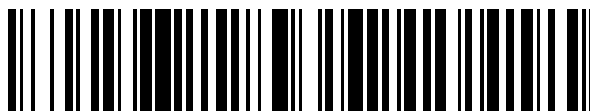


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 673**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 263/58	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	C07D 491/107	(2006.01)
C07D 233/88	(2006.01)	C07D 493/04	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 495/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 498/08	(2006.01)
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 513/04	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61K 31/444	(2006.01)
C07D 239/42	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014** **E 17190132 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019** **EP 3299367**

54 Título: **Compuestos de biarilamida como inhibidores de cinasas**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361783558 P

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

18.08.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**AVERSA, ROBERT JOHN;
BARSANTI, PAUL ANDREW;
BURGER, MATTHEW;
DILLON, MICHAEL PATRICK;
DIPESA, ALAN;
HU, CHENG;
LOU, YAN;
NISHIGUCHI, GISELE;
PAN, YUE;
POLYAKOV, VALERY;
RAMURTHY, SAVITHRI;
RICO, ALICE;
SETTI, LINA;
SMITH, AARON;
SUBRAMANIAN, SHARADHA;
TAFT, BENJAMIN;
TANNER, HUW;
WAN, LIFENG y
YUSUFF, NAEEM**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 779 673 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

Compuestos de biarilamida como inhibidores de cinasas

5 Campo de la invención

La invención proporciona compuestos que inhiben cinasas Raf y son, por consiguiente, útiles para tratar ciertos trastornos asociados con una actividad excesiva de cinasas Raf, que incluyen trastornos de la proliferación celular tales como cánceres. La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos de uso de estos compuestos para tratar afecciones que incluyen el cáncer.

10 Antecedentes

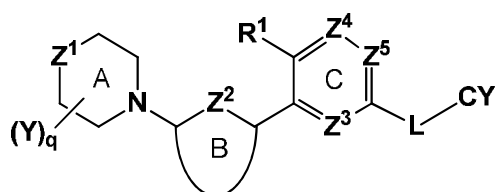
Las proteína·cinasas participan en cascadas de señalización muy complejas que regulan la mayoría de las funciones celulares, que incluyen la proliferación y supervivencia celular. Estas vías de señalización se han estudiado exhaustivamente, en particular en el contexto de trastornos causados por una función celular desregulada, tales como el cáncer. La cascada de proteína·cinasas activadas por mitógenos (MAPK) se ha estudiado en profundidad, por ejemplo, y se han explotado cinasas de esta vía (p. ej., RAS, RAF, MEK y ERK) como sitios diana para el descubrimiento de fármacos. La B-Raf mutada está presente en una fracción significativa de neoplasias malignas (más del 30% de todos los tumores y el 40% de los melanomas), y se han descrito varias moléculas con potencial terapéutico que inhiben una mutante de B-Raf frecuente (V600E, una mutación activante presente en muchos cánceres, particularmente en el melanoma maligno cutáneo, cáncer de tiroides, cáncer colorrectal y cáncer de ovarios) que incluyen GDC-0879, PLX4032 y PLX4720, mientras que otros inhibidores que actúan sobre C-Raf o B-Raf (o ambas) incluyen sorafenib, XL281 RAF265 y BAY43-9006. Estos ejemplos demuestran que los compuestos que inhiben B-Raf o C-Raf son útiles para tratar diversos cánceres.

