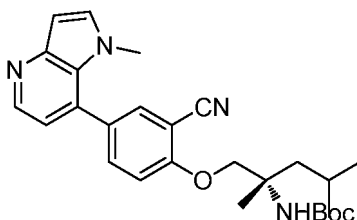
Ejemplo 423

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)benzonitrilo



Parte A. 7-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina

25 A una solución de 7-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (preparado como se describe en el ejemplo 420) (0,3 g, 1,612 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadió NaH (0,129 g, 3,22 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a TA y después se añadió yoduro de metilo (0,302 ml, 4,84 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (0,16 g, 0,463 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 167,0 [(M+H)⁺, calc. para C₈H₈ClN₂ 167,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,65 min.

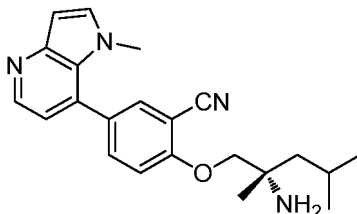


Parte B. (1-(2-ciano-4-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

40 Una mezcla de 7-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (0,06 g, 0,174 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)-*tert*-butilo (preparado como en el ejemplo 254, parte B-G) (0,08 g, 0,176 mmol), KBr (0,027 g, 0,226 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,020 g, 0,017 mmol) y fosfato potásico (0,261 ml, 0,521 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100 °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 (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (1-(2-ciano-4-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,02 g, 0,031 mmol, 18 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 463,2 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₇H₃₅N₄O₃ 463,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método F): *t*_R = 2,21 min.

5



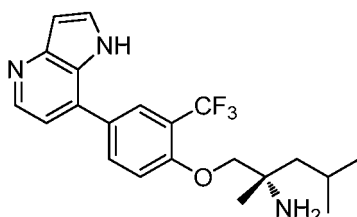
Parte C. (*S*)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-il)benzonitrilo

10 Una solución de (1-(2-ciano-4-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,03 g, 0,065 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,324 ml, 1,297 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (*S*)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-il)benzonitrilo (0,005 g, 0,014 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 15 363,0 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₂H₂₇N₄O 363,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t*_R = 0,82 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t*_R = 1,44 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,27 - 8,33 (m, 2H), 7,98 (dd, *J*=8,53, 1,00 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 7,58 (d, *J*=3,51 Hz, 1H), 7,40 (d, *J*=9,04 Hz, 1H), 6,66 - 6,71 (m, 1H), 4,29 (d, *J*=4,52 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,93 (s, 2H), 1,73 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 1,50 - 1,59 (m, 3H), 1,09 (m, 6,53 Hz, 6H) ppm.

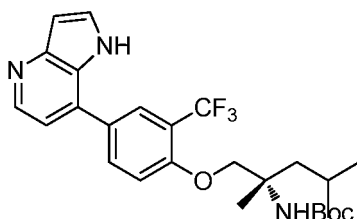
20

Ejemplo 424

(*S*)-1-(4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



25

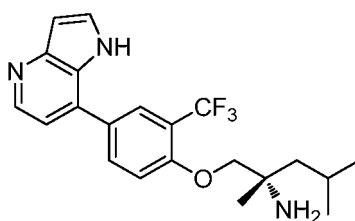


Parte A. (1-(4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

30

Una mezcla de 7-cloro-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina (preparada como se describe en el ejemplo 420) (0,03 g, 0,197 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 (0,337 g, 0,671 mmol), KBr (0,02 g, 0,197 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,023 g, 0,020 mmol) y fosfato potásico (0,295 ml, 0,590 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100 °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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,03 g, 0,059 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 492,2 [(*M*+*H*)⁺, calc. para C₂₆H₃₃F₃N₃O₃ 492,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método F): *t*_R = 2,10 min.

40

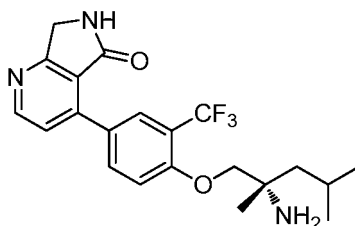


Parte B. (S)-1-(4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

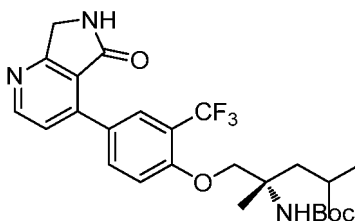
- 5 Una solución de (1-(4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,03 g, 0,061 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,305 ml, 1,221 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (S)-1-(4-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,005 g, 0,013 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 392,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₅F₃N₃O 392,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 0,89 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 1,55 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,42 (d, *J*=5,02 Hz, 1H), 8,01 - 8,07 (m, 2H), 7,69 (d, *J*=3,51 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=9,04 Hz, 1H), 7,28 (d, *J*=5,02 Hz, 1H), 6,75 (d, *J*=3,51 Hz, 1H), 4,25 - 4,35 (m, 2H), 1,87 - 1,97 (m, 2H), 1,75 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,07 (m, 6H) ppm.

15 Ejemplo 425

(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



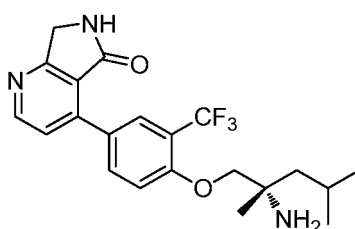
20



Parte A. (2,4-dimetil-1-(4-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

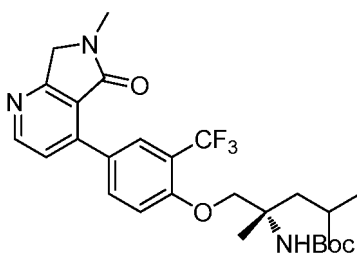
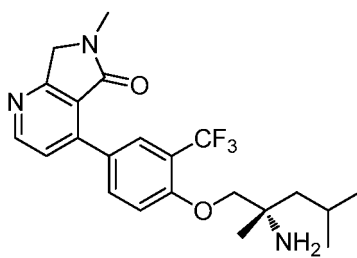
- 25 Una mezcla de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (preparada como se describe en el ejemplo 415) (0,03 g, 0,178 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 290) (0,034 g, 0,178 mmol), KBr (0,028 g, 0,231 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,021 g, 0,018 mmol) y fosfato de potasio, dibásico (0,267 ml, 0,534 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 100 °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 (15 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,03 g, 0,057 mmol, 32 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 508,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₃F₃N₃O₄ 508,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método F): *t_R* = 2,40 min.

35

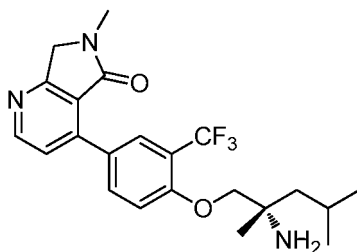


Parte B. (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

Una solución de (2,4-dimetil-1-(4-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,025 g, 0,049 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,246 ml, 0,985 mmol) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (0,005 g, 0,012 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 408,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₄F₃N₃O₂ 408,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 1,07 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 1,30 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,77 (d, *J*=5,02 Hz, 1H) 8,04 (d, *J*=2,51 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J*=8,53, 2,51 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=5,02 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=9,04 Hz, 1H), 4,52 - 4,61 (m, 2H), 4,01 - 4,13 (m, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,81 - 1,90 (m, 1H), 1,56 - 1,74 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,03 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 426**(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona****Parte A. (2,4-dimetil-1-(4-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo**

Una solución de 4-cloro-6-metil-6,7-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (preparado como se describe en el ejemplo 413) (0,04 g, 0,219 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 290) (0,045 g, 0,219 mmol), KBr (0,034 g, 0,285 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,025 g, 0,022 mmol) y fosfato potásico (0,329 ml, 0,657 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se calentó a 100 °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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,03 g, 0,055 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 522,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₅F₃N₃O₄ 522,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método F): *t_R* = 2,49 min.

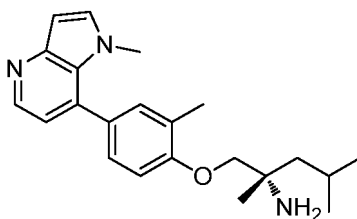
**Parte B. (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona**

Una solución de (2,4-dimetil-1-(4-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,025 g, 0,048 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se trató

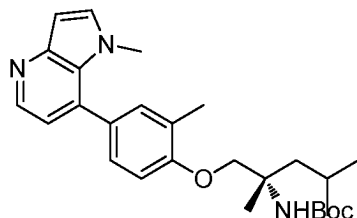
con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,240 ml, 0,959 mmol) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (0,005 g, 0,012 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 422,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₇F₃N₃O₂ 422,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t_R = 1,43 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,74 (d, *J*=5,52 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J*=8,78, 2,26 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=5,02 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,15 (c, *J*=9,54 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,88 (s, 1H), 1,76 (d, *J*=5,52 Hz, H), 1,67 (d, *J*=5,52 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,04 (m, 6H) ppm.

10 Ejemplo 427

(S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)fenoxi)pentan-2-amina



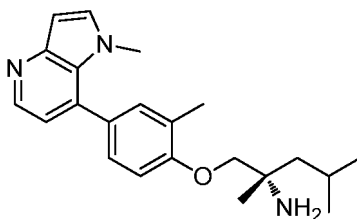
15



Parte A. (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

20 Una mezcla de 7-cloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina (preparado como se describe en el ejemplo 423) (0,06 g, 0,174 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 259, partes A y B) (80 mg, 0,176 mmol), KBr (0,027 g, 0,226 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,020 g, 0,017 mmol) y fosfato potásico (0,261 ml, 0,521 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100 °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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,025 g, 0,046 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color parduzco. LCMS (ESI) m/e 452,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₈N₃O₃ 452,3]; tiempo de retención de la LC/MS (método F): t_R = 2,13 min.

30

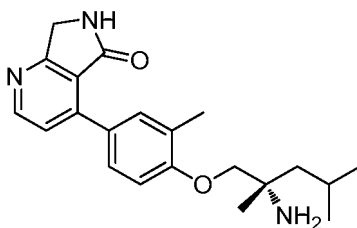


Parte B. (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)fenoxi)pentan-2-amina

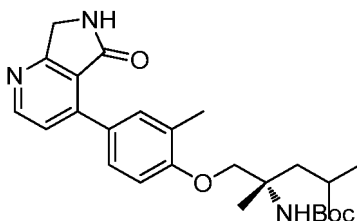
35 Una solución de (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,03 g, 0,066 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,332 ml, 1,329 mmol) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método B) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-7-il)fenoxi)pentan-2-amina (0,005 g, 0,014 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/e 352,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₃₀N₃O 352,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t_R = 0,90 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): t_R = 1,46 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,62 (m, 1H), 4,02 - 4,12 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,73 - 1,87 (m, 2H), 1,57 - 1,66 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 0,96 (m, 6H) ppm.

45 Ejemplo 428

(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



5

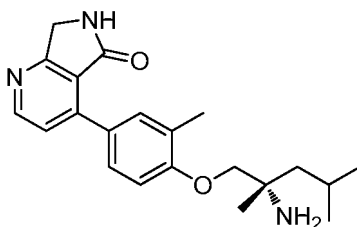


Parte A. (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

10

Una mezcla de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (preparada como se describe en el ejemplo 415) (0,03 g, 0,178 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 259, partes A y B) (80 mg, 0,178 mmol), KBr (0,028 g, 0,231 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,021 g, 0,018 mmol) y fosfato potásico (0,267 ml, 0,534 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó a 100 °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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,025 g, 0,037 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 454,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₆N₃O₄, 454,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método F): *t_R* = 2,34 min.

20



Parte B. (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

25

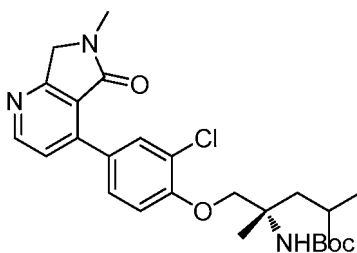
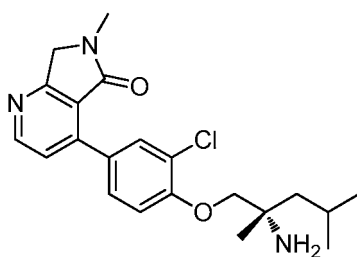
Una solución de (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,025 g, 0,055 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,276 ml, 1,102 mmol) y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (0,005 g, 0,014 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 354,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₈N₃O₂ 354,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 0,97 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 1,06 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,70 (d, *J*=5,52 Hz, 1H), 7,55 - 7,60 (m, 2H), 7,48 (d, *J*=5,02 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*=9,04 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,03 (c, *J*=9,54 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,74 - 1,91 (m, 1H), 1,64 (dd, *J*=14,06, 5,52 Hz, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,04 (m, 6H) ppm.

30

35

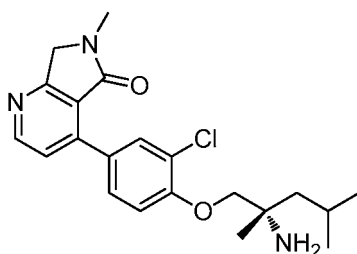
Ejemplo 429

(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



5 **Parte A.** (1-(2-cloro-4-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una mezcla de 4-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (preparada como se describe en el ejemplo 413) (0,03 g, 0,164 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) (0,121 g, 0,260 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,019 g, 0,016 mmol), KBr (0,020 g, 0,164 mmol) y fosfato de potasio, dibásico (0,029 g, 0,164 mmol) en 1,4-1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100 °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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-cloro-4-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,06 g, 0,074 mmol, 45 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color parduzco. LCMS (ESI) *m/e* 488,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₅ClN₃O₄ 488,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,87 min.

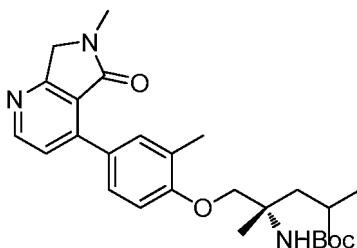
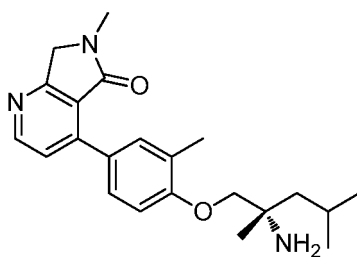


20 **Parte B.** (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

Una solución de (1-(2-cloro-4-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,05 g, 0,102 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,512 ml, 2,049 mmol) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (0,03 g, 0,077 mmol, 75 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 388,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₇ClN₃O₂ 388,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 1,14; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 1,20 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,71 (d, *J*=5,52 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*=8,53, 2,51 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=5,52 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,05 - 4,21 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,76 - 1,91 (m, 2H), 1,58 - 1,73 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,05 (m, 6H) ppm.

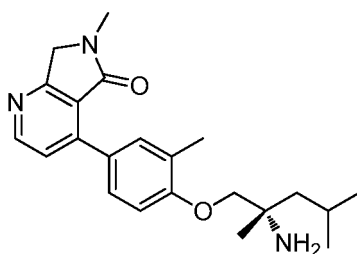
35 Ejemplo 430

(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona



5 **Parte A. (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una mezcla de 4-cloro-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (preparada como se describe en el ejemplo 413) (0,03 g, 0,164 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 259, partes A y B) (80 mg, 0,176 mmol), KBr (0,025 g, 0,214 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,019 g, 0,016 mmol) y fosfato potásico (0,246 ml, 0,493 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100 °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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,06 g, 0,054 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 412,2 (M+H-tBu)⁺, calc. para C₂₇H₃₈N₃O₄ 468,3; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,73 min.

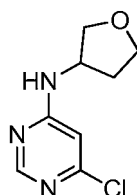
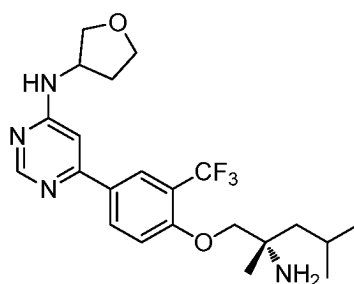


20 **Parte B. (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona**

Una solución de (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,05 g, 0,107 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C, se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,535 ml, 2,139 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (método A) para proporcionar (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (0,025 g, 0,067 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 368,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₃₀N₃O₂ 368,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 1,13 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 1,13 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,67 (d, *J*=5,02 Hz, 1H) 7,53 - 7,58 (m, 2H), 7,47 (d, *J*=5,02 Hz, 1H), 7,07 (d, *J*=9,04 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,01 - 4,14 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,81 - 1,91 (m, 2H), 1,61 - 1,76 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,05 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 448

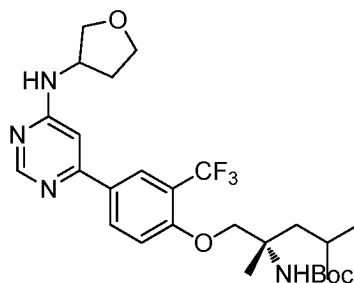
35 **6-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina**



5 **Parte A. 6-cloro-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina**

A una solución en agitación de 4,6-dicloropirimidina (0,3 g, 2,014 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (0,242 g, 6,04 mmol). Después de agitar durante 5 min, se añadió tetrahidrofuran-3-amina (0,175 g, 2,014 mmol) y se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-cloro-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina (0,3 g, 0,872 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento. LCMS (ESI) *m/e* 200,4 [(M+H)⁺, calc. para C₈H₁₁ClN₃O, 200,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t_R = 0,60 min.

15

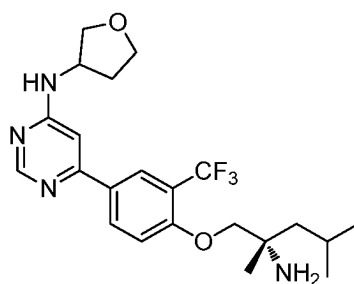


20 **Parte B. ((2S)-2,4-dimetil-1-(4-(6-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo**

20

Una mezcla de 6-cloro-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina (0,05 g, 0,140 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 255, partes A y B) (0,070 g, 0,140 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,011 g, 0,014 mmol), y Cs₂CO₃ (0,137 g, 0,421 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró a través de tierra de diatomeas, lavando el lecho de tierra de diatomeas 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 ((2S)-2,4-dimetil-1-(4-(6-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,12 g, 0,118 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 539,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₈F₃N₄O₄ 539,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 3,05 min.