La cascada de señalización de MAPK incluye las cinasas RAS, Raf, MEK y ERK, cada una de las cuales es, de hecho, un grupo de proteínas relacionadas. Debido a que funcionan de forma colectiva como una cascada de transducción de señales, el número de cinasas distintas y sus diferentes especificidades hacia sustratos crean una vía muy ramificada y compleja. Roskoski, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 399, 313-17 (2010). Raf, por ejemplo, consiste en monómeros a los que se hace referencia como A-Raf, B-Raf y C-Raf (denominado también Raf-1), cada uno de los cuales funciona principalmente como un dímero. El complejo RAF incluye heterodímeros así como homodímeros de estas tres especies, ascendiendo el número total de especies diméricas en el grupo Raf a seis, y cada una de ellas tiene varios sitios en los que la fosforilación en serina, treonina o tirosina puede provocar bien activación o bien inhibición. Matallanas, *et al.*, *Genes and Cancer* 2:232 (2011, publicado en línea el 10 de mayo de 2011). Debido a la complejidad de la vía y su regulación, se ha señalado que los inhibidores de B-Raf pueden provocar la activación paradójica de la vía, al parecer, debido a efectos conformacionales sobre el dominio cinásico de Raf que afectan a la dimerización, localización membranaria e interacción con RAS-GTP. Hatzivassiliou, *et al.*, *Nature*, vol. 464, 431-36 (18 de marzo de 2010). En particular, los inhibidores competitivos con ATP pueden presentar efectos opuestos sobre la vía de señalización, ya sea como inhibidores o activadores, dependiendo del contexto celular. Como consecuencia, los inhibidores de B-Raf eficaces contra tumores que tienen la mutación activante de B-Raf V600E puede que no sean tan eficaces como cabía esperar en tumores con mutaciones de KRas o sin mutaciones de B-Raf. Id.

45 Sumario de la invención

La presente invención proporciona inhibidores novedosos de cinasas Raf, que incluyen A-Raf, B-Raf y/o C-Raf, y el uso de estos compuestos para tratar trastornos asociados con unos niveles excesivos o no deseados de actividad de Raf, tales como ciertos cánceres. Los compuestos de la invención minimizan efectos no deseados de activación de la vía, y, por tanto, pueden ser más eficaces y más previsibles *in vivo* que los inhibidores de B-Raf que provocan la activación paradójica de la vía incluso cuando tienen una potencia *in vitro* similar. Los compuestos de la invención se unen en un modo de DFG inactivo, lo que los convierte en inhibidores de tipo 2, los cuales se afirma que tienen una tendencia menor a inducir la activación paradójica. También son bastante diferentes en su estructura a inhibidores de tipo 2 conocidos como sorafenib y RAF265. *J. Med. Chem.* **2012**, vol. 55, 3452-78. Así pues, los compuestos son adecuados para el tratamiento de tumores con mutaciones de KRas y sin mutaciones en BRaf, así como tumores con la mutación V600E de B-Raf.

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



(I)

tal como se describen adicionalmente en la presente, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de cinasas Raf tal como se muestran los datos de la presente, y, por consiguiente, son útiles para tratar afecciones tales como el melanoma, cáncer de mama, sarcoma, tumores digestivos tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovarios, sarcoma, tumores digestivos tales como tumores del estroma gastrointestinal, y otras neoplasias malignas asociadas con una actividad excesiva de la vía de Raf, particularmente en cánceres iniciados por mutaciones de Ras. Además, los compuestos de la invención presentan unos niveles bajos de activación paradójica de la vía de Raf.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) mezclado con al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, mezclado opcionalmente con dos o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, la invención incluye combinaciones de un compuesto de Fórmula (I) con un agente coterapéutico, que incluyen opcionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y métodos de tratamiento utilizando un compuesto de Fórmula (I) en combinación con un agente coterapéutico. Los agentes coterapéuticos adecuados para su uso en la invención incluyen, por ejemplo, quimioterápicos oncológicos que incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de PI3K, otros inhibidores de la vía de Raf, paclitaxel, docetaxel, temozolomida, antineoplásicos derivados del platino, doxorubicinas, vinblastinas, ciclofosfamida, topotecán, gemcitabina, ifosfamida, etopósido, irinotecán y similares.

En otro aspecto, la invención proporciona compuestos para su uso en un método para tratar una afección caracterizada por unos niveles excesivos o no deseados de actividad de Raf, especialmente B-Raf y/o C-Raf, que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o cualquier subgénero de esta tal como se describen en la presente, o una composición farmacéutica que comprende tal compuesto. El sujeto puede ser un mamífero y es preferentemente un ser humano. Las afecciones que se pueden tratar con los compuestos y métodos descritos en la presente incluyen diversas formas de cáncer, tales como tumores sólidos, melanoma, cáncer de mama, carcinoma broncopulmonar (p. ej., carcinomas broncopulmonares no microcíticos), sarcoma, tumores digestivos tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer pancreático. La invención incluye, por tanto, compuestos de Fórmula (I) y los subgéneros de esta que se dan a conocer en la presente, que incluyen cada especie que se da a conocer en la presente, para su uso en terapia, particularmente para su uso para tratar cánceres tales como el melanoma, cáncer de mama, carcinoma broncopulmonar, cáncer hepático, sarcoma, tumores digestivos tales como tumores del estroma gastrointestinal, sarcoma, tumores digestivos tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer pancreático. La invención también incluye el uso de tales compuestos para la fabricación de un medicamento para tratar estas afecciones.

La invención incluye compuestos de Fórmula (I) y los subgéneros de la Fórmula (I) descritos en la presente, y todos los estereoisómeros (que incluyen los diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y versiones enriquecidas isotópicamente de estos (que incluyen sustituciones con deuterio), así como las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. En particular, en los casos en que un anillo heteroarilo que contiene N como átomo anular está sustituido opcionalmente con hidroxilo, p. ej., un anillo de 2-hidroxipiridina, se incluyen los tautómeros en los que el hidroxilo está representado como un carbonilo (p. ej., 2-piridona). Los compuestos de la presente invención también comprenden polimorfos de compuestos de fórmula I (o subfórmulas de esta) y sales de estos.

Descripción detallada

Las siguientes definiciones se aplican a menos que se proporcionen otras expresamente.

Tal como se utiliza en la presente, el término «halógeno» (o halo) se refiere a flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor o cloro. Los grupos y restos sustituidos con halógeno tales como alquilo sustituido con halógeno (haloalquilo) pueden estar mono-, poli- o perhalogenados.

Tal como se utiliza en la presente, el término «heteroátomos» se refiere a átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), en particular nitrógeno u oxígeno, a menos que se proporcione lo contrario.

Tal como se utiliza en la presente, el término «alquilo» se refiere a un resto hidrocarbonado ramificado o no ramificado totalmente saturado que tiene hasta 20 átomos de carbono. A menos que se proporcione lo contrario, alquilo se refiere a restos hidrocarbonados que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Normalmente, los grupos alquilo tienen 1-6 átomos de carbono. «Alquilo inferior» se refiere a grupos alquilo que tienen 1-4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo y similares.

Un alquilo sustituido es un grupo alquilo que contiene uno o más sustituyentes en lugar de hidrógeno, tales como uno, dos o tres sustituyentes, o 1-4 sustituyentes, hasta el número de hidrógenos presentes en el grupo alquilo no sustituido. Los sustituyentes adecuados para grupos alquilo, a no ser que se especifique lo contrario, se pueden seleccionar de grupos halógenos, CN, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido,

- heterocicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, amino, (alquil C₁₋₄) amino, di(alquil C₁₋₄) amino, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, COOH, COO(alquilo C₁₋₄), -O(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NHC(=O)alquilo C₁₋₄ y -NHC(=O)Oalquilo C₁₋₄; donde los sustituyentes para el alcoxi C₁₋₄ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₆ y fenilo sustituido son hasta tres grupos seleccionados de halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, hidroxilo y CN. Los sustituyentes preferidos para grupos alquilo incluyen grupos halógenos, CN, oxo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, amino, (alquil C₁₋₄) amino, di(alquil C₁₋₄) amino, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, COOH, -COO(alquilo C₁₋₄), -O(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NHC(=O)alquilo C₁₋₄ y -NHC(=O)Oalquilo C₁₋₄.
- 5
- 10 Tal como se utiliza en la presente, el término «alquileo» se refiere a un grupo alquilo divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y dos valencias disponibles para unirse a otros elementos. A menos que se proporcione lo contrario, alquileo se refiere a restos que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, *n*-propileno, isopropileno, *n*-butileno, *sec*-butileno, isobutileno, *tert*-butileno, *n*-pentileno, isopentileno, neopentileno, *n*-hexileno, 3-metilhexileno, 2,2-dimetilpentileno, 2,3-dimetilpentileno, *n*-heptileno, *n*-octileno, *n*-nonileno, *n*-decileno y similares. Un alquileo sustituido es un grupo alquileo que contiene uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes; a menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes adecuados y preferidos se seleccionan de los sustituyentes descritos como adecuados y preferidos para los grupos alquilo.
- 15
- 20 Tal como se utiliza en la presente, el término «haloalquilo» se refiere a un alquilo tal como se ha definido en la presente, que está sustituido con uno o más grupos halo tal como se definen en la presente. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo o polihaloalquilo que incluye perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del grupo alquilo. En los grupos alquilo o cicloalquilo se prefieren cloro y fluoro; en los grupos arilo o heteroarilo se suelen preferir fluoro, cloro y bromo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más átomos halo idénticos, o una combinación de grupos halo diferentes dentro del alquilo. Normalmente, el polihaloalquilo contiene hasta 12 o 10 u 8 o 6 o 4 o 3 o 2 grupos halo. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos halo, p. ej., trifluorometilo.
- 25
- 30 Tal como se utiliza en la presente, el término «alcoxi» se refiere a alquil-O-, donde el alquilo se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares. Normalmente, los grupos alcoxi tienen 1-10, o 1-6 carbonos, más habitualmente 1-4 átomos de carbono.
- 35
- 40 Un «alcoxi sustituido» es un grupo alcoxi que contiene uno o más, tales como uno, dos o tres, sustituyentes en la porción alquilo del alcoxi. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes adecuados y preferidos se seleccionan de los sustituyentes enumerados anteriormente para los grupos alquilo, con la excepción de que hidroxilo y amino normalmente no están presentes en el carbono que está unido directamente al oxígeno del grupo "alquil-O" sustituido.
- 45
- De forma similar, cada parte alquilo de otros grupos como «alquilaminocarbonilo», «alcoxialquilo», «alcoxycarbonilo», «alcoxi-carbonilalquilo», «alquilsulfonilo», «alquilsulfoxilo», «alquilamino», «haloalquilo» tendrá el mismo significado que se ha descrito en la definición mencionada anteriormente de «alquilo». Cuando se utiliza de este modo, a menos que se indique lo contrario, el grupo alquilo suele ser un alquilo de 1-4 carbonos y no está sustituido adicionalmente por grupos que no sean el componente nombrado. Cuando los grupos alquilo de este tipo están sustituidos, los sustituyentes adecuados se seleccionan de los sustituyentes adecuados o preferidos nombrados anteriormente para los grupos alquilo a menos que se especifique lo contrario.
- 50
- Tal como se utiliza en la presente, el término «haloalcoxi» se refiere a haloalquil-O-, donde el haloalquilo se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, 2-cloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxi y similares. Normalmente, los grupos haloalquilo tienen 1-4 átomos de carbono.
- 55
- Tal como se utiliza en la presente, el término «cicloalquilo» se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o espirocíclicos, no aromáticos, saturados o insaturados de 3-12 átomos de carbono: el grupo cicloalquilo puede estar insaturado, y puede estar fusionado con otro anillo que puede estar saturado, insaturado o ser aromático, siempre que el átomo anular del grupo cicloalquilo que está conectado a la fórmula molecular de interés no sea un átomo anular aromático. A menos que se proporcione lo contrario, cicloalquilo se refiere a grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen entre 3 y 9 átomos de carbono anulares o entre 3 y 7 átomos de carbono anulares. Preferentemente, los grupos cicloalquilo son anillos monocíclicos saturados que tienen 3-7 átomos anulares a menos que se especifique lo contrario.
- 60
- Un cicloalquilo sustituido es un grupo cicloalquilo sustituido con uno o dos o tres o más de tres sustituyentes, hasta el número de hidrógenos del grupo no sustituido. Normalmente, un cicloalquilo sustituido tendrá 1-4 o 1-2 sustituyentes. Los sustituyentes adecuados, a menos que se especifique lo contrario, se seleccionan independientemente del grupo constituido por halógeno, hidroxilo, tior, ciano, nitro, oxo, alquil-C₁₋₄imino, alcoxi-C₁₋₄imino, hidroxiimino, alquilo-C₁₋₄,
- 65