30

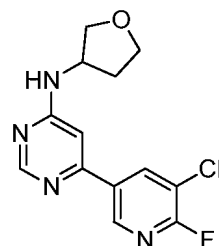
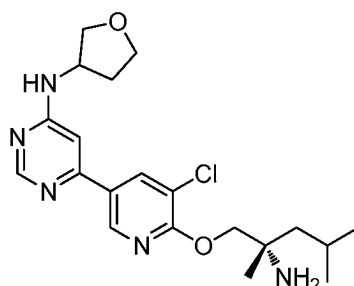


Parte C. 6-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina

5 A una solución en agitación de ((2S)-2,4-dimetil-1-(4-(6-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,12 g, 0,223 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,172 ml, 2,228 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. 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 6-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina (0,008 g, 0,017 mmol, 7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 439,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₃₀F₃N₄O₂ 439,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 1,78 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 2,39 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,50 (d, *J*=1,00 Hz, 1H), 8,24 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J*=8,78, 2,26 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=9,04 Hz, 1H), 6,91 (d, *J*=1,51 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,96 - 4,11 (m, 4H), 3,88 (td, *J*=8,53, 5,52 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J*=9,04, 3,51 Hz, 1H), 2,30 - 2,40 (m, 1H), 1,95 - 2,01 (m, 1H), 1,79 - 1,91 (m, 1H), 1,54 - 1,73 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 0,97 - 1,07 (m, 6H) ppm.

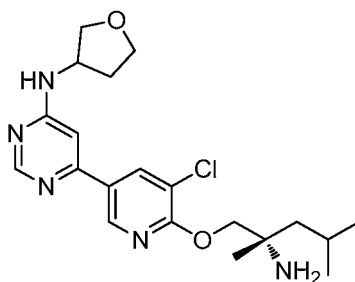
Ejemplo 449

6-(6-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina



Parte A. 6-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina

Una mezcla de ácido (5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)borónico (0,035 g, 0,200 mmol), 6-cloro-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina (0,04 g, 0,200 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,016 g, 0,020 mmol) y Cs₂CO₃ (0,196 g, 0,601 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 concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (80 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina (0,07 g, 0,088 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillento. LCMS (ESI) *m/e* 293,0 [(M-H)⁻, calc. para C₁₃H₁₃ClFN₄O 293,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t_R* = 2,24 min.

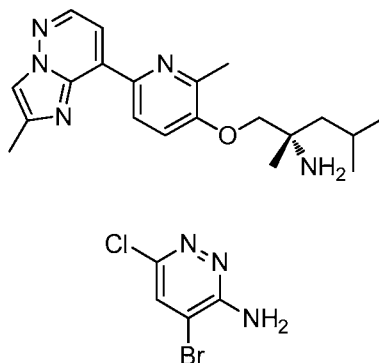


Parte B. 6-(6-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina

- 5 Una mezcla de 6-(5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina (0,04 g, 0,136 mmol), (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,018 g, 0,136 mmol) y NaH (15 mg, 0,625 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas. El lecho de tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por LC/MS preparativa (método A) para proporcionar 6-(6-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina (0,005 g, 0,012 mmol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 406,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₉ClN₅O₂ 406,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 1,68 min; Tiempo de retención de LCMS (método F): *t_R* = 2,14 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,68 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 8,51 (d, *J*=1,00 Hz, 1H), 8,38 (d, *J*=2,01 Hz, 1H), 6,90 (d, *J*=1,00 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,97 - 4,03 (m, 2H), 3,84 - 3,94 (m, 1H), 3,73 (dd, *J*=9,04, 3,51 Hz, 1H), 2,29 - 2,42 (m, 1H), 1,85 - 2,00 (m, 3H), 1,76 - 1,82 (m, 1H), 1,59 - 1,70 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,05 (m, 6H) ppm.

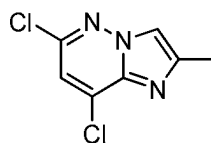
Ejemplo 452

(S)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina



Parte A. 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina

- 25 A una solución de 6-cloropiridazin-3-amina (5,0 g, 38,6 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió bicarbonato sódico (6,48 g, 77 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió bromo (1,988 ml, 38,6 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a 30 °C. Al residuo se le añadió agua (150 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. El sólido de color pardo que precipitó se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío durante una noche para proporcionar 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (3,75 g, 13,85 mmol, 36 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 208,4; 210,4 (patrón de bromo) [(M+H)⁺, calc. para C₄H₄BrClN₃ 208,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 0,58 min.

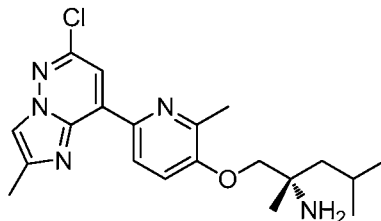


Parte B. 6,8-dicloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina

- 35 A 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (2,5 g, 11,99 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió 1-cloropropan-2-ona (7,77 g, 84 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió éter (100 ml). El sólido que precipitó se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío. Se añadió agua (10 ml) al sólido y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico

para ajustar el pH de la solución a 9. Precipitó un sólido de color pardo claro que se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío durante una noche para proporcionar 6,8-dicloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (1,0 g, 4,21 mmol, 35 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 201,9 [(M+H)⁺, calc. para C₇H₆Cl₂N₃ 201,9]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t_R* = 0,75 min.

5



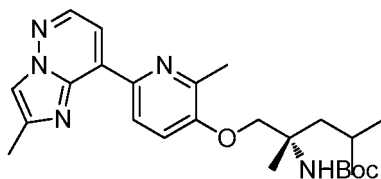
Parte C. (1-((6-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo.

10

Una solución de 6,8-dicloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,3 g, 1,485 mmol), (1-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (preparado de forma similar a la descrita para 343) (0,666 g, 1,485 mmol) y hexametilditina (0,308 ml, 1,485 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 min. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,086 g, 0,074 mmol) y la solución se lavó otra vez durante 5 min más con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se filtró después a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas 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 60 % en hexano) para proporcionar (1-((6-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,28 g, 0,252 mmol, 17 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 488,7 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₅ClN₅O₃ 488,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,04 min.

15

20



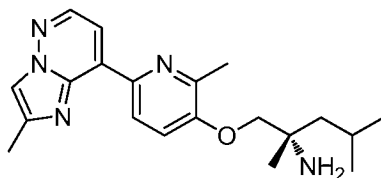
25

Parte D. (2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A una solución de (1-((6-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,28 g, 0,255 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió paladio sobre carbono (0,043 g, 0,041 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche en 101,325 kPa (1 atm) de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con metanol (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,25 g, 0,228 mmol, 89 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 454,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₆N₅O₃ 454,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método G): *t_R* = 1,62 min.

30

35



Parte E. (*S*)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina

40

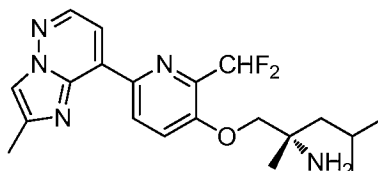
Una solución de (2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,25 g, 0,243 mmol) en MeOH (2 ml) se enfrió a 0 °C, se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,606 ml, 2,425 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ 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-((2-metil-6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina (0,038 g, 0,107 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 354,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₈N₅O 354,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,48 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 0,79 min. RMN ¹H

45

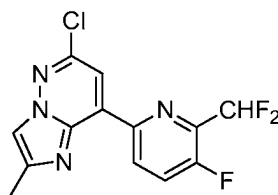
(400 MHz, metanol- d_4): δ 8,70 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 26,40 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,83-1,90 (m, 1H), 1,71-1,76 (m, 1H), 1,60-1,64 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,02-1,04 (m, 6H) ppm.

5 Ejemplo 453

(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



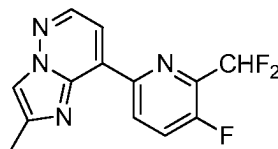
10



Parte A. 6-cloro-8-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina

15 Una solución de 6,8-dicloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (preparada como se describe en el ejemplo 452) (0,12 g, 0,594 mmol), 6-bromo-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina (preparada como se describe en el ejemplo 322) (0,134 g, 0,594 mmol) y hexametilditina (0,123 ml, 0,594 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 min. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,034 g, 0,030 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se filtró después a través de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas 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 60 % en hexano) para proporcionar 6-cloro-8-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,04 g, 0,125 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) m/e 313,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₃H₉ClF₃N₄ 313,0]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): t_R = 1,09 min.

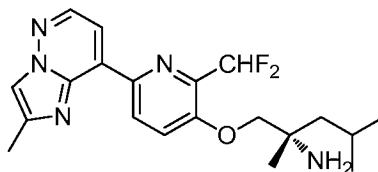
25



Parte B. 8-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina

30 A una solución de 6-cloro-8-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,04 g, 0,128 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió paladio sobre carbono (0,022 g, 0,020 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche a 101,325 kPa (1 atm) de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con metanol (20 ml) El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 8-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,03 g, 0,075 mmol, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) m/e 279,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₃H₁₀F₃N₄ 279,1]; tiempo de retención de la LC/MS (método G): t_R = 2,51 min.

35



40 Parte C. (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

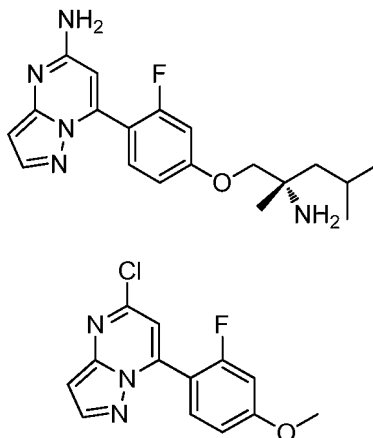
Una solución de 8-(6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazina (0,03 g, 0,075 mmol), (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (9,79 mg, 0,075 mmol) y NaH (5,97 mg, 0,149 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró después a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El

45

material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método B) para proporcionar (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (0,008 g, 0,020 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 390,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₆F₂N₅O 390,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,65 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 0,84 min. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)-*d*4: δ 9,17 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 7,93-7,98 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 108,00 Hz, 1H), 4,07-4,18 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,57-1,62 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 0,99-1,04 (m, 6H) ppm.

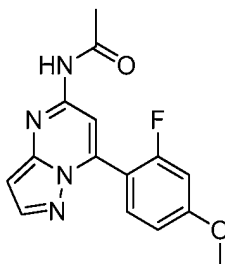
Ejemplo 455

(S)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2-fluorofenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-amina



Parte A: 5-cloro-7-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina

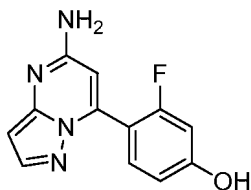
Una solución de 5,7-dicloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina (0,5 g, 2,66 mmol), ácido (2-fluoro-4-metoxifenil)borónico (0,452 g, 2,66 mmol), y Cs₂CO₃ (1,733 g, 5,32 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,217 g, 0,266 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 5-cloro-7-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (0,52 g, 1,873 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 278,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₃H₁₀ClFN₃O 278,0]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t_R* = 1,05 min.



Parte B: N-(7-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)acetamida

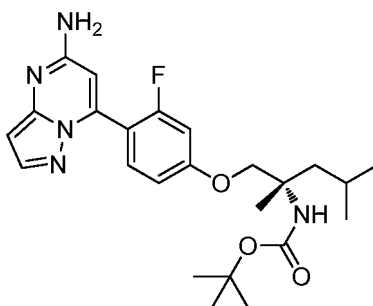
Una solución de 5-cloro-7-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (0,3 g, 1,080 mmol), acetamida (0,077 g, 1,296 mmol), y Cs₂CO₃ (0,704 g, 2,161 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió PdOAc₂ (0,012 g, 0,054 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno otra vez durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y agua (20 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar N-(7-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)acetamida (0,22 g, 0,667 mmol, 62 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 301,2 [(M+H)⁺, calc. para

$C_{15}H_{14}FN_4O_2$ 301,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): $t_R = 2,21$ min.



5 **Parte C: 4-(5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-3-fluorofenol**

Se añadió HBr en AcOH (34 %) (5 ml, 92 mmol) a un matraz de fondo redondo que contenía N-(7-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il) acetamida (0,15 g, 0,500 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se reconstituyó con acetato de etilo/éter de petróleo (5:5 ml), se filtró y se secó para proporcionar 4-(5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-3-fluorofenol (0,13 g, 0,335 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) m/e 245,0 [(M+H)⁺], calc. para $C_{12}H_{10}FN_4O$ 245,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): $t_R = 0,50$ min.

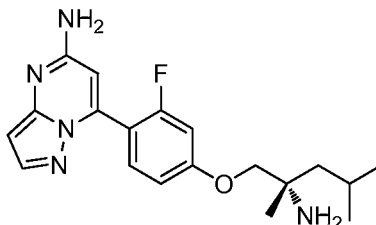


15

Parte D: (1-(4-(5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-3-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una solución de etil 4-(5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-3-fluorofenol (0,13 g, 0,532 mmol) en DMF (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió K_2CO_3 (0,221 g, 1,597 mmol) en porciones a la mezcla de reacción 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 251, partes A-E) (0,187 g, 0,639 mmol) en 1 ml de DMF a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 88 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-3-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (80 mg, 0,175 mmol, 33 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo que se usó en la etapa siguiente sin purificación. LCMS (ESI) m/e 458,2 [(M+H)⁺], calc. para $C_{24}H_{33}FN_5O_3$ 458,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): $t_R = 2,42$ min.

30



Parte E: (S)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina

A una solución de (1-(4-(5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-3-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (20 mg, 0,044 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,067 ml, 0,874 mmol) y la solución 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) para proporcionar (S)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (8 mg, 0,022 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 358,4 [(M+H)⁺], calc. para $C_{19}H_{25}FN_5O$ 358,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): $t_R = 1,00$ min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): $t_R = 0,78$ min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 7,80 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 16,80$ Hz, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 4,08-4,19 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,04-

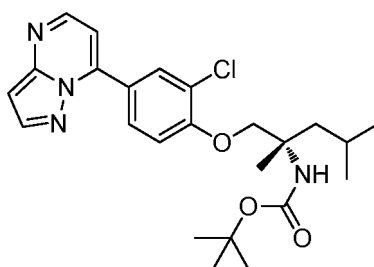
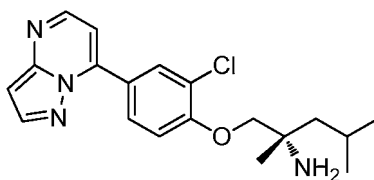
35

40

1,09 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 456

5 (S)-1-(2-cloro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

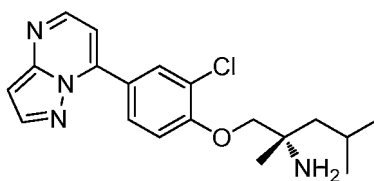


10

Parte A: (1-(2-cloro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,05 g, 0,326 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 260, partes A y B) (0,152 g, 0,326 mmol), Cs₂CO₃ (0,212 g, 0,651 mmol) y KBr (0,039 g, 0,326 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCh (dppf)-CH₂Cl₂ (0,027 g, 0,033 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno otra vez durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo) para proporcionar (1-(2-cloro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,08 g, 0,174 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 459,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₂ClN₄O₃ 459,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 3,28 min.

25



30

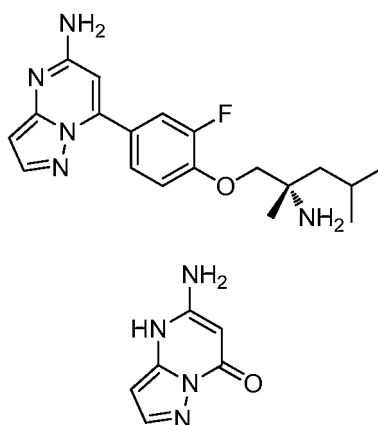
Parte B: (S)-1-(2-cloro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A una solución de (1-(2-cloro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (0,08 g, 0,174 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,269 ml, 3,49 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 C) para proporcionar (S)-1-(2-cloro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, TFA (73,1 mg, 0,153 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 359,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₄ClN₄O 359,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,22 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,59 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 8,15-8,18 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 3,89-3,92 (m, 2H), 1,79-1,86 (m, 1H), 1,41-1,50 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 0,92-0,95 (m, 6H) ppm.

40

Ejemplo 457

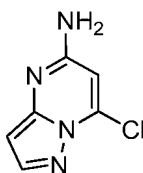
(S)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina



5 **Parte A: 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona**

A una solución de clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo (5 g, 25,6 mmol) en etanol (50 ml) enfriado a 0 °C se le añadió TEA (3,56 ml, 25,6 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 1H-pirazol-5-amina (2,336 g, 28,1 mmol) en etanol (10 ml) gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado de color blanco que se formó se recogió por filtración al vacío, se lavó con un exceso de etanol (10 ml) frío y se secó para dar 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (2 g, 13,32 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 149,0 [(M-H)⁻], calc. para C₆H₅N₄O 149,1; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 0,21 min.

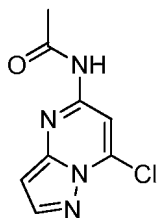
15



Parte B: 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina

20 A 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (2 g, 13,32 mmol) enfriada a 0 °C se le añadió POCl₃ (1,242 ml, 13,32 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción y se agitó durante 5 min a 0 °C, después a 105 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color blanco. El residuo se basificó con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico (pH ≈ 12) y se extrajo con acetato de etilo (3 x25 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (1,5 g, 8,90 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 167,0 [(M-H)⁻], calc. para C₆H₅ClN₄ 167,0; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): *t_R* = 0,26 min.

25

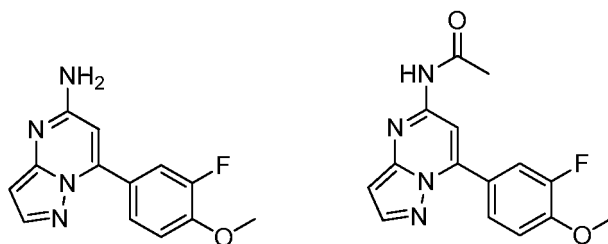


30

Parte C: N-(7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida

Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (0,6 g, 3,56 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió DIPEA (0,622 ml, 3,56 mmol) seguido de la adición lenta de AcCl (0,253 ml, 3,56 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. El residuo se lavó con acetato de etilo/éter de petróleo (5 ml/15 ml), después se secó para proporcionar N-(7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida (0,7 g, 3,10 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo que se usó en la etapa siguiente sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,94 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H) ppm.

40



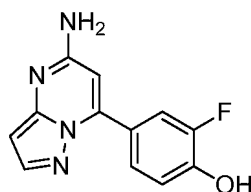
Parte D: N-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida y 7-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina

5

Una solución de N-(7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida (0,4 g, 1,899 mmol), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (0,323 g, 1,899 mmol) y Cs₂CO₃ (1,238 g, 3,80 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (3 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,155 g, 0,190 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno otra vez durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar dos productos N-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida (0,28 g, 0,932 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro LCMS (ESI) *m/e* 301,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₅H₁₄FN₄O₂ 301,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,02 min y 7-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (0,12 g, 0,465 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 259,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₃H₁₂FN₄O 259,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 1,90 min.

10

15



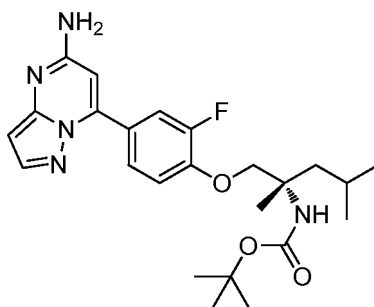
20

Parte E: 4-(5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-fluorofenol

A una solución de N-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida (0,28 g, 0,932 mmol) enfriada a 0 °C se le añadió HBr en AcOH (34 %) (5 ml, 92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se reconstituyó con acetato de etilo/éter de petróleo (5:5 ml), se filtró y se secó para proporcionar 4-(5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-fluorofenol (0,34 g, 0,390 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 245,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₂H₁₀FN₄O 245,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 1,69 min.

25

30



35

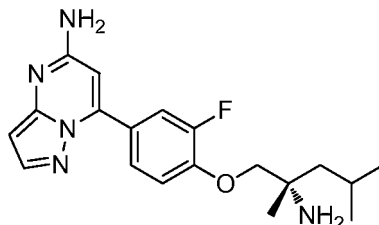
Parte F: (1-(4-(5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una solución de etil 4-(5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-fluorofenol (0,34 g, 0,418 mmol) en DMF (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió K₂CO₃ (0,173 g, 1,253 mmol) en porciones 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 251, partes A-E) (0,147 g, 0,501 mmol) en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calentó a 88 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (2x20 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(5-

40

aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,092 g, 0,201 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. El residuo se usó en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 458,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₃FN₅O₃ 458,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,09 min.

5

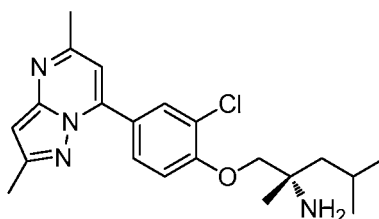


Parte G: (S)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina

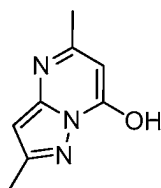
- 10 A una solución de (1-(4-(5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (20 mg, 0,044 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,067 ml, 0,874 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (*S*)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (2,75 mg, 7,69 μmol, 18 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 358,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₅FN₅O 358,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,05 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 7,85-7,89 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,36 (t, *J* = 17,20 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,16-4,25 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,04-1,09 (m, 6H) ppm.

20 Ejemplo 459

(*S*)-1-(2-cloro-4-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



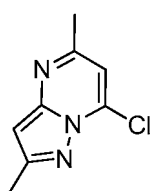
25



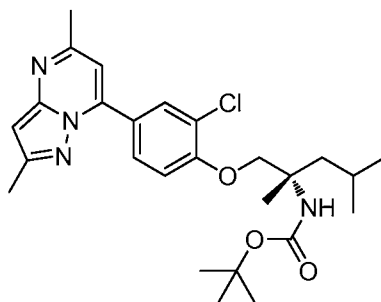
Parte A: 2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol

- 30 A una solución de 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina (10 g, 103 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió 3-oxobutanoato de etilo (16,08 g, 124 mmol) gota a gota seguido de la adición lenta de AcOH (5,89 ml, 103 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con hielo-agua. Se formó un sólido que se recogió por filtración al vacío para proporcionar 2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol (7,5 g, 45,5 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 164,2 [(M+H)⁺, calc. para C₈H₁₀N₃O 164,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 0,58 min.

35

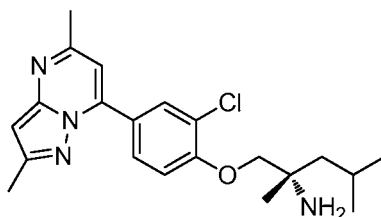
40 *Parte B: 7-cloro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina*

Se recogió 2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol (3 g, 18,38 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se enfrió a 0 °C. Se añadió POCl₃ (10 ml, 107 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color blanco. El residuo se basificó con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico (pH ~ 12) y se extrajo con acetato de etilo (3 x25 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-cloro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina (1,8 g, 9,91 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 182,2 [(M+H)⁺, calc. para C₈H₉ClN₃ 182,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 1,77 min.



Parte C: (1-(2-cloro-4-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

Una solución de 7-cloro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina (0,04 g, 0,220 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 260, partes A y B) (0,103 g, 0,220 mmol), fosfato de potasio, tribásico (0,038 g, 0,220 mmol) y KBr (0,026 g, 0,220 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,018 g, 0,022 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y agua (20 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-cloro-4-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (rendimiento en bruto) (0,064 g, 0,131 mmol, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 487,2 [(M+2H)⁺, calc. para C₂₆H₃₆ClN₄O₃ 487,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,91 min.

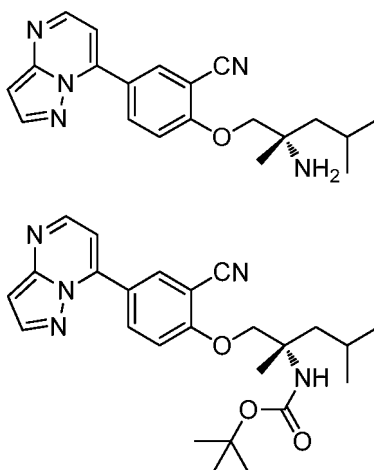


Parte D: (S)-1-(2-cloro-4-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A una solución de (1-(2-cloro-4-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,084 g, 0,172 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,266 ml, 3,45 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) para proporcionar (S)-1-(2-cloro-4-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (52,5 mg, 0,134 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 387,0 [(M+2H)⁺, calc. para C₂₁H₂₈ClN₄O 387,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,68 min; tiempo de retención de la LC/MS (método I): *t_R* = 1,29 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ 8,27 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,07-8,09 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,16-4,22 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,85-1,90 (m, 2H), 1,67-1,72 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,04-1,08 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 460

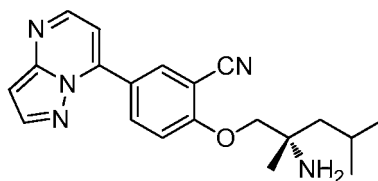
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo



5 **Parte A: (1-(2-ciano-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,04 g, 0,260 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 254, parte B-G) (0,119 g, 0,260 mmol), KBr (0,031 g, 0,260 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (0,045 g, 0,260 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,021 g, 0,026 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-ciano-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (rendimiento en bruto) (62 mg, 0,138 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 451,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₂N₅O₃ 450,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,09 min.

20

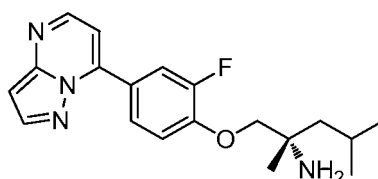


Parte B: (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo

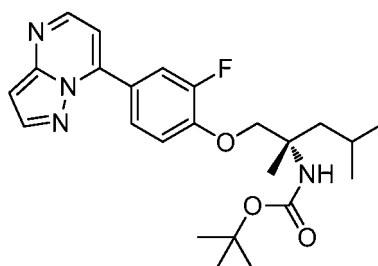
A una solución de (1-(2-ciano-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 285) (0,06 g, 0,133 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,206 ml, 2,67 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla 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-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo (41,5 mg, 0,119 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 350,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₄N₅O 350,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,28 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,05 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,59-8,63 (m, 2H), 8,49-8,51 (m, 1H), 8,25-8,28 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 4,35-4,47 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 1,73-1,77 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,06-1,11 (m, 6H) ppm.

35 **Ejemplo 461**

(S)-1-(2-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

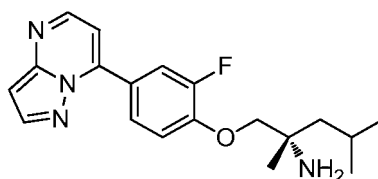


40



Parte A: (1-(2-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 5 Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,04 g, 0,260 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)-terc-butilo (preparado como en el ejemplo 253, parte B) (0,118 g, 0,260 mmol), KBr (0,031 g, 0,260 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (0,045 g, 0,260 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió aducto de PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (0,021 g, 0,026 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 88 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró, después se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto (1-(2-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (62 mg, 0,098 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 443,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₂FN₄O₃ 443,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,33 min.

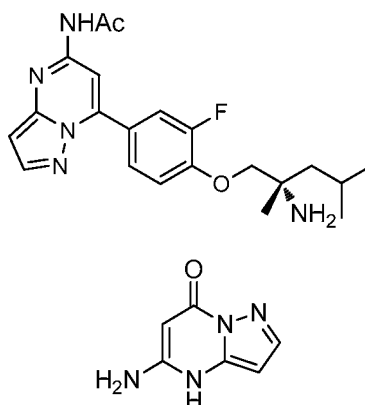


20 Parte B: (S)-1-(2-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- A una solución de (1-(2-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (50 mg, 0,113 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,174 ml, 2,260 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 A) para proporcionar (S)-1-(2-fluoro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (15,3 mg, 0,044, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 343,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₄FN₄O 343,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,29 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,09 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,55 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H), 7,38 (t, *J* = 17,60 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,02-1,07 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 463

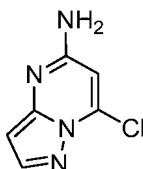
- 35 (S)-N-(7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida



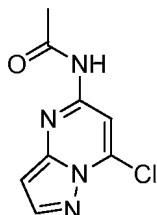
40

Parte A: 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona

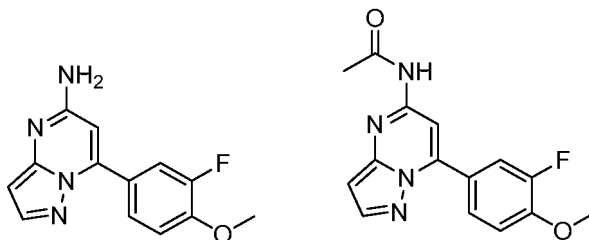
Una solución de clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropanoato de etilo (5 g, 25,6 mmol) en etanol (50 ml) estaba a 0 °C. Se añadió TEA (3,56 ml, 25,6 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 1H-pirazol-5-amina (2,336 g, 28,1 mmol) en etanol (10 ml) gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado de color blanco formado se recogió por filtración al vacío. El sólido de color blanco se lavó con un exceso de etanol frío (10 ml) y se secó para dar 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (2 g, 13,32 mmol, 52 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 149,0 [(M-H)⁻], calc. para C₆H₅N₄O 149,1; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 0,21 min.

**Parte B: 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina**

Se recogió 5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7(4H)-ona (2 g, 13,32 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se enfrió a 0 °C. Se añadió POCl₃ (1,242 ml, 13,32 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0 °C, después se calentó a 105 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color blanco. El residuo se basificó con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico (pH ≈ 12) y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (1,5 g, 8,90 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 167,0 [(M-H)⁻], calc. para C₆H₅ClN₄ 167,0; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): *t_R* = 0,6 min.

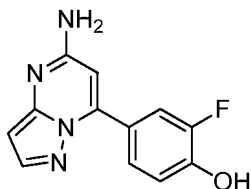
**Parte C: N-(7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida**

Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (0,6 g, 3,56 mmol) en DCM (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió DIPEA (0,622 ml, 3,56 mmol) seguido de la adición lenta de AcCl (0,253 ml, 3,56 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C, después a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. El residuo sólido se lavó con acetato de etilo/éter de petróleo (5 ml/15 ml), se secó para proporcionar N-(7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida (0,7 g, 3,10 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo que se usó más adelante sin más purificación. 400 MHz, DMSO-*d*₆: δ 11,94 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H) ppm.

**Parte D: N-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida y 7-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina**

Una solución de N-(7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida (0,4 g, 1,899 mmol), ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)borónico (0,323 g, 1,899 mmol) y Cs₂CO₃ (1,238 g, 3,80 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (3 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,155 g, 0,190 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó con gas nitrógeno otra vez durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y

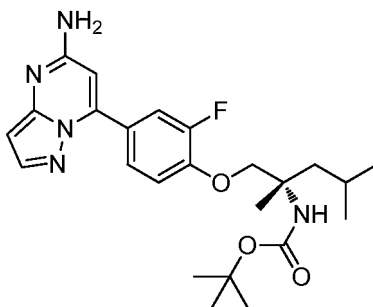
agua (40 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar dos productos *N*-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)acetamida (0,28 g, 0,932 mmol, 49 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro LCMS (ESI) *m/e* 301,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₅H₁₄FN₄O₂ 301,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,02 min y 7-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-amina (0,12 g, 0,465 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 259,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₃H₁₂FN₄O 259,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 1,90 min.



10 **Parte E: 4-(5-aminopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-2-fluorofenol**

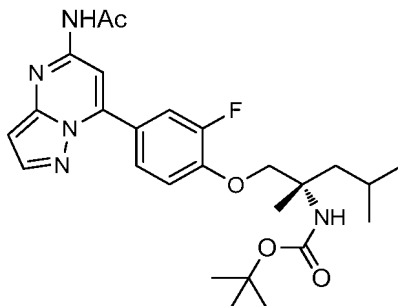
15 Se recogió *N*-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il) acetamida (0,28 g, 0,932 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml, enfiada a 0 °C y se añadió HBr en AcOH (34%) (5 ml, 92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se reconstituyó con acetato de etilo/éter de petróleo (5 ml/5 ml), se filtró y se secó para proporcionar 4-(5-aminopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-2-fluorofenol (0,34 g, 0,390 mmol, 42 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 245,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₂H₁₀FN₄O 245,1];

20 Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 1,69 min.



25 **Parte F: (1-(4-(5-aminopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-terc-butilo**

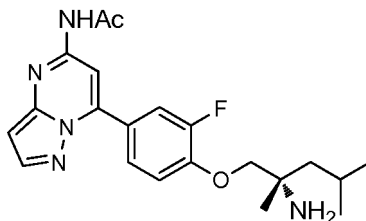
Una solución de etil 4-(5-aminopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-2-fluorofenol (0,34 g, 0,418 mmol) en DMF (5 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió K₂CO₃ (0,173 g, 1,253 mmol) en porciones seguido de la adición lenta de una solución de 2,2-dióxido de 4-isobutil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de (*S*)-terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 251, partes A-E) (0,147 g, 0,501 mmol) en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calentó a 88 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (2x20 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(5-aminopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-terc-butilo (0,092 g, 0,201 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color pardo. El residuo se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 458,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₃FN₅O₃ 458,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,09 min.



40 **Parte G: (1-(4-(5-acetamidopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-terc-**

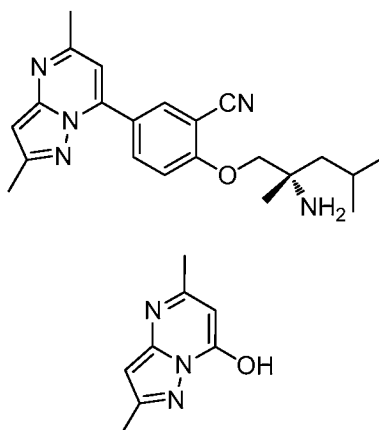
butilo

Una solución de (1-(4-(5-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,05 g, 0,109 mmol) en piridina (2 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió AcCl (7,77 µl, 0,109 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 10 min, después a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color pardo. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(5-acetamidopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,06 g, 0,055 mmol, 51 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 500,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₅FN₅O₄ 500,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,54 min.

15 *Parte H: (S)-N-(7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)acetamida*

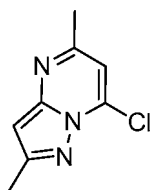
A una solución de (1-(4-(5-acetamidopirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (52 mg, 0,048 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,074 ml, 0,958 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (*S*)-*N*-(7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il) acetamida (2 mg, 5,01 µmol, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 400,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₇FN₅O₂ 400,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,14 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,11 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ 8,09 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,38 (t, *J* = 17,20 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 4,14-4,24 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,64-1,69 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,02-1,07 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 464

30 (*S*)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo35 *Parte A: 2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol*

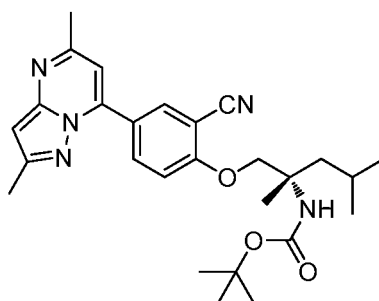
A una solución de 5-metil-1*H*-pirazol-3-amina (10 g, 103 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se le añadió 3-oxobutanoato de etilo (16,08 g, 124 mmol) gota a gota seguido de la adición lenta de AcOH (5,89 ml, 103 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con hielo-agua para proporcionar un sólido de color blanquecino que se recogió por filtración al vacío y se secó para dar 2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol (7,5 g, 45,5 mmol, 44 % de rendimiento). LCMS (ESI) *m/e* 164,2 [(M+H)⁺, calc. para C₈H₁₀N₃O 164,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 0,58 min.

45



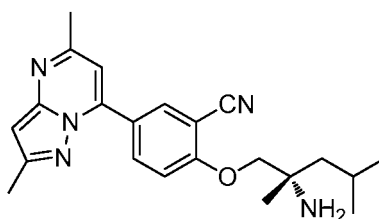
Parte B: 7-cloro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina

- 5 Se recogió 2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ol (3 g, 18,38 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se enfrió a 0 °C. Se añadió POCl_3 (10 ml, 107 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 105 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo de color blanco. El residuo se basificó con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico (pH \square 12) y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-cloro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina (1,8 g, 9,91 mmol, 54 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/e 182,2 [(M+H)⁺, calc. para $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}_3$ 182,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): $t_R = 1,77$ min.