alqueno-C₂₋₄, alquino-C₂₋₄, alcoxi-C₁₋₄, tioalquilo-C₁₋₄, alqueno-C₂₋₄, alquinox-C₂₋₄, alquil-C₁₋₄carbonilo, carboxi, alcoxi-C₁₋₄carbonilo, amino, alquil-C₁₋₄amino, di-alquil-C₁₋₄amino, alquil-C₁₋₄aminocarbonilo, di-alquil-C₁₋₄aminocarbonilo, alquil-C₁₋₄carbonilamino, alquil-C₁₋₄carbonil(alquil-C₁₋₄)amino, alquil-C₁₋₄sulfonilo, alquil-C₁₋₄sulfamoilo y alquil-C₁₋₄aminosulfonilo, donde cada uno de los grupos hidrocarbonados mencionados anteriormente (p. ej., residuos alquilo, 5 alqueno, alquino, alcoxi) puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente, en cada aparición, de la lista de sustituyentes para grupos "alquilo" de la presente. Los sustituyentes preferidos incluyen alquilo C₁₋₄ y los grupos sustituyentes enumerados anteriormente como sustituyentes preferidos para los grupos alquilo.

10 Los grupos hidrocarbonados monocíclicos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, y similares. Los grupos hidrocarbonados bicíclicos a modo de ejemplo incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Los grupos hidrocarbonados tricíclicos a modo de ejemplo incluyen adamantilo y similares.

15 De forma similar, cada parte cicloalquilo de otros grupos como «cicloalquiloxi», «cicloalcoxialquilo», «cicloalcoxicarbonilo», «cicloalcoxi-carbonilalquilo», «cicloalquilsulfonilo», «halocicloalquilo» tendrá el mismo significado que se ha descrito en la definición mencionada anteriormente de «cicloalquilo». Cuando se utiliza en estos términos, el cicloalquilo es normalmente un anillo de 3-7 carbonos monocíclico, que no está sustituido o está sustituido con 1-2 grupos. Cuando está sustituido 20 opcionalmente, los sustituyentes se seleccionan normalmente de alquilo C₁₋₄ y los expuestos anteriormente como sustituyentes adecuados o preferidos para los grupos alquilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término «arilo» se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático que tiene 6-14 25 átomos de carbono en la porción anular. Normalmente, arilo es arilo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 6-14 átomos de carbono, a menudo 6-10 átomos de carbono, p. ej., fenilo o naftilo. Además, el término «arilo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un único anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están fusionados. Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, naftilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, siempre que el tetrahidronaftilo esté conectado a la fórmula que se está describiendo a través de un carbono del anillo aromático del grupo tetrahidronaftilo.