- 15 **Parte C: (1-(2-ciano-4-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

- Una solución de 7-cloro-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina (0,04 g, 0,220 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 254, parte B-G) (0,101 g, 0,220 mmol), fosfato de potasio, tribásico (0,038 g, 0,220 mmol) y KBr (0,026 g, 0,220 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,018 g, 0,22 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (30 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , 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 en éter de petróleo) para proporcionar (1-(2-ciano-4-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (52 mg, 0,109 mmol, 49 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/e 478,2 [(M+H)⁺, calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3$ 478,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): $t_R = 2,66$ min.



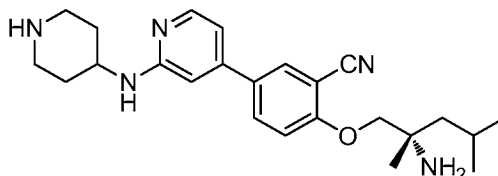
- 35 **Parte D: (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo**

- A una solución de (1-(2-ciano-4-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (52 mg, 0,109 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,168 ml, 2,178 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) para proporcionar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo (12,3 mg, 0,032 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 378,0 [(M+H)⁺, calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}$ 378,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): $t_R = 1,38$ min; tiempo de retención de la LC/MS (método I): $t_R =$

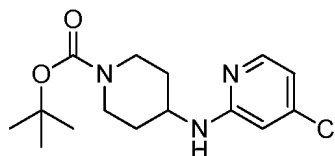
1,31 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 8,52 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,40-8,43 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,16-4,22 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,76-1,89 (m, 2H), 1,63-1,68 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,04-1,07 (m, 6H) ppm.

5 Ejemplo 466

(*S*)-2-(2-amino-2, 4-dimetilpentiloxi)-5-(2-(piperidin-4-ilamino)piridin-4-il)benzonitrilo



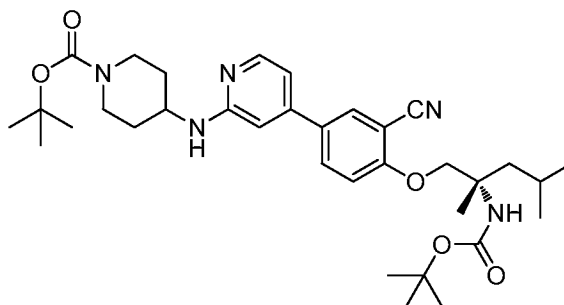
10



Parte A: 4-((4-cloropiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 Una mezcla de 2-bromo-4-cloropiridina (0,05 g, 0,260 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,062 g, 0,312 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,062 g, 0,312 mmol), Cs₂CO₃ (0,169 g, 0,520 mmol) y BINAP (0,162 g, 0,260 mmol) en tolueno (5 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió PdOAc₂ (0,058 g, 0,260 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min, la mezcla se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y agua (20 ml) y la mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó y se secó sobre Na₂SO₄, 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 petróleo) para proporcionar 4-((4-cloropiridin-2-il) amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (32 mg, 0,103 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 312,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₅H₂₂ClN₃O₂ 312,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 2,63 min.

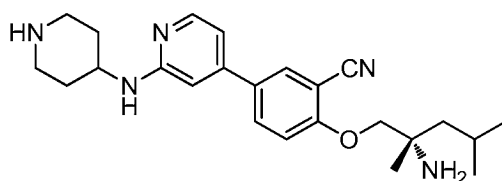
25



30 Parte B: 4-((4-((4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo

Una mezcla de 4-((4-cloropiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,05 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 254, parte B-G) (0,088 g, 0,192 mmol) y fosfato potásico tribásico (0,085 g, 0,401 mmol) en THF (5 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió precatalizador XPhos de 2^a generación (7,43 mg, 0,024 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante otros 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((4-((4-((2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (80 mg, 0,026 mmol, 16 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 608,4 [(M+H)⁺, calc. para C₃₄H₅₀N₅O₅ 608,4]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t_R = 3,51 min.

40



Parte C: (S)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(2-(piperidin-4-ilamino)piridin-4-il)benzonitrilo

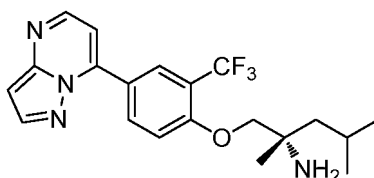
5 A una solución de 4-((4-(4-((2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (60 mg, 0,099 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,152 ml, 1,974 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de 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) para proporcionar (S)-2-(2-amino-2, 4-dimetilpentiloxi)-5-(2-(piperidin-4-ilamino) piridin-4-il)benzonitrilo

10 (17 mg, 0,023 mmol, 23 % de rendimiento), un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 408,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₄N₅O 408,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 0,95 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 0,66 min. RMN ¹H (400 MHz, *metanol-d*₄): δ 8,02-8,05 (m, 2H), 7,96-7,99 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 6,85-6,87 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,25-4,30 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 3,13-3,20 (m, 2H), 2,24-2,29 (m, 2H), 1,86-1,99 (m, 3H), 1,69-1,78 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,03-1,08 (m, 6H) ppm.

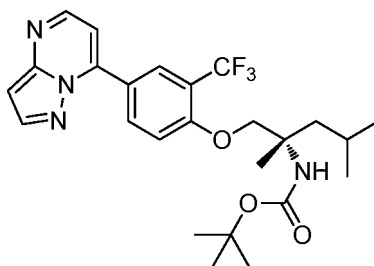
15

Ejemplo 467

(S)-2,4-dimetil-1-(4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina



20



25

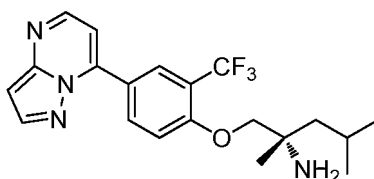
Parte A: (2,4-dimetil-1-(4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo

Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina (0,15 g, 0,977 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 255, partes A y B) (0,588 g, 1,172 mmol), Se purgó Cs₂CO₃ (0,955 g, 2,93 mmol) y KBr (0,116 g, 0,977 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,080 g, 0,098 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas y la tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,13 g, 0,264 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 493,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₂F₃N₄O₃ 493,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): *t_R* = 1,27 min.

30

35

40

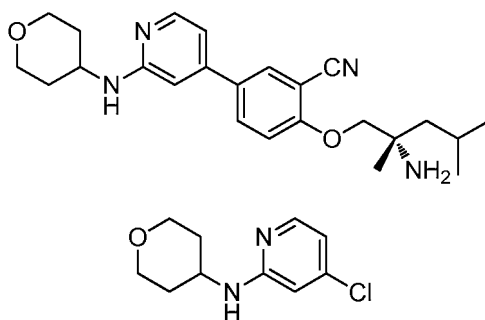


Parte B: (S)-2,4-dimetil-1-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina

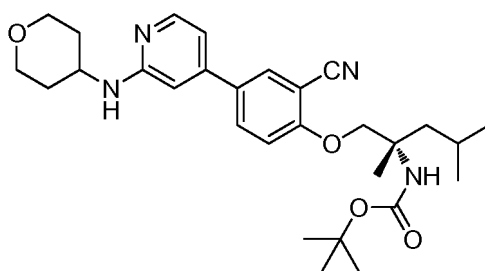
A una solución de (2,4-dimetil-1-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,06 g, 0,122 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,188 ml, 2,436 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina, TFA (9 mg, 0,018 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 393,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₄F₃N₄O 393,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,67 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,27 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,54-8,57 (m, 2H), 8,40-8,42 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 9,20 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 4,10-4,17 (m, 2H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,58-1,76 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 0,99-1,03 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 468

(S)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)piridin-4il)benzonitrilo

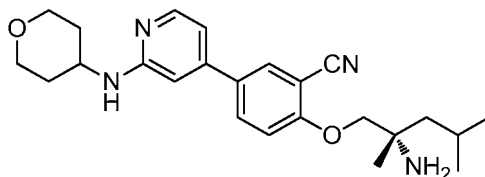
**Parte A: 4-cloro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina**

Una mezcla de 2-bromo-4-cloropiridina (0,5 g, 2,60 mmol), tetrahydro-2H-piran-4-amina (0,315 g, 3,12 mmol), Cs₂CO₃ (1,693 g, 5,20 mmol) y BINAP (1,618 g, 2,60 mmol) en tolueno (30 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min y se añadió PdOAc₂ (0,583 g, 2,60 mmol). La mezcla de reacción se purgó otra vez con gas nitrógeno durante otros 10 min y se calentó a 80 °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 (25 ml) y acetato de etilo (20 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-cloro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina (150 mg, 0,705 mmol, 27 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. LCMS (ESI) *m/e* 213,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₀H₁₄ClN₂O 213,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,48 min.

**Parte B: (1-(2-ciano-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo**

Una solución de 4-cloro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-amina (0,04 g, 0,188 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)-*tert*-butilo (preparado como en el ejemplo 254, parte B-G) (0,103 g, 0,226 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (0,033 g, 0,188 mmol) en THF (5 ml) y agua (3 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió precatalizador XPhos de 2^a generación (8,72 mg, 0,028 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min y se calentó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se diluyó con agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas y el lecho de tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar (1-(2-ciano-4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-

il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (60 mg, 0,118 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 509,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₉H₄₁N₄O₄ 509,3]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t_R* = 1,28 min.



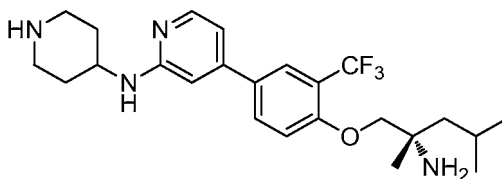
5

Parte C: (*S*)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)piridin-4il)benzonitrilo

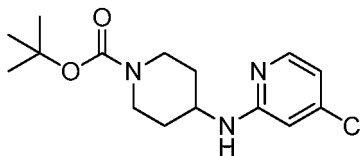
A una solución de (1-(2-ciano-4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino)piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (60 mg, 0,118 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,182 ml, 2,359 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción 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) para proporcionar (*S*)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)piridin-4il)benzonitrilo (64,1 mg, 0,099 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 409,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₃N₄O₂ 409,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,35 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 0,82 min. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,19 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 8,09-8,11 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 6,40 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,16-7,20 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,98-4,03 (m, 2H), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,54-3,60 (m, 2H), 1,86-2,04 (m, 4H), 1,65-1,75 (m, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,03-1,08 (m, 6H) ppm.

20 Ejemplo 470

(*S*)-4-(4-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-*N*-(piperidin-4-il)piridin-2-amina



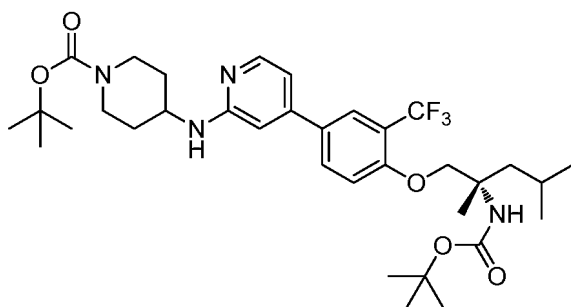
25



Parte A: 4-((4-cloropiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

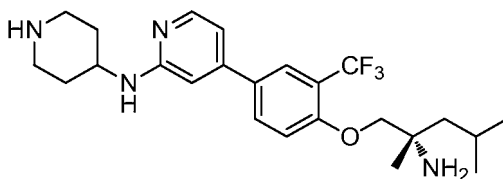
Una mezcla de 2-bromo-4-cloropiridina (0,05 g, 0,260 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,062 g, 0,312 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,062 g, 0,312 mmol), Se purgó Cs₂CO₃ (0,169 g, 0,520 mmol) y BINAP (0,162 g, 0,260 mmol) en tolueno (5 ml) con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió PdOAc₂ (0,058 g, 0,260 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante otros 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °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 (20 ml) y acetato de etilo (25 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo de color pardo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo al 0-30 %/acetato de etilo) para proporcionar 4-((4-cloropiridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (32 mg, 0,103 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) *m/e* 312,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₅H₂₃ClN₃O₂ 312,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,63 min.

40



5 **Parte B: 4-((4-(4-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo**

Una solución de 4-(4-cloropiridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,035 g, 0,112 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 255, partes A y B) (0,067 g, 0,134 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (0,112 ml, 0,559 mmol) en THF (5 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió precatalizador XPhos de 2ª generación (15 mg, 0,049 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante otros 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 70 °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 (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto 4-((4-(4-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (60 mg, 0,092 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 651,4 [(M+H)⁺, calc. para C₃₄H₅₀F₃N₄O₅ 651,4]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): t_R = 1,42 min.

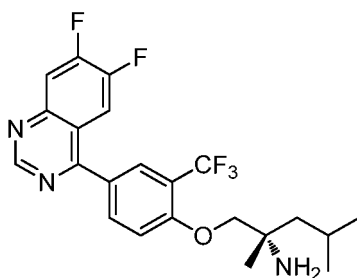


20 **Parte C: (S)-4-(4-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(piperidin-4-il)piridin-2-amina**

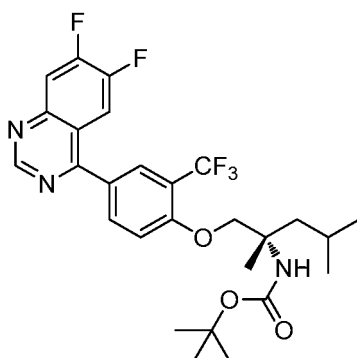
A una solución de 4-((4-(4-((2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)amino)piperidin-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-butilo (30 mg, 0,046 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,071 ml, 0,922 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 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*)-4-(4-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(piperidin-4-il)piridin-2-amina (1,5 mg, 1,94 umol), 4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 451,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₄F₃N₄O 451,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 1,21 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): t_R = 0,93 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ 8,02-8,08 (m, 3H), 7,47 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 4,26-4,34 (m, 2H), 4,09-4,13 (m, 1H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 2H), 2,30-2,34 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 4H), 1,72-1,77 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,03-1,08 (m, 6H) ppm.

35 **Ejemplo 471**

(S)-1-(4-(6,7-difluoroquinazolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

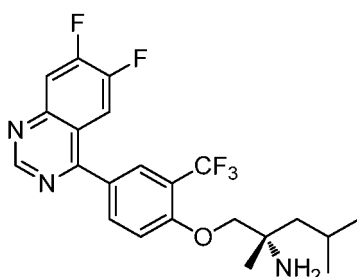


40



Parte A: 1-(4-(6,7-difluoroquinazolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo

- 5 Una mezcla de 4-cloro-6,7-difluoroquinazolina (0,04 g, 0,199 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 255, partes A y B) (0,120 g, 0,239 mmol), fosfato de potasio, tribásico (0,127 g, 0,598 mmol) y 2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxibifenilo (0,041 g, 0,100 mmol) en tolueno (4 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min y se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,046 g, 0,050 mmol). La mezcla de reacción se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min y se calentó en un microondas a 110 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción 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. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(4-(6,7-difluoroquinazolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (52 mg, 0,096 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. El sólido se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) m/e 540,2 [(M+H)⁺, calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3$ 540,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 3,11 min.

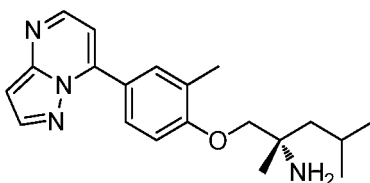


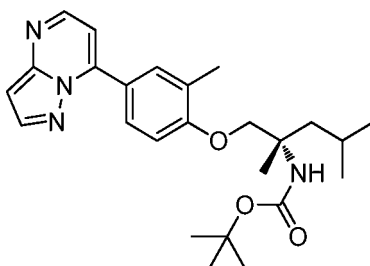
20 Parte B: (S)-1-(4-(6,7-difluoroquinazolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

- A una solución de (1-(4-(6,7-difluoroquinazolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (52 mg, 0,096 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,149 ml, 1,928 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 C) para proporcionar (S)-1-(4-(6,7-difluoroquinazolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (1,5 mg, 0,003 mmol, 3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 440,0 [(M+H)⁺, calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$ 440,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 2,02 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): t_R = 1,46 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ 9,29 (s, 1H), 8,08-8,14 (m, 2H), 7,96-8,01 (m, 2H), 7,49 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 4,18-4,25 (m, 2H), 1,76-1,89 (m, 2H), 1,64-1,69 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,05-1,08 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 472

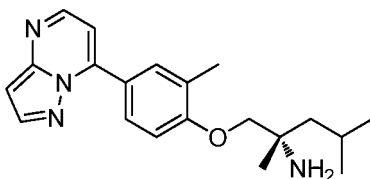
- 35 (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)pentan-2-amina





Parte A: (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

- 5 Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,05 g, 0,326 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 259, partes A y B) (0,146 g, 0,326 mmol), Cs₂CO₃ (0,212 g, 0,651 mmol) y KBr (0,039 g, 0,326 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (0,027 g, 0,033 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en éter de petróleo) para proporcionar (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (40 mg, 0,091 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 439,4 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₅N₄O₃ 439,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 2,60 min.

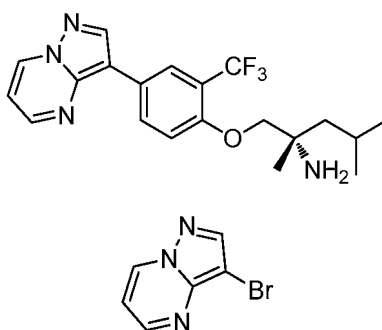


20 Parte B: (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)pentan-2-amina

- A una solución de (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (35 mg, 0,080 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,123 ml, 1,596 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 C) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)pentan-2-amina, TFA (11 mg, 0,024 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 339,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₇N₄O 339,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 2,03 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 8,52 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 7,09-7,16 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 4,02-4,09 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,00-1,05 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 473

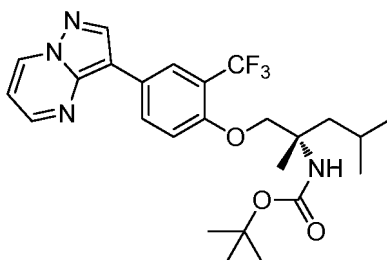
- 35 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina



40 Parte A: 3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidina

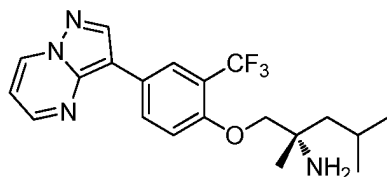
- A una solución de pirazolo[1,5-a]pirimidina (1 g, 8,39 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió NBS (1,494 g,

8,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo al 0-30 %/EtOAc) para proporcionar 3-bromopirazolo[1,5-*a*]pirimidina (1,2 g, 6,06 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) *m/e* 198,0 [(M+H)⁺, calc. para C₆H₅BrN₃ 198,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): *t_R* = 1,43 min.



10 *Parte B: (2,4-dimetil-1-(4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo*

Una solución de 3-bromopirazolo[1,5-*a*]pirimidina (0,04 g, 0,202 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 255, partes A y B) (0,122 g, 0,242 mmol) y fosfato potásico tribásico (0,106 g, 0,606 mmol) en THF (5 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió precatalizador XPhos de 2^a generación (9,37 mg, 0,030 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas y la tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (50 mg, 0,102 mmol, 50 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 493,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₂F₃N₄O₃ 493,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 1,83 min.

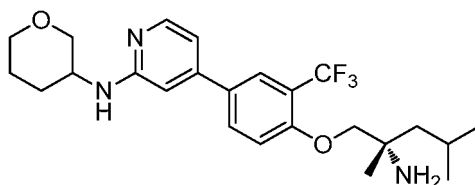


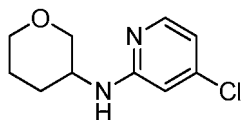
25 *Parte C: (S)-2,4-dimetil-1-(4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina*

A una solución de (2,4-dimetil-1-(4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (40 mg, 0,081 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (6,26 µl, 0,081 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-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina (10 mg, 0,024 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 393,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₄F₃N₄O 393,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,63 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 8,95-8,98 (m, 1H), 8,67-8,68 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,33-8,36 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 4,19-4,28 (m, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,04-1,09 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 475

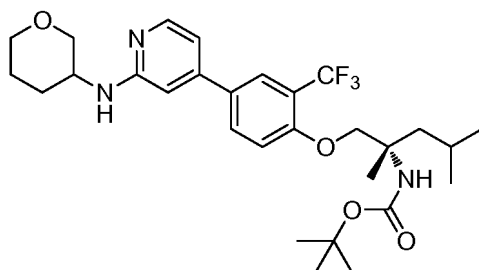
40 4-(4-((S)-2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-3-il)piridin-2-amina





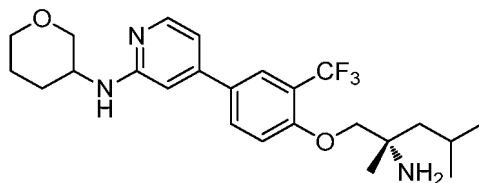
Parte A: 4-cloro-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina

5 A una solución de 4-cloro-2-fluoropiridina (0,5 g, 3,80 mmol), tetrahidro-2H-piran-3-amina (0,461 g, 4,56 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (2,477 g, 7,60 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 0 °C y se inactivó con hielo-agua, después se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-cloro-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina (0,35, 1,646 mmol, 43 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,92 (d, $J = 7,20$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 9,60$ Hz, 1H), 6,52-6,56 (m, 2H), 3,81-3,88 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,08-3,15 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,67-1,74 (m, 1H), 1,45-1,60 (m, 2H) ppm.



Parte B: ((2S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo.

20 Una mezcla de 4-cloro-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina (0,04 g, 0,188 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il) de (S)-terc-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 255, partes A y B) (0,113 g, 0,226 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (0,033 g, 0,188 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió precatalizador XPhos de 2ª generación (8,72 mg, 0,028 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min y se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas. La tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ((2S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo (68 mg, 0,123 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) m/e 552,2 [(M+H) $^+$], calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 552,3; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): $t_R = 2,86$ min.



Parte C: 4-(4-((S)-2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina

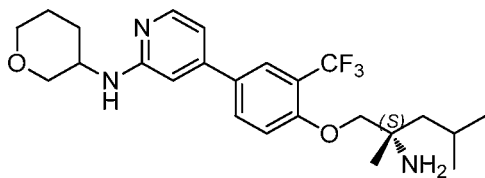
35 A una solución de ((2,S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,091 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,140 ml, 1,813 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción 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 C) para proporcionar 4-(4-((S)-2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,044 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 452,2 [(M+H) $^+$], calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ 452,2; Tiempo de retención de LC/MS (método H): $t_R = 1,87$ min. RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4): δ 7,87-7,99 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 6,77-6,82 (m, 2H), 3,92-4,12 (m, 4H), 3,77-3,81 (m, 1H), 3,51-3,54 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 3H), 1,58-1,85 (m, 5H), 1,38 (s, 3H), 0,98-1,03 (m, 6H) ppm.

Ejemplos 476 y 477

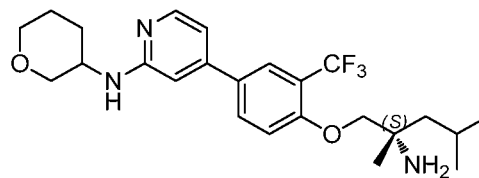
4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina y

4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina

5



Dia 1



Dia 2

4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina racémica (12 mg, 0,026 mmol) preparada en el ejemplo 475 se resolvió por HPLC quiral (método A) para proporcionar dos diastereómeros. La estereoquímica absoluta del enlace de pirano no se determinó.

10

Diastereómero: 1

Parte B: 4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina (1 mg, 2,148 μ mol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 452,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₃F₃N₃O₂ 452,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 1,95 min. Pureza por HPLC: 98 %; tiempo de retención de la HPLC (método A): t_R = 5,49 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,90-8,00 (m, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 6,76-6,82 (m, 2H), 3,94-4,07 (m, 4H), 3,48-3,81 (m, 2H), 2,03-2,11 (m, 1H), 1,80-1,85 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 5H), 1,34 (s, 3H), 0,88-0,99 (m, 6H) ppm.

15

20

Diastereómero: 2

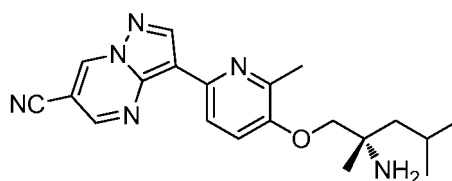
4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)piridin-2-amina (4 mg, 8,59 μ mol, 33 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 452,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₃F₃N₃O₂ 452,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 1,95 min. Pureza por HPLC: 98 %; tiempo de retención de la HPLC (método A): t_R = 5,49 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,96-8,00 (m, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,76-6,81 (m, 2H), 3,94-4,05 (m, 4H), 3,47-3,81 (m, 2H), 2,01-2,09 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 5H), 1,41 (s, 3H), 0,92-1,01 (m, 6H) ppm.

25

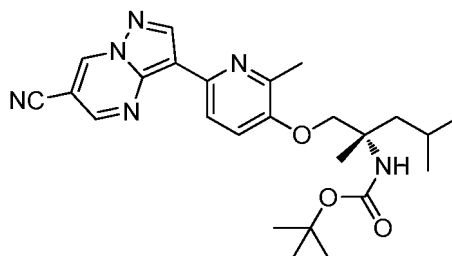
30

Ejemplo 478

(S)-3-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo



35

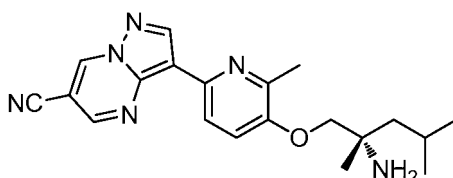


Parte A: (1-((6-(6-cianopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

40

Una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo (0,04 g, 0,148 mmol), (1-((6-yodo-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 343) (0,080 g, 0,178 mmol), y Cs₂CO₃ (0,04 g, 0,148 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (0,121 g, 0,148 mmol)

a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas y la tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar, en forma de un sólido de color pardo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo), para proporcionar (1-((6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (10 mg, 0,022 mmol, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 465,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₅H₃₃N₆O₃ 465,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 2,70 min.

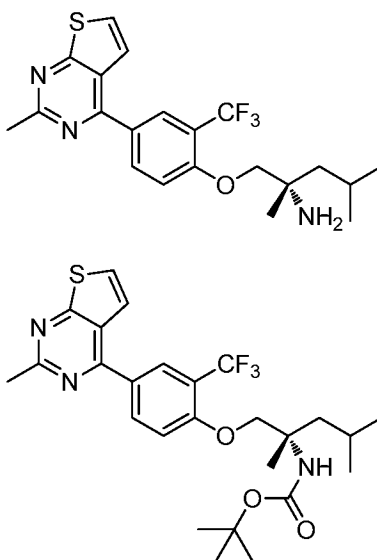


Parte B: (S)-3-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo

A una solución de (1-((6-(6-cianopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (40 mg, 0,086 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (6,63 µl, 0,086 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) para proporcionar (S)-3-(5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carbonitrilo (1 mg, 2,74 µmol, 3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 365,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₅N₆O 365,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,27 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 0,80 min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 9,67 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 4,03-4,11 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,79-1,90 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,03-1,08 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 481

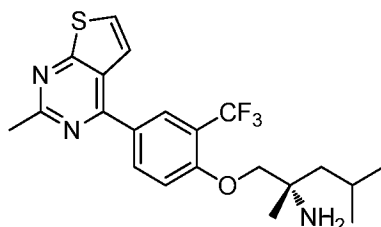
(S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina



*Parte A: (2,4-dimetil-1-(4-(2-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo*

Una solución de 4-cloro-2-metiltieno[2,3-*d*]pirimidina (0,03 g, 0,162 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 255, partes A y B) (0,090 g, 0,179 mmol), Cs₂CO₃ (0,159 g, 0,487 mmol) y KBr (0,019 g, 0,162 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (0,013 g, 0,016 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Tierra de

diatomeas ®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (25 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(4-(2-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (rendimiento en bruto) (0,06 g, 0,115 mmol, 71 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 524,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₃F₃N₃O₃S 524,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): *t_R* = 1,60 min.

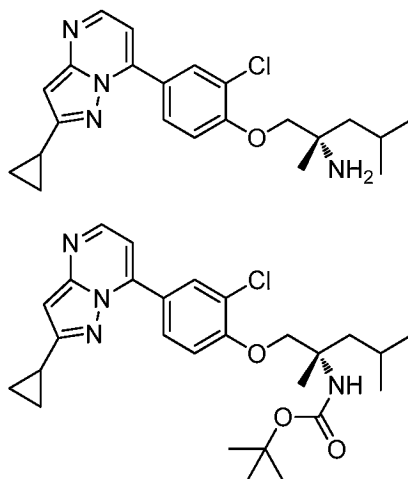


10 **Parte B: (*S*)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina**

A una solución de (2,4-dimetil-1-(4-(2-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,03 g, 0,057 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,088 ml, 1,146 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 C) para proporcionar (*S*)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina (6 mg, 0,014 mmol, 24 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 424,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₅F₃N₃OS 424,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,83 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 2,08 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,26-8,29 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 6,00 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 6,00 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 4,14-4,21 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,85-1,91 (m, 1H), 1,62-1,78 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,02-1,06 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 482

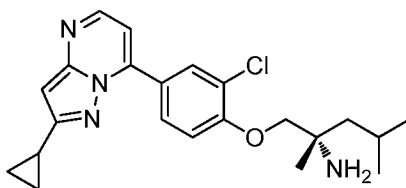
25 **(*S*)-1-(2-cloro-4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina**



30 **Parte D: (1-(2-cloro-4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo**

Una solución de 7-cloro-2-ciclopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidina (preparado como se describe en el ejemplo 266, partes A-C) (40 mg, 0,207 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 260, partes A y B) (97 mg, 0,207 mmol), Cs₂CO₃ (135 mg, 0,413 mmol) y KBr (24,58 mg, 0,207 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (16,87 mg, 0,021 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Tierra de diatomeas ®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-cloro-4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (60 mg, 0,064 mmol, 31 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 499,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₇H₃₆ClN₄O₃ 499,2]; Tiempo

de retención de LC/MS (método A1): $t_R = 2,85$ min.

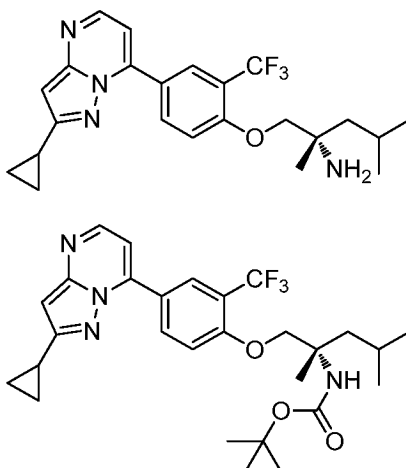


5 **Parte E:** (S)-1-(2-cloro-4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

A una solución de (1-(2-cloro-4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,05 g, 0,100 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,154 ml, 2,004 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 C) lo que proporcionó (S)-1-(2-cloro-4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, TFA (21 mg, 0,040 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 399,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₂₈ClN₄O TFA 399,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): $t_R = 2,62$ min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): $t_R = 2,07$ min. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 8,45 (d, $J = 4,80$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 2,40$ Hz, 1H), 8,14-8,16 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 4,40$ Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,05-4,15 (m, 2H), 2,15-2,20 (m, 1H), 1,79-1,93 (m, 2H), 1,64-1,69 (m, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,03-1,11 (m, 8H), 0,94-0,95 (m, 2H) ppm.

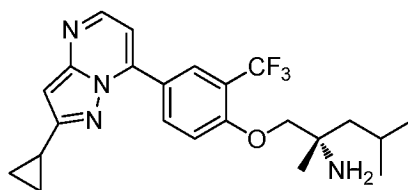
Ejemplo 483

20 (S)-1-(4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



25 **Parte A:** (1-(4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo

Una solución de 7-cloro-2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidina (preparado como se describe en el ejemplo 266, partes A-C) (40 mg, 0,207 mmol), (2,4-dimetil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-il) de (S)-*terc*-butilo (preparado como se describe en el ejemplo 255, partes A y B) (104 mg, 0,207 mmol), Cs₂CO₃ (135 mg, 0,413 mmol) y KBr (24,58 mg, 0,207 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (16,87 mg, 0,021 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Tierra de diatomeas ®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de ((S)-*terc*-butilo (80 mg, 0,033 mmol, 16 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) m/e 533,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₈H₃₆F₃N₄O₃ 533,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): $t_R = 3,23$ min.



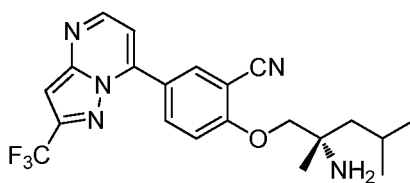
Parte B: (S)-1-(4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina.

- 5 A una solución de (1-(4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (80 mg, 0,033 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,051 ml, 0,661 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 prep. (método A) lo que proporcionó (S)-1-(4-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina
- 10 (3 mg, 6,94 μmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 433,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₈F₃N₄O 433,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,08 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,47 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,59 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 8,39-8,45 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,06-4,12 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 1H), 1,56-1,69 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 0,98-1,10 (m, 8H), 0,90-0,95 (m, 2H) ppm.

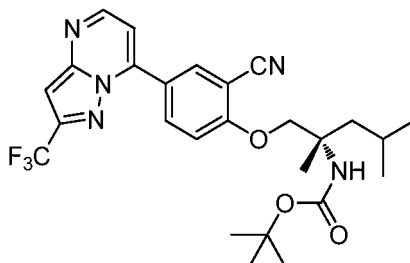
15

Ejemplo 485

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo

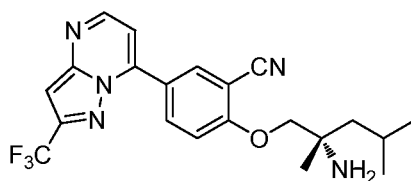


20



25 Parte A: (1-(2-ciano-4-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo

- Una solución de 7-cloro-2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidina (25 mg, 0,113 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)-*tert*-butilo (preparado como en el ejemplo 254, parte B-G) (56,9 mg, 0,124 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (71,9 mg, 0,338 mmol en 1,4-dioxano
- 30 (10 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió cloruro de (2-diciclohexilfosfin-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil) fenil]paladio (II) (16,67 mg, 0,023 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Tierra de diatomeas ®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-ciano-4-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (rendimiento en bruto) (40 mg, 0,077 mmol, 69 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó
- 35 más adelante sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,80 (d, *J* = 2,80 Hz, 1H), 8,43-8,50 (m, 2H), 7,17-7,56 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 4,03-4,18 (m, 2H), 1,56-1,83 (m, 2H), 1,46-1,53 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,28-1,35 (m, 9H), 0,89-0,96 (m, 6H) ppm.
- 40

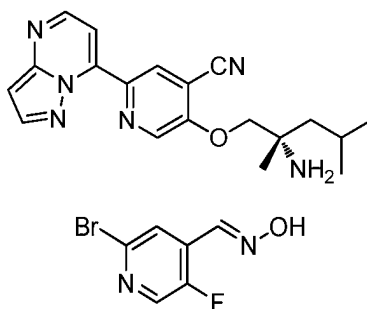


Parte B: (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo

5 A una solución de (1-(2-ciano-4-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,04 g, 0,077 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,119 ml, 1,546 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) lo que proporcionó (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)benzonitrilo, 2 TFA (9 mg, 0,015 mmol, 19 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 418,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₃F₃N₅O 418,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 1,78 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,37 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol): δ 8,74 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 8,52-8,56 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,36-4,42 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 2H), 1,73-1,78 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,07-1,11 (m, 6H) ppm.

15 Ejemplo 486

(S)-5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)isonicotinonitrilo

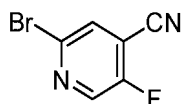


20

Parte A: 2-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído oxima

25 2-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído (2 g, 9,80 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (1,022 g, 14,71 mmol) se disolvieron 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 bicarbonato sódico acuoso saturado y la solución 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 más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 219,0 [(M+H)⁺, calc. para C₆H₅BrFN₂O 219,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 1,63 min.

30



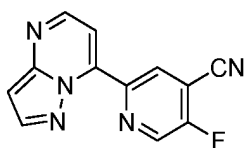
35

Parte B: 2-bromo-5-fluoroisonicotinonitrilo

Se enfrió 2-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído oxima (1 g, 4,57 mmol) en cloroformo (20 ml) a 0 °C. Se añadió POCl₃ (2,128 ml, 22,83 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción 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 carbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄ 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 etapa siguiente sin más purificación. RMN ¹H 400 MHz, DMSO-*d*₆: δ 8,81 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 8,41-8,43 (m, 1H) ppm.