30 Un arilo sustituido es un grupo arilo sustituido con 1-5 (tal como uno o dos o tres) sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, tiol, ciano, nitro, alquilo-C₁₋₄, alqueno-C₂₋₄, alquino-C₂₋₄, alcoxi-C₁₋₄, tioalquilo-C₁₋₄, alqueno-C₂₋₄, alquinox-C₂₋₄, halógeno, alquil-C₁₋₄carbonilo, carboxi, alcoxi-C₁₋₄carbonilo, amino, alquil-C₁₋₄amino, di-alquil-C₁₋₄amino, alquil-C₁₋₄aminocarbonilo, di-alquil-C₁₋₄aminocarbonilo, alquil-C₁₋₄carbonilamino, alquil-C₁₋₄carbonil(alquil-C₁₋₄)amino, alquil-C₁₋₄sulfonilo, sulfamoilo, alquil-C₁₋₄sulfamoilo y alquil-C₁₋₄aminosulfonilo donde 35 cada uno de los grupos hidrocarbonados mencionados anteriormente (p. ej., residuos alquilo, alqueno, alquino, alquilol, alcoxi) puede estar sustituido adicionalmente por uno o más grupos seleccionados independientemente, en cada aparición, de los grupos enumerados anteriormente como sustituyentes adecuados para grupos alquilo. Los sustituyentes preferidos para un grupo arilo sustituido son grupos alquilo C₁₋₄, halógeno, CN, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁₋₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido, amino, (alquil C₁₋₄)amino, di(alquil C₁₋₄)amino, alquiltio C₁₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, COOH, COO(alquilo C₁₋₄), -O(C=O)-alquilo C₁₋₄, -NHC(=O)alquilo C₁₋₄ y -NHC(=O)Oalquilo C₁₋₄; donde los sustituyentes para el alcoxi C₁₋₄ sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₆ y alquilo sustituido son hasta tres grupos seleccionados de 40 halo, oxo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, amino, hidroxilo y CN.

45 De forma similar, cada parte arilo de otros grupos como «ariloxi», «ariloxialquilo», «ariloxicarbonilo», «ariloxi-carbonilalquilo» tendrán el mismo significado que se ha descrito en la definición mencionada anteriormente de «arilo».

50 Tal como se utiliza en la presente, el término «heterociclilo» o «heterocicloalquilo» se refiere a un radical heterocíclico que está saturado o parcialmente insaturado pero que no es aromático, y puede ser un anillo monocíclico o policíclico, que incluye un sistema anular bicíclico, tricíclico o espirocíclico; y tiene de 3 a 14, más habitualmente de 4 a 10, y con la mayor preferencia de 5 a 7 átomos anulares; donde uno o más, preferentemente de uno a cuatro, especialmente uno o dos átomos anulares son heteroátomos seleccionados independientemente de O, S y N (siendo los átomos anulares restantes, por lo tanto, carbono). Aunque se describa como, p. ej., un anillo de átomos C₅₋₆, un heterociclo contiene al 55 menos un heteroátomo como átomo anular y tiene el número total de átomos anulares establecido, p. ej., 5 o 6 en este ejemplo. Preferentemente, un grupo heterociclilo tiene uno o dos heteroátomos de este tipo como átomos anulares, y preferentemente los heteroátomos no están conectados directamente entre sí. El anillo de unión (es decir, el anillo que se conecta a la Fórmula de interés) tiene preferentemente de 4 a 12, especialmente de 5 a 7 átomos anulares. El grupo heterocíclico puede estar fusionado con un anillo aromático, siempre que el átomo del grupo heterocíclico unido a la Fórmula de interés no sea aromático. El grupo heterocíclico puede estar unido a la Fórmula de interés a través de un heteroátomo (normalmente nitrógeno) o un átomo de carbono del grupo heterocíclico. El heterociclilo puede comprender 60 anillos fusionados o con puentes así como sistemas anulares espirocíclicos (p. ej., 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano), y solamente un anillo de un grupo heterocíclico policíclico necesita contener un heteroátomo como átomo anular. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina,

piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares.

5 Un heterociclilo sustituido es un grupo heterociclilo sustituido independientemente con 1-5 (tal como uno o dos o tres) sustituyentes seleccionados de los sustituyentes descritos anteriormente como adecuados o preferidos para un grupo cicloalquilo.