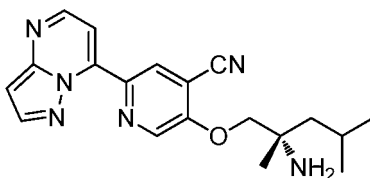
40

45



Parte C: 5-fluoro-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)isonicotinonitrilo

- 5 Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,05 g, 0,326 mmol), 2-bromo-5-fluoroisonicotinonitrilo (0,065 g, 0,326 mmol) y 1,1,1,2,2,2-hexametildestannano (0,107 g, 0,326 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,038 g, 0,033 mmol) y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno 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). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Tierra de diatomeas ®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (25 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en éter de petróleo) para proporcionar 5-fluoro-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)isonicotinonitrilo (30 mg, 0,125 mmol, 39 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 240,0 [(M+H)⁺, calc. para C₁₂H₇FN₅ 240,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 1,97 min.

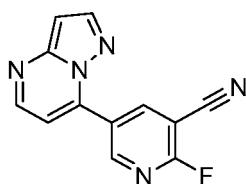
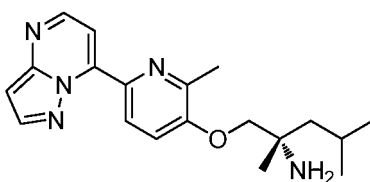


Parte D: (S)-5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)isonicotinonitrilo

- 20 Una solución de (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,016 g, 0,125 mmol) en DMF (4 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió 5-fluoro-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)isonicotinonitrilo (0,030 g, 0,125 mmol) seguido de la adición en porciones de NaH (9,03 mg, 0,376 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó 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 de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) lo que proporcionó (S)-5-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)isonicotinonitrilo (5 mg, 0,014 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 351,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₃N₆O 351,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,50 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 2,50 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 9,46 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 3,58-3,82 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 0,98-1,02 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 488

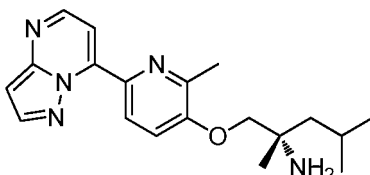
- 35 (S)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina



- 40 Parte A: 2-fluoro-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)nicotinonitrilo

Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,1 g, 0,651 mmol), 5-bromo-2-fluoronicotinonitrilo (preparado como se describe en el ejemplo 487) (0,131 g, 0,651 mmol) y 1,1,1,2,2,2-hexametildestannano (0,213 g, 0,651 mmol) en

1,4-dioxano (2 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd (Ph₃P)₄ (0,075 g, 0,065 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno 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). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Tierra de diatomeas ®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (25 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en éter de petróleo) para proporcionar 2-fluoro-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)nicotinonitrilo (0,032 g, 0,134 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 239,0 [(M)⁺, calc. para C₁₂H₆FN₅ 239,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 2,33 min.

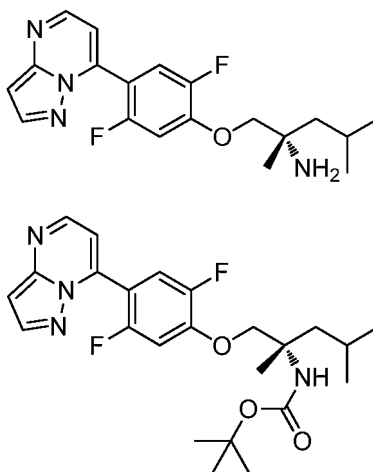


Parte B: (S)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina

Una solución de (S)-2-amino-2,4-dimetilpentan-1-ol (0,019 g, 0,145 mmol) en DMF (4 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (3,47 mg, 0,145 mmol) seguido de la adición lenta de 7-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidina (0,033 g, 0,145 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió 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 separó, se secó sobre Na₂SO₄ 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-((2-metil-6-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina (23 mg, 0,068 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 340,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₆N₅O 340,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 1,99 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): t_R = 1,66 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 9,03 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 4,12-4,20 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,02-1,07 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 489

(S)-1-(2,5-difluoro-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

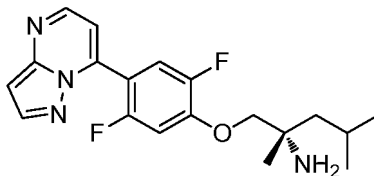


Parte A: (1-(2,5-difluoro-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-*a*]pirimidina (25 mg, 0,163 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 (preparado como se describe en el ejemplo 285) (76 mg, 0,163 mmol), Cs₂CO₃ (106 mg, 0,326 mmol) y KBr (19,37 mg, 0,163 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 30 min. Se añadió aducto de PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂ (13,29 mg, 0,016 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 88 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Tierra de diatomeas ®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre

Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2,5-difluoro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (40 mg, 0,087 mmol, 53 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 461,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₄H₃₁F₂N₄O₃ 461,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 2,73 min.

5



Parte B: (*S*)-1-(2,5-difluoro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina

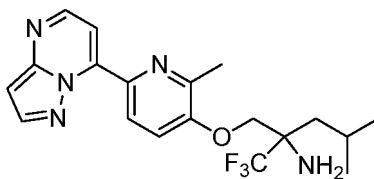
10 A una solución de (1-(2,5-difluoro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,04 g, 0,087 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (0,134 ml, 1,737 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 4 h a temperatura ambiente, después se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método A) para proporcionar ((*S*)-1-(2,5-difluoro-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina, TFA (7 mg, 0,015 mmol, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 361,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₃F₂N₄O 361,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): t_R = 2,04 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): t_R = 1,71 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 8,59 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 1,79-1,92 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,04-1,08 (m, 6H)

15

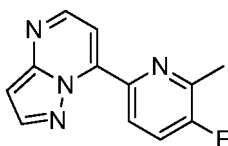
20

Ejemplo 490

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



25



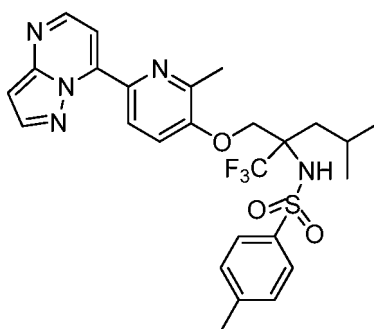
Parte A: 7-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina

30

Una solución de 7-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (0,1 g, 0,651 mmol), 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (0,124 g, 0,651 mmol) y 1,1,1,2,2,2-hexametildestannano (0,213 g, 0,651 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se purgó con gas nitrógeno durante 10 min. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,075 g, 0,065 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se purgó otra vez con gas nitrógeno 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). La mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas (Tierra de diatomeas ®) y el lecho se lavó con acetato de etilo (25 ml). La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo. El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40 % en éter de petróleo) para proporcionar 7-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,06 g, 0,263 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 228,22 [(M+H)⁺, calc. para C₁₂H₉FN₄ 229,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): t_R = 2,20 min.

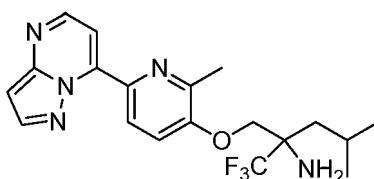
35

40



Parte B: 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-il)bencenosulfonamida

5 Una solución de 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-2-(hidroximetil)-4-metilpentan-2-il)bencenosulfonamida (53,5 mg, 0,158 mmol) (preparada como se describe en el ejemplo 273) (53,5 mg, 0,158 mmol) en DMF (4 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió NaH (3,15 mg, 0,131 mmol) seguido de la adición lenta de 7-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)pirazolo[1,5-a]pirimidina (30 mg, 0,131 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a
10 80 °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 de acetato de etilo se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-il)bencenosulfonamida (45 mg, 0,082 mmol, 63 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color blanquecino que se usó en la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ESI) *m/e* 547,59 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₂₈F₃N₅O₃S 548,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método A1): *t_R* = 1,22 min.

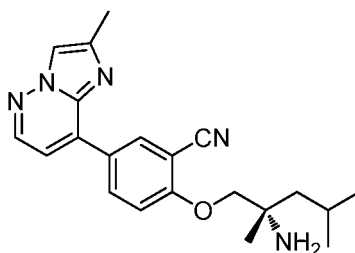


Parte C: 1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-amina

20 Se enfrió 4-metil-N-(1,1,1-trifluoro-4-metil-2-(((2-metil-6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-il)bencenosulfonamida (45 mg, 0,082 mmol) a 0 °C y se añadió ácido sulfúrico (2 ml, 37,5 mmol) gota a gota, después la mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se basificó con una solución acuosa saturada fría de bicarbonato sódico (pH~8-9). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). La capa de
25 acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄ 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-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)metil)pentan-2-amina (11 mg, 0,028 mmol, 95 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 393,40 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₂F₃N₅O 394,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método H): *t_R* = 2,04 min; Tiempo de retención de LC/MS (método I): *t_R* = 1,45 min. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*4): δ 9,03 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 4,40 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H),
30 6,80 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 4,25-4,31 (m, 2H), 2,59-0,00 (m, 3H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,71-1,92 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 492

35 (S)-2-(((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzonitrilo



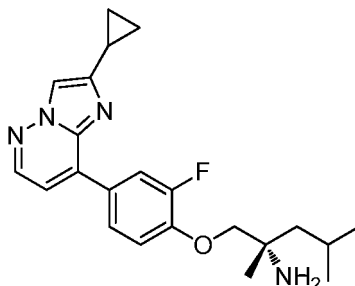
40 Preparado de una forma similar a la descrita en el ejemplo 452 para dar (S)-2-(((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzonitrilo (16,6 mg, 0,045 mmol, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 364,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₆N₅O, 364,2]; Tiempo de retención de LC/MS

(método D): $t_R = 1,34$ min; Tiempo de retención de LC/MS (método E): $t_R = 1,01$ min. RMN ^1H (400 MHz, *METANOL- d_4*): δ 8,50 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 8,37-8,41 (m, 2H), 7,97 (d, $J = 0,80$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 9,20$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 4,80$ Hz, 1H), 4,05-4,10 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,83-1,90 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,00-1,03 (m, 6H) ppm.

5

Ejemplo 493

(S)-1-(4-(2-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



10

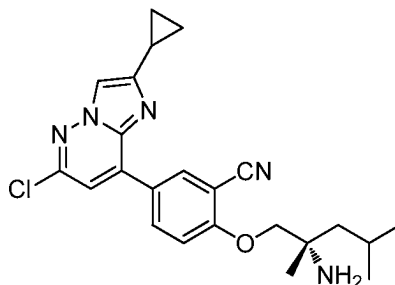
Preparada de una forma similar a la descrita en el ejemplo 452 para dar (S)-1-(4-(2-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-fluorofenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (37 mg, 0,091 mmol, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 383,2 [(M+H) $^+$], calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}$, 383,2; Tiempo de retención de LC/MS (método D): $t_R = 1,65$ min; Tiempo de retención de LC/MS (método E): $t_R = 1,20$ min. RMN ^1H (400 MHz, *METANOL- d_4*): δ 8,37 (d, $J = 5,20$ Hz, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 4,03-4,10 (m, 2H), 2,14-2,21 (m, 1H), 1,86-1,88 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,02-1,08 (m, 8H), 0,95-0,98 (m, 2H) ppm.

15

Ejemplo 494

20

(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-cloro-2-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzonitrilo



25

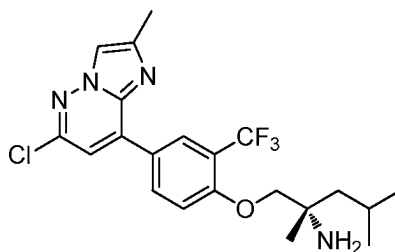
Preparado de una forma similar a la descrita en el ejemplo 452 para dar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-cloro-2-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzonitrilo (11 mg, 0,026 mmol, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 424,0 [(M+H) $^+$], calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}$, 424,2] tiempo de retención de la LC/MS (método D): $t_R = 2,00$ min; Tiempo de retención de LC/MS (método E): $t_R = 1,59$ min. ^1H RMN (400 MHz; *DMSO- d_6*): δ 8,80-8,84 (m, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 3,98-3,99 (m, 2H), 2,09-2,15 (m, 1H), 1,80-1,84 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 0,99-1,06 (m, 2H), 0,88-0,95 (m, 8H) ppm.

30

Ejemplo 495

35

(S)-1-(4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



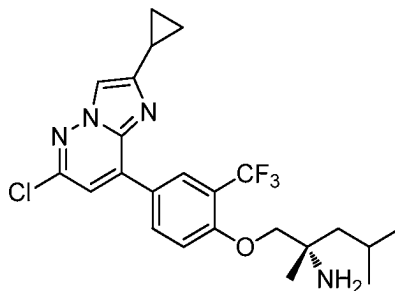
Preparada de una forma similar a la descrita en el ejemplo 452 para dar (S)-1-(4-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (14 mg, 0,031 mmol, 57 % de rendimiento) en

forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 441,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₅ClF₃N₄O, 441,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t_R = 2,15 min; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t_R = 1,49 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,55 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,44-7,46 (m, 2H), 4,20-4,27 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,68-1,72 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,03-1,08 (m, 6H) ppm

5

Ejemplo 496

(S)-1-(4-(6-cloro-2-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



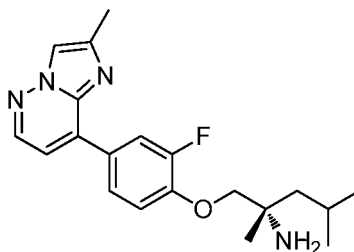
10

Preparada de una forma similar a la descrita en el ejemplo 452 para dar (S)-1-(4-(6-cloro-2-ciclopropilimidazo[1,2-6]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (6,1 mg, 0,013 mmol, 29 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 467,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₇ClF₃N₄O, 467,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t_R = 2,44 min; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t_R = 1,75 min. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-*d*₆): δ 8,94 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 8,69-8,72 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,09-2,15 (m, 1H), 1,81-1,84 (m, 1H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,02-1,04 (m, 2H), 0,96-1,02 (m, 8H) ppm.

15

Ejemplo 497

(S)-1-(2-fluoro-4-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



25

A una solución de (1-(2-fluoro-4-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (preparado de una forma similar a la descrita en el ejemplo 452) (40 mg, 0,088 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,219 ml, 0,876 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 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 Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método C) para proporcionar (S)-1-(2-fluoro-4-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (3,8 mg, 9,81 μmol, 11 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 357,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₆FN₄O, 357,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t_R = 1,43 min; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t_R = 0,78 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,40 (d, J = 5,20 Hz, 1H), 8,02 - 8,06 (m, 1H), 7,92-7,97 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 2H), 4,00-4,07 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,66-1,71 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,01-1,05 (m, 6H) ppm.

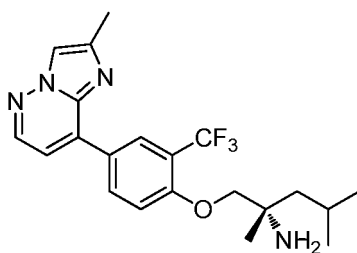
30

35

Ejemplo 498

(S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina

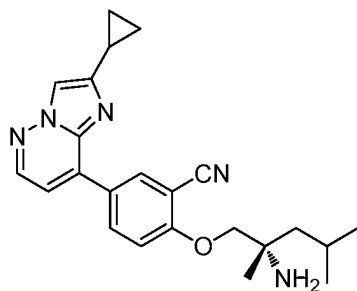
40



Preparado de una forma similar a la descrita en el ejemplo 452 para dar (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina (11,2 mg, 0,027 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 407,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₆F₃N₄O, 407,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t_R = 1,78 min; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t_R = 0,97 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,34-8,43 (m, 3H), 7,96 (d, J = 0,80 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 4,04-4,10 (m, 2H), 2,49 (d, J = 0,80 Hz, 3H), 1,81-1,86 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 0,98-1,02 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 499

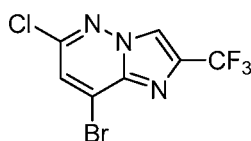
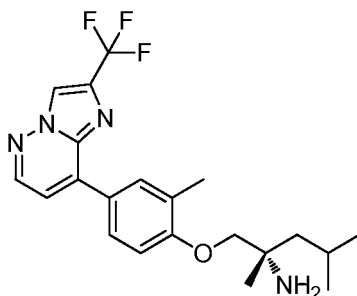
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzonitrilo



Preparado de una forma similar a la descrita en el ejemplo 452 para dar (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)benzonitrilo (4,9 mg, 0,012 mmol, 25 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 390,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₃H₂₈N₅O, 390,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t_R = 1,70 min; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t_R = 1,08 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,61 (d, J =2,5 Hz, 1H), 8,53 - 8,49 (m, 1H), 8,40 (d, J =4,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,41 (d, J =9,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J =4,5 Hz, 1H), 4,15 (d, J =2,5 Hz, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 1,93 - 1,86 (m, 1H), 1,79 - 1,73 (m, 1H), 1,67 - 1,61 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,09 - 1,02 (m, 8H), 0,98 - 0,94 (m, 2H) ppm.

Ejemplo 500

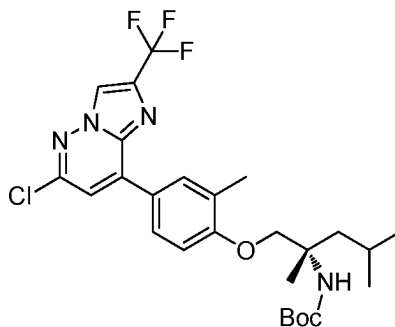
(S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)fenoxi)pentan-2-amina



Parte A: 8-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazina

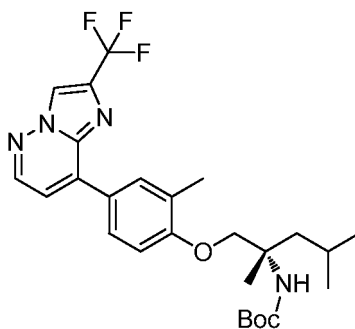
Una mezcla de 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (1 g, 4,80 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (2,75 g,

14,39 mmol) se calentó a 90 °C durante 16 h en un tubo a presión. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en éter de petróleo) para proporcionar 8-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazina (600 mg, 1,917 mmol, 40 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 300,0 (patrón de bromo) [(M+H)⁺, calc. para C₇H₃BrClF₃N₃, 300,0]; Tiempo de retención de LC/MS (método A2): t_R = 2,05 min.