10 De forma similar, cada parte heterociclilo de otros grupos como «heterocicliloxi», «heterocicliloxialquilo», «heterocicliloxicarbonilo» tendrán el mismo significado que se ha descrito en la definición mencionada anteriormente de «heterociclilo».

15 Tal como se utiliza en la presente, el término «heteroarilo» se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos como miembros anulares; los heteroátomos se seleccionan de N, O y S. Normalmente, el heteroarilo es un sistema anular de 5-10 miembros, p. ej., un grupo monocíclico de 5-6 miembros o uno bicíclico de 8-10 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, 1- o 2-tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo y 2-, 4- o 5-pirimidinilo.

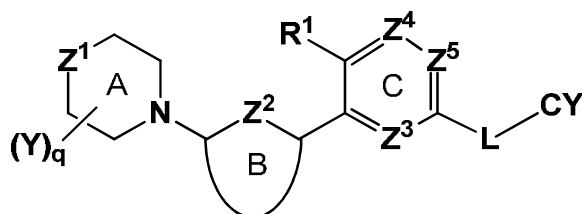
20 El término «heteroarilo» también se refiere a un grupo en el que un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde el radical o punto de unión a la Fórmula de interés está en un anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- indolizínilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8- purínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-quinolizínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinoliilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinoliilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 6- o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-carbolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridínilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-perimidínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9- o 10-fenatrolínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- o 9-fenazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenotiazínilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10-fenoxazínilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- o 10- benzisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 30 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- u 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6- o 7-2H-furo[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7- u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazínilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4- o 5-4H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, 3-, 5- u 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5- o 6- imidazo[2,1-b] tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8- o 9-furo[3,4-c]cinnolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10 o 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6- o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazínilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9- benzoxapínilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-benzoxazínilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- u 11-1H-pirrololo[1,2-b][2]benzazapínulo. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzimidazolilo y 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo.

40 Un heteroarilo sustituido es un grupo heteroarilo que contiene uno o más sustituyentes, normalmente 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados de los sustituyentes descritos anteriormente como adecuados o preferidos para un grupo arilo.

45 De forma similar, cada parte heteroarilo de otros grupos como «heteroariloxi», «heteroariloxialquilo», «heteroariloxicarbonilo» tendrán el mismo significado que se ha descrito en la definición mencionada anteriormente de «heteroarilo».

50 En la presente se describen varias realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales de la presente invención. Las siguientes realizaciones enumeradas son representativas de la invención:

1. En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Z¹ es O, S, S(=O) o SO₂;

Z² es N, S o CR^a, donde R^a es H, halo, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

55 R¹ es CN, halo, OH, alcoxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ que está sustituido opcionalmente con de uno a tres grupos seleccionados de halo, alcoxi C₁₋₄, CN e hidroxilo;

el Anillo B se selecciona de fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, pirimidona, pirazinona, piridazinona y tiazol, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con hasta dos grupos seleccionados de halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, -O-(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH-(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂R², NHSO₂R², NHC(O)R², NHCO₂R², cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -O-(heteroarilo de 5-6 miembros), heterocicloalquilo C₄₋₈ y -O-(heterocicloalquilo de 4-8 miembros), donde cada heterocicloalquilo y heteroarilo contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros anulares,

donde cada alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-8 miembros está sustituido opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados de oxo, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y -(CH₂)₁₋₂Q donde Q es OH, alcoxi C₁₋₄, -CN, NH₂, -NHR³, -N(R³)₂, -SO₂R³, NHSO₂R³, NHC(O)OR³ o NHC(O)R³; cada R² y R³ es independientemente alquilo C₁₋₄; y

el Anillo B está fusionado opcionalmente con un anillo aromático o no aromático de 5-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde el anillo de 5-6 miembros puede estar sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y opcionalmente, si el anillo fusionado no es aromático, las opciones de sustituyente pueden incluir además oxo;