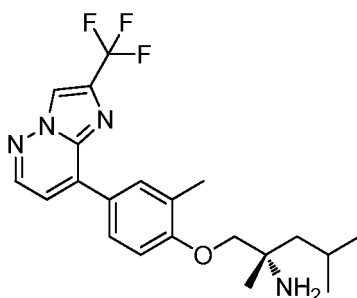
10 **Parte B:** (1-(4-(6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

A una solución en agitación de 8-bromo-6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazina (50 mg, 0,166 mmol) y (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 (74,5 mg, 0,166 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió trifosfato de potasio 3 M en agua (0,166 ml, 0,499 mmol). La mezcla se purgó con argón durante 5 min y se añadió Pd(Ph₃P)₄ (19,23 mg, 0,017 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (10 ml). La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas (Tierra de diatomeas ®), lavando el lecho con acetato de etilo (10 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20 % en éter de petróleo) para proporcionar (1-(4-(6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (50 mg, 0,091 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 541,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₃ClF₃N₄O₃, 541,2]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): t_R = 1,71 min.



25 **Parte C:** (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo

30 A una solución en agitación de (1-(4-(6-cloro-2-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (50 mg, 0,092 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió formiato amónico (23,31 mg, 0,370 mmol) seguido de paladio sobre carbono (19,67 mg, 0,018 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 8 h a 101,325 kPa (1 atm) de gas H₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas (Tierra de diatomeas ®), lavando el lecho con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (40 mg, 0,060 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un semisólido de color amarillo. LCMS (ESI) *m/e* 507,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₆H₃₄F₃N₄O₃, 507,3]; Tiempo de retención de LC/MS (método B): t_R = 1,34 min.

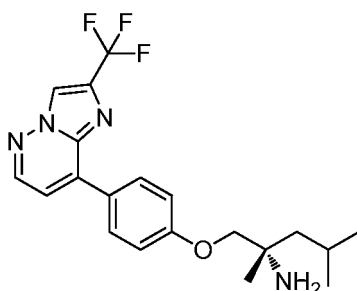


Parte D: (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)fenoxi)pentan-2-amina

- 5 A una solución de (2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)fenoxi)pentan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (35 mg, 0,053 mmol) en MeOH (1 ml) a 0 °C se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,263 ml, 1,050 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y 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 Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep.
- 10 (método A) para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)fenoxi)pentan-2-amina (14,2 mg, 0,034 mmol, 64 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 407,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₁H₂₆F₃N₄O, 407,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t_R* = 1,85 min; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 1,58 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,57 (d, *J* = 0,80 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 8,18-8,21 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 5,20 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 3,92-3,98 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,65-1,70 (m, 1H), 1,55-1,60 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,01-1,02 (m, 6H) ppm.
- 15

Ejemplo 501

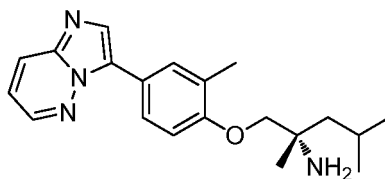
- 20 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)fenoxi)pentan-2-amina



- 25 Preparado de una forma similar a la descrita en el ejemplo 500 para proporcionar (S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-il)fenoxi)pentan-2-amina (23,5 mg, 0,059 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 393,0 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₄F₃N₄O, 393,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t_R* = 1,71 min; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 1,44 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,54-8,59 (m, 2H), 8,30-8,32 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 4,02-4,12 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,00-1,05 (m, 6H) ppm.
- 30

Ejemplo 502

- (S)-1-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



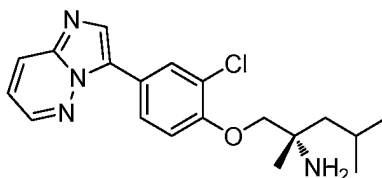
- 35 Preparado de una forma similar a la descrita en el ejemplo 473 para dar (S)-1-(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (3 mg, 8,78 μmol, 10 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) *m/e* 339,3 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₇N₄O, 339,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): *t_R* = 1,36 min; Tiempo de retención de LC/MS (método E): *t_R* = 0,95 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,56-8,57 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,60 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 1,60 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,00 Hz, 1H), 7,26-
- 40

7,30 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 3,98-4,05 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,76-1,93 (m, 2H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,02-1,07 (m, 6H) ppm.

Ejemplo 503

5

(S)-1-(2-cloro-4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina



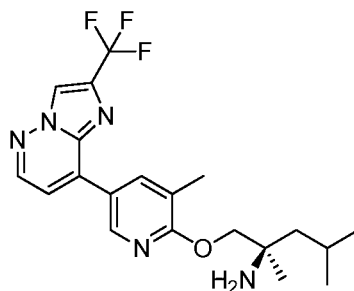
10 Preparado de una forma similar a la descrita en el ejemplo 473 para dar (S)-1-(2-cloro-4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-3-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina (6 mg, 0,016 mmol, 21 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 359,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₉H₂₄ClN₄O, 359,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): $t_R = 2,02$ min; Tiempo de retención de LC/MS (método E): $t_R = 1,42$ min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 8,58-8,59 (m, 1H), 8,28 (d, $J = 2,00$ Hz, 1H), 8,03-8,10 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 8,80$ Hz, 1H), 4,00-4,06 (m, 2H), 1,83-1,91 (m, 1H), 1,71-1,76 (m, 1H), 1,58-1,63 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,00-1,03 (m, 6H) ppm.

15

Ejemplo 504

20

(R)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina

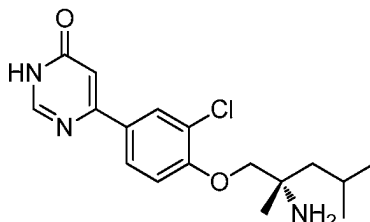


Preparado de una forma similar a la descrita en el ejemplo 500 para proporcionar (R)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina (11 mg, 0,026 mmol, 17 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 408,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₀H₂₅F₃N₅O, 408,2]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): $t_R = 2,51$ min; Tiempo de retención de LC/MS (método E): $t_R = 2,16$ min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄): δ 9,00-9,01 (m, 1H), 8,63 (d, $J = 1,20$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 4,80$ Hz, 1H), 8,39-8,40 (m, 1H), 8,55 (d, $J = 4,80$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,77-1,82 (m, 1H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,02-1,07 (m, 6H) ppm.

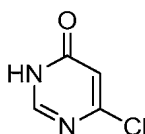
30

Ejemplo 509

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



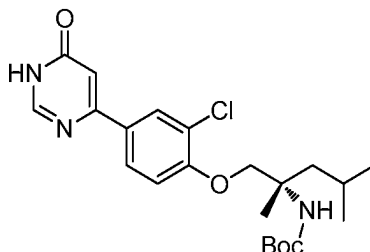
35



Parte A: 6-cloropirimidin-4(3H)-ona

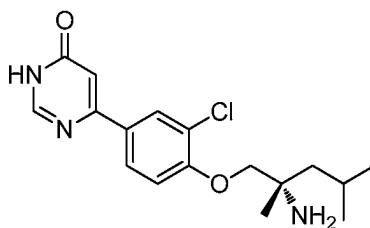
40

Una solución de 4,6-dicloropirimidina (2 g, 13,42 mmol) en una mezcla de HCl 4 N (10,49 ml, 121 mmol)-1,4-dioxano (10 ml)-agua (10 ml) se calentó a 70 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color rosa. Se añadió etanol (25 ml) al sólido y la mezcla se calentó a 50 °C hasta que se disolvió el sólido. La solución de color rosa resultante se dejó durante una noche a temperatura ambiente y la precipitación formada se filtró y se secó al vacío para proporcionar 6-cloropirimidin-4(3H)-ona (1 g, 7,51 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS (ESI) m/e 130,8 [(M+H)⁺, calc. para C₄H₄ClN₂O, 130,9]; Tiempo de retención de LC/MS (Método C): t_R = 0,51 min.



10 **Parte B: (1-(2-cloro-4-(6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo**

Una mezcla de 6-cloropirimidin-4(3H)-ona (25 mg, 0,192 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 260, partes A y B) (90 mg, 0,192 mmol), K₂CO₃ (79 mg, 0,575 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (11,07 mg, 9,58 μmol) en 1,4-dioxano (1 ml)-agua (0,1 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se acidificó con HCl 1,5 N hasta que el pH alcanzó 4. La solución se extrajo con acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar (1-(2-cloro-4-(6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (120 mg, 0,066 mmol, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo que se usó más adelante sin más purificación. LCMS (ESI) m/e 436,2 [(M+H)⁺, calc. para C₂₂H₃₁ClN₃O₄, 436,2]; tiempo de retención de la LC/MS (método E): t_R = 1,13 min.



25 **Parte C: (S)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-4(3H)-ona**

A una solución en agitación de (1-(2-cloro-4-(6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (30 mg, 0,069 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió HCl 1 M en 1,4-dioxano (0,172 ml, 0,688 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 8 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por LC/MS prep. (método C) para proporcionar (S)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-4(3H)-ona (2 mg, 5,42 μmol, 8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (ESI) m/e 336,2 [(M+H)⁺, calc. para C₁₇H₂₃ClN₃O₂, 336,1]; Tiempo de retención de LC/MS (método D): t_R = 1,66 min; Tiempo de retención de LC/MS (método E): t_R = 1,47 min. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄): δ 7,25 (d, J = 0,80 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,40 Hz, 1H), 7,98-8,01 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,40 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 4,17-4,25 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,01-1,07 (m, 6H) ppm.

DATOS BIOLÓGICOS

Métodos

40 **Ensayo de cinasa AAK1**

Los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos de fondo en U. El volumen final del ensayo fue de 30 μl preparados a partir de adiciones de 15 μl de enzima y sustratos (péptido fluoresceinado (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂ y ATP) y compuestos de prueba en tampón de ensayo (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, Tween-20 al 0,01 % y DTT 1,0 mM). Las reacciones fueron iniciadas por la combinación de GST-Xa-hAAK1, expresada en bacterias, con sustratos y compuestos de prueba. Se incubaron las reacciones a temperatura ambiente durante 3 horas y se terminaron añadiendo 60 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 μ M; (5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂, 1,5 μ M; GST-Xa-hAAK1, 3,5 nM; y DMSO, 1,6 %. Se generaron curvas de respuesta a dosis para determinar la concentración necesaria que inhibe el 50 % de actividad cinasa (CI₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO) y se evaluaron a once concentraciones. Los valores de la CI₅₀ se obtuvieron mediante análisis por regresión no lineal. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	CI ₅₀ de AAK1 (nM)
251	310
252	285
253	537
254	22
255	42
256	0,82
257	0,45
258	0,47
259	229
260	0,48
261	0,36
262	1,9
264	79
265	55
266	265
267	362
269	3,4
270	8,4
271	4,1
272	0,8
275	2,2
276	0,9
277	1,8
281	3,4
282	36
283	0,4
284	0,6
286	47
287	0,5
288	0,9
289	58
291	34
292	0,4
293	14
294	120
295	22
296	132
302	5,3
303	0,6
321	162
322	0,4
332	94
333	99
334	15
335	262
336	15
338	35
339	17
340	110
341	212
342	39
345	5,2
346	23
347	964

(continuación)

Ejemplo	CI ₅₀ de AAK1 (nM)
351	0,40
353	0,20
358	385
361	1,7
362	1,0
363	0,40
364	24
365	98
366	60
368	0,30
369	1,7
371	0,20
376	0,8
377	7,4
380	1,0
381	1,5
389	0,3
390	0,5
391	0,5
392	0,7
393	7,3
394	2,0
395	0,7
396	1,6
397	0,7
398	1,0
399	5,9
400	0,3
401	0,6
402	0,5
403	0,5
404	0,7
405	2,0
406	0,3
407	0,8
408	0,5
409	0,7
410	3,6
411	1,1
412	6,4
413	765
414	47
415	3,1
416	94
417	3,6
418	29
419	1138
420	1,1
421	0,5
423	862
424	1,2
425	1,4
426	7,2
427	1738
428	13
429	36
430	67
448	399
449	352

(continuación)

Ejemplo	Cl ₅₀ de AAK1 (nM)
452	11
453	0,4
455	391
456	1,0
457	160
459	1271
460	0,6
461	2,9
463	184
464	495
466	64
467	0,4
468	54
470	138
471	6,3
472	0,5
473	112
475	15
476	125
477	50
478	11
481	52
482	1,4
483	2,7
485	4,5
486	1370
488	4,0
489	278
490	37
492	1,8
493	15
494	222
495	66
496	297
497	11
498	0,5
499	1,2
500	30
501	69
502	144
503	62
504	606
509	6,1

Ratones nuligénicos para AAK1

5 Se prepararon ratones homocigóticos (-/-) para la alteración del gen de AAK1 mediante dos métodos; atrapamiento de genes y recombinación homóloga.

10 El atrapamiento de genes es un método de mutagénesis de inserción aleatoria que usa un fragmento de ADN que codifica un gen indicador o marcador seleccionable como un mutágeno. Los vectores de trampa génica se han diseñado para integrarse en intrones o genes de una manera que permita que la maquinaria de corte y empalme celular corte y empalme exones codificados por vector en ARNm celulares. Habitualmente, los vectores de trampa génica contienen secuencias marcadoras seleccionables que están precedidas por secuencias aceptoras de corte y empalme fuertes y no están precedidas por un promotor. Por tanto, cuando dichos vectores se integran en un gen, la maquinaria de corte y empalme celular corta y empalma exones del gen atrapado en el extremo 5' de la secuencia marcadora seleccionable. Normalmente, dichos genes marcadores seleccionables solo pueden expresarse si el

15 vector que codifica el gen se ha integrado en un intrón. Los acontecimientos de trampa génica resultantes se identifican posteriormente seleccionando las células que pueden sobrevivir al cultivo selectivo.

Las células madre embrionarias (células Lex-1 de la cepa murina derivada A129) se mutaron mediante un proceso

que implicaba la inserción de al menos una parte de una secuencia de vector modificada por ingeniería genética en el gen de interés, las células madre embrionarias mutadas se microinyectaron en blastocistos que posteriormente se introdujeron en huéspedes hembra pseudopreñadas y se llevaron a término usando 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 descendencia capaz de transmitir la línea germinal de un alelo que contiene la mutación modificada por ingeniería genética en el gen de interés.

También se prepararon ratones con el gen de AAK1 alterado mediante recombinación homóloga. En este caso, el segundo exón codificante del gen de AAK1 murino (véase el número de referencia de GenBank NM_177762) se eliminó mediante métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos n.º 5.487.992, 5.627.059 y 5.789.215.

Los ratones homocigóticos (-/-) para la alteración del gen de AAK1 se estudiaron junto con ratones heterocigóticos (+/-) para la alteración del gen de AAK1 y los compañeros de camada de tipo silvestre (+/+). Durante este análisis, los ratones fueron sometidos a un examen médico usando un conjunto integrado de procedimientos de diagnóstico médico diseñado para evaluar la función de los principales sistemas de órganos en un sujeto mamífero. Se estudiaron ratones nuligénicos homocigóticos (-/-) junto con sus compañeros de camada heterocigóticos (+/-) y de tipo silvestre (+/+). La alteración del gen de AAK1 se confirmó mediante análisis de 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 cerclaje; árbol aórtico; próstata; y glándula mamaria (virgen de 5 semanas, virgen madura, 12 DPC, 3 días después del parto (lactancia), 3 días después del destete (involución temprana) y 7 días después del destete (involución tardía)).

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

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

Será evidente para un experto en la materia que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y que puede realizarse de otras maneras específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren a todos los efectos ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bristol-Myers Squibb Company

<120> INHIBIDORES DE BIARIL CINASA

<130> 12626-WO-PCT

<150> Indio 3169/DEL/15

<151> 01/10/2015

<160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

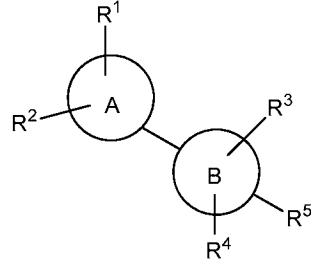
<210> 1

<211> 18

<212> PRT

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

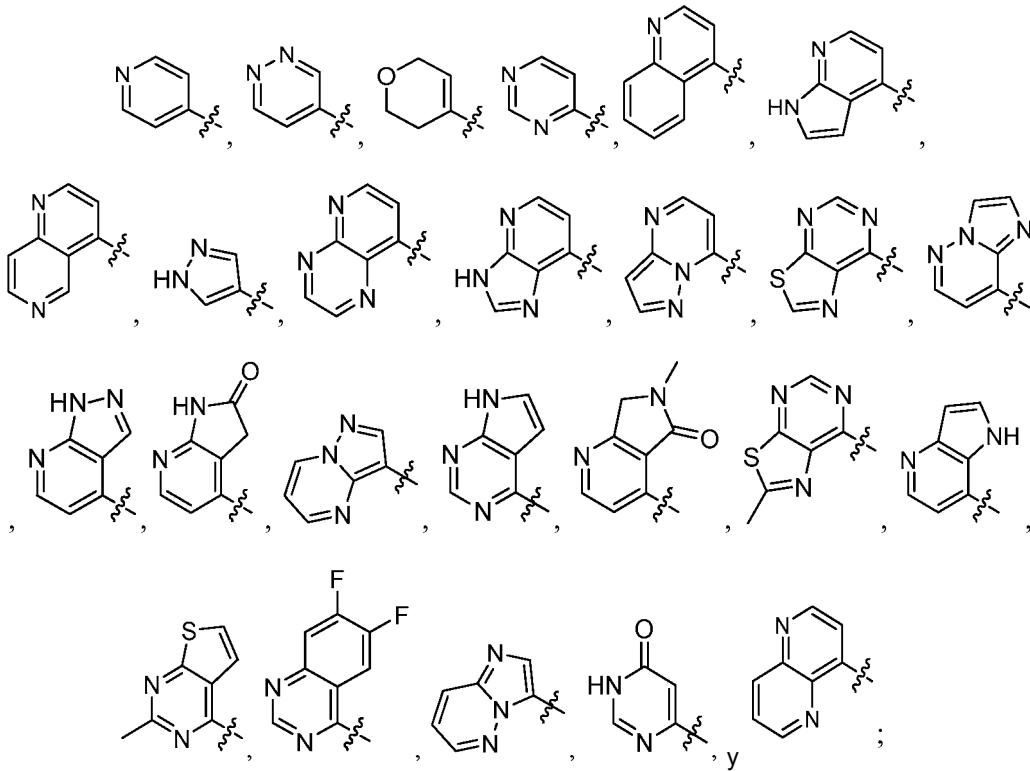


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A se selecciona entre

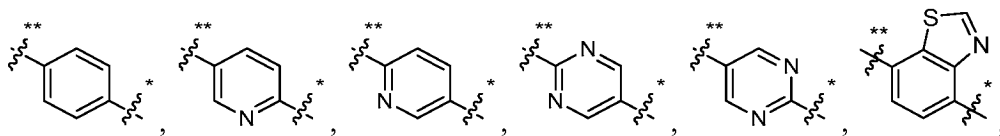
10



15

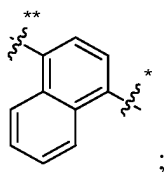
en donde "wavy" representa el punto de unión a B;
B se selecciona entre

20

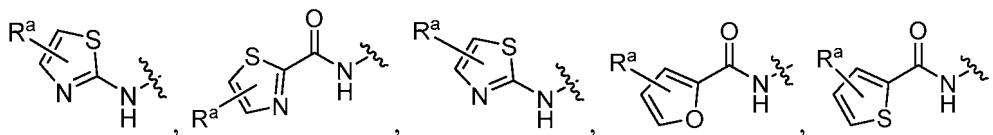


25

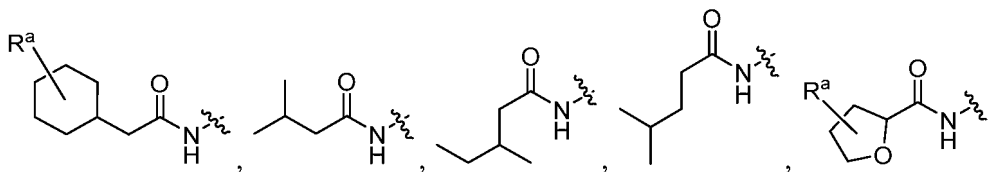
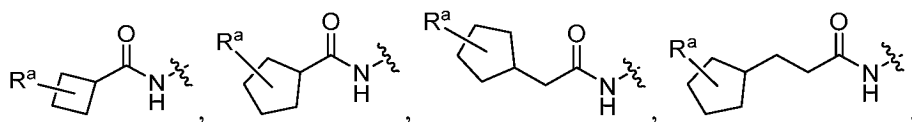
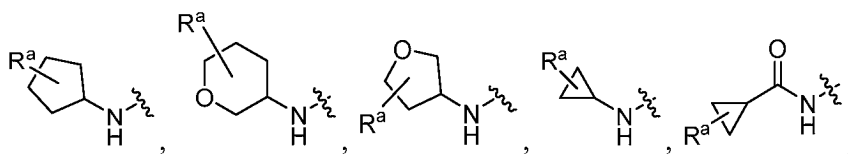
y



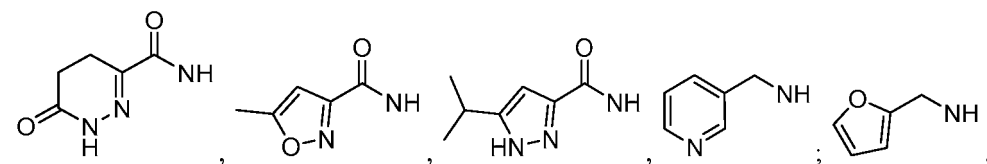
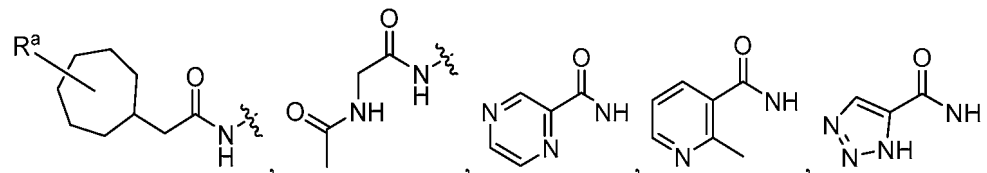
5 en donde "*" indica el punto de unión a R⁵ y "*" indica el punto de unión al anillo A;
R¹ se selecciona entre hidrógeno, amino, -CO₂H, ciclopropilo, difluorometilo, etilo, halo, hidroximetilo, metoxi, metoximetilo, metilo, -NHC(O)CH₃, -NHCO₂CH₃, trifluorometoxi, trifluorometilo,



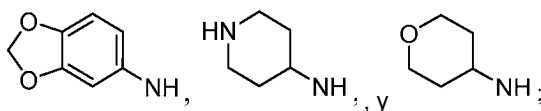
10



15

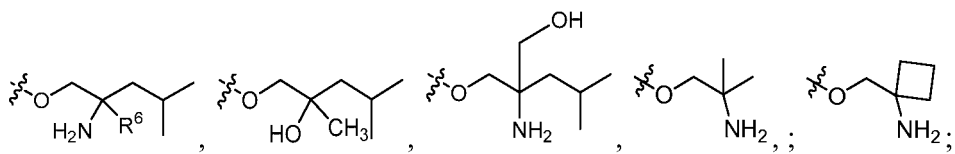


20

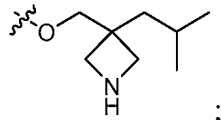


25

en donde R^a se selecciona entre hidrógeno, halo y metilo;
R² se selecciona entre hidrógeno, ciano, -CH₂OH, halo y metilo;
R³ se selecciona entre hidrógeno, ciano, ciclopropilo, difluorometilo, fluorometilo, halo, hidroximetilo, metoxi, metilo, metilsulfonilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, -CH₂N(CH₃)₂ y un anillo aromático de cinco miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre;
R⁴ se selecciona entre hidrógeno, halo y metilo;
R⁵ se selecciona de



y

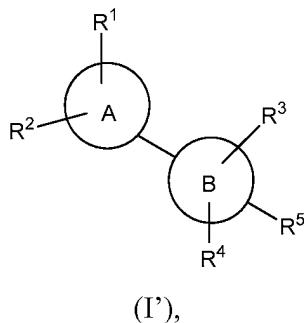


5

y

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, etilo, fluorometilo, difluorometilo, metilo y trifluorometilo;

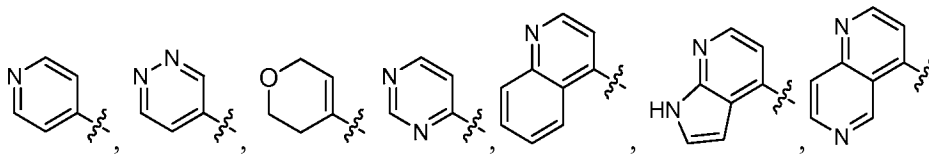
10 con la condición de que no sea un compuesto de fórmula (I')



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

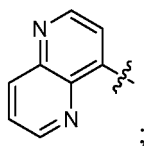
15

A se selecciona entre



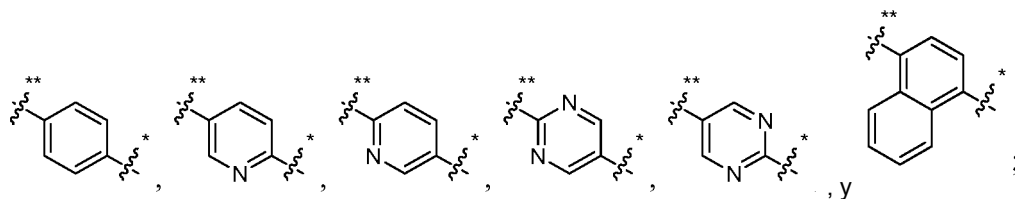
20

, y



25

en donde "wavy" designa el punto de unión a B;
B se selecciona entre



30

donde "*" indica el punto de unión a R5 y "*" indica el punto de unión al anillo A;
R¹ se selecciona entre hidrógeno, amino, -CO₂H, difluorometilo, etilo, halo, hidroximetilo, metoxi, metilo, -NHC(O)CH₃, -NHCO₂CH₃, trifluorometoxi y trifluorometilo;

- (S)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina;
(S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
(S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
(S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tiazol-2-carboxamida;
5 (S)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-amina;
(S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)tiazol-2-carboxamida;
(S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-cianofenil)piridin-2-il)tiazol-2-carboxamida;
(S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
(R)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina;
10 (R)-1-((3-cloro-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(R)-1-((5-(2-ciclopropilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-3-metilpiridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-2,4-dimetil-1-((7-(2-metilpiridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-amina;
(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)benzo[*d*]tiazol-7-il)piridin-2-il)carbamato de (S)-metilo;
(S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metiltiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;
15 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metiltiazolo[5,4-*d*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
(S)-1-((3-cloro-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-2,4-dimetil-1-((3-metil-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-2-il)oxi)pentan-2-amina;
(S)-1-((2-(fluorometil)-6-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina
2-amino-2-(((2',4-bis(difluorometil)-[2,4'-bipiridin]-5-il)oxi)metil)-4-metilpentan-1-ol;
20 (S)-1-(4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-(2-cloro-4-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-(4-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-(2-cloro-4-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzonitrilo;
25 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzonitrilo;
(S)-1-(2-fluoro-4-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina
2,4-dimetil-1-(4-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;
(S)-1-(4-(1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
30 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)benzonitrilo;
(S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(2-metil-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)fenoxi)pentan-2-amina;
(S)-1-(4-(2-(metoximetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-(4-(2-(metoximetil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-7-il)-2-metilfenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-il)benzonitrilo;
35 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-(3*H*)-ona
2-metil-1-((2-metil-6-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-3-il)oxi)propan-2-amina;
(S)-1-((2-(difluorometil)-6-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-(2-cloro-4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina
(S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(pirazolo[1,5-*a*]piridin-3-il)fenoxi)pentan-2-amina
40 4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-*N*-(3-fluorociclopentil)piridin-2-amina;
(S)-1-(2-fluoro-4-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-(2-cloro-4-(2-(trifluorometil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina
4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)piridin-2-amina
4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)piridin-2-amina
45 4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)piridin-2-amina;
(S)-2,4-dimetil-1-((7-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzo[*d*]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-amina;
(S)-2,4-dimetil-1-((7-(2-metilpirimidin-4-il)benzo[*d*]tiazol-4-il)oxi)pentan-2-amina
4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-amina
4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-2-amina
50 1-(((3-metil-5-(2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)ciclobutanamina;
(S)-1-(2-(difluorometil)-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-1-(2-(fluorometil)-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-2,4-dimetil-1-(5-metil-2-(piridin-4-il)tiazol-4-il)oxi)pentan-2-amina
6-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)pirimidin-4-amina;
55 (S)-1-(2-cloro-4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)benzonitrilo;
(S)-1-(4-(7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)benzonitrilo;
(S)-1-(2-fluoro-4-(7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
60 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(7-metil-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;
(S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)tiazol-2-amina;
(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-*N*-ciclopropilpirimidin-2-amina;
(S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)tiazol-2-amina;
(S)-*N*-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
65 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-*N*-ciclopropilpirimidin-2-amina;
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2-((4-metiltiazol-2-il)amino)pirimidin-4-il)benzonitrilo;

- (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)pirimidin-2-il)-4-metiliazol-2-(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida;
- (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)ciclobutanocarboxamida
- 5 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)ciclopentanocarboxamida
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-2-ciclopentilacetamida;
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-3-ciclopentilpropanamida;
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-2-ciclohexilacetamida
N-(4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tetrahidrofuran-2-carboxamida;
- 10 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-2-cicloheptilacetamida
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)furan-2-carboxamida
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-5-bromofuran-2-carboxamida;
(S)-2-acetamido-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamida;
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)tiofen-2-carboxamida;
- 15 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-2-metilnicotinamida;
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamida
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-carboxamida
- 20 (S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-5-metilisoxazol-3-carboxamida
(S)-N-(4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-5-isopropil-1*H*-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;
- 25 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(6-metil-5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-4-il)benzonitrilo;
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(5-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-4-il)benzonitrilo;
(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
- 30 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-6-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)-6-etil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
(S)-1-(2-fluoro-4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-il)benzonitrilo;
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-il)benzonitrilo;
- 35 (S)-1-(4-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
(S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(1-metil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-7-il)fenoxi)pentan-2-amina;
(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
- 40 (S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)-6-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona;
(S)-4-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-metilfenil)-6-metil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona
6-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina
6-(6-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-cloropiridin-3-il)-*N*-(tetrahidrofuran-3-il)pirimidin-4-amina;
(S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina;
- 45 (S)-1-((2-(difluorometil)-6-(2-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)piridin-3-il)oxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-2-fluorofenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-amina;
(S)-1-(2-cloro-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-amina;
(S)-1-(2-cloro-4-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
- 50 (S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
(S)-1-(2-fluoro-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-*N*-(7-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-fluorofenil)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)acetamida;
(S)-2-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-5-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)benzonitrilo;
(S)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(2-(piperidin-4-ilamino)piridin-4-il)benzonitrilo;
- 55 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;
(S)-2-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-5-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)piridin-4-il)benzonitrilo;
(S)-4-(4-(2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-*N*-(piperidin-4-il)piridin-2-amina;
(S)-1-(4-(6,7-difluoroquinazolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)-2,4-dimetilpentan-2-amina;
(S)-2,4-dimetil-1-(2-metil-4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)fenoxi)pentan-2-amina;
- 60 (S)-2,4-dimetil-1-(4-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-3-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina
4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentiloxi)-3-(trifluorometil)fenil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)piridin-2-amina
4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)piridin-2-amina
4-(4-(((S)-2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-(trifluorometil)fenil)-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-3-il)piridin-2-amina;
- 65 (S)-3-(5-(2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-6-carbonitrilo;
(S)-2,4-dimetil-1-(4-(2-metilieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2-(trifluorometil)fenoxi)pentan-2-amina;
(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-((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;
 (S)-2,4-dimetil-1-((2-metil-6-(pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)piridin-3-il)oxi)pentan-2-amina;
 5 (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;
 (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-dimetilpentil)oxi)-5-(6-cloro-2-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)benzonitrilo;
 10 (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;
 (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;
 15 (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;
 (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 y
 20 (S)-6-(4-((2-amino-2,4-dimetilpentil)oxi)-3-clorofenil)pirimidin-4(3*H*)-ona; o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. 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.

7. 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 entre enfermedad de Alzheimer, trastorno bipolar, dolor, enfermedad de Parkinson y esquizofrenia.

8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 7 en donde el dolor es dolor neuropático.

9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 en donde el dolor neuropático es fibromialgia o neuropatía periférica.

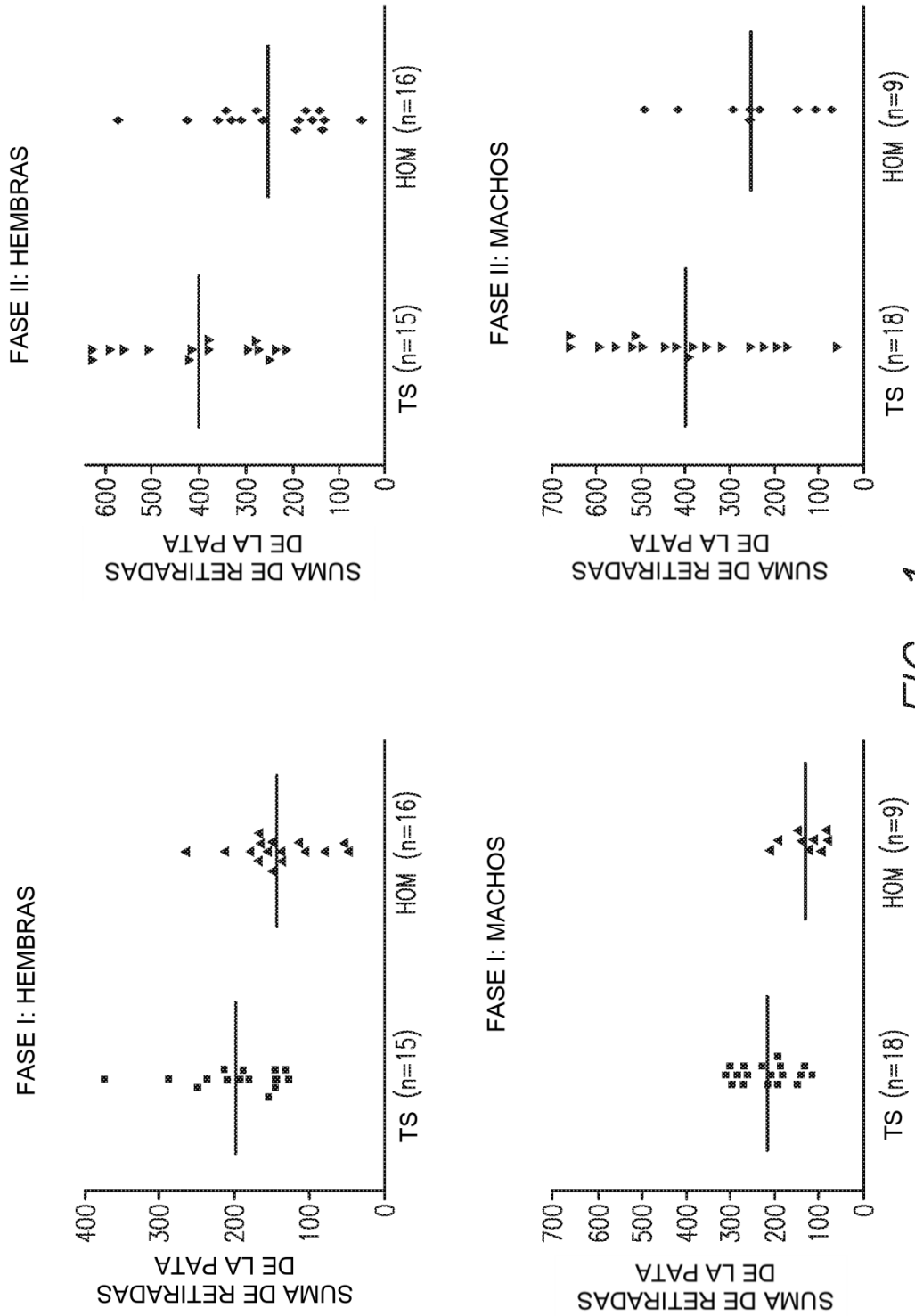


FIG. 1