cada Y se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, halo, oxo, -(CH₂)_pOR⁴, -(CH₂)_pN(R⁴)₂, -(CH₂)_pNHC(O)R⁴, -(CH₂)_pNHCOO(alquilo C₁₋₄) e imidazol,

o dos grupos Y en el Anillo A se consideran de forma conjunta opcionalmente para formar un anillo fusionado o en puente con el anillo A, donde dicho anillo fusionado o en puente contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de N, O y S como miembro anular, y está sustituido opcionalmente con hasta dos grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, halo, oxo, -(CH₂)_pOR⁴, -(CH₂)_pN(R⁴)₂, -(CH₂)_pNHC(O)R⁴ y -(CH₂)_pNHCOO(alquilo C₁₋₄);

cada R⁴ es independientemente H o alquilo C₁₋₄;

cada p es independientemente 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente de CH y N y opcionalmente NO;

L es -C(=O)-NR⁴-[CY] o -NR⁴-C(=O)-[CY], donde [CY] indica qué átomo de L está unido a CY; y

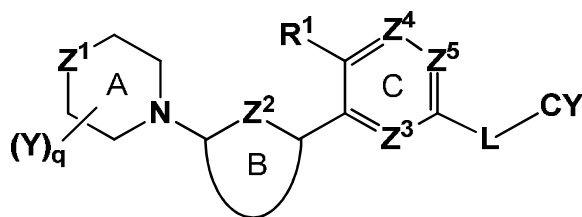
CY es un anillo aromático seleccionado de fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, tiazol, isotiazol, oxazol, pirazol e isoxazol, donde el anillo está fusionado opcionalmente con un anillo tiofeno, imidazol, oxazolona o pirrol;

y CY está sustituido con hasta dos grupos seleccionados de halo, CN, R⁵, OR⁵, SO₂R⁵, -S(=NH)(=O)R⁵, OH, NH₂, NHR⁵ y -N(R⁵)₂,

donde cada R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, heterociclilo C₄₋₆, heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros anulares, o cicloalquilo C₃₋₈, y R⁵ está sustituido opcionalmente con hasta cuatro grupos seleccionados de oxo, halo, CN, R⁶, OH, OR⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NHSO₂R⁶, NHCOOR⁶, NHC(=O)R⁶, -CH₂OR⁷, -CH₂N(R⁷)₂, donde cada R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₄ y cada R⁷ es independientemente H o alquilo C₁₋₄;

y dos R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ en el mismo átomo de nitrógeno se pueden considerar de forma conjunta para formar un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un N, O o S adicional como miembro anular y sustituido opcionalmente con hasta dos grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, oxo, halo, OH y alcoxi C₁₋₄.

En ciertas realizaciones, el compuesto es un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Z¹ es O, S, S(=O) o SO₂;

Z² es N, S o CR^a, donde R^a es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

R¹ es CN, halo, OH, alcoxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ que está sustituido opcionalmente con de uno a tres grupos seleccionados de halo, alcoxi C₁₋₄, CN e hidroxilo;

el Anillo B se selecciona de fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridona, pirimidona, pirazinona, piridazinona y tiazol, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con hasta dos grupos seleccionados de halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, -O-(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH-(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂R², NHSO₂R², NHC(O)R², NHCO₂R², cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -O-(heteroarilo de 5-6 miembros), heterocicloalquilo C₄₋₈ y -O-(heterocicloalquilo de 4-8 miembros), donde cada heterocicloalquilo y heteroarilo contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros anulares,

donde cada alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-8 miembros está sustituido opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados de oxo, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y -(CH₂)₁₋₂Q donde Q es OH, alcoxi C₁₋₄, -CN, NH₂, -NHR³, -N(R³)₂, -SO₂R³, NHSO₂R³, NHC(O)OR³ o NHC(O)R³;

cada R² y R³ es independientemente alquilo C₁₋₄; y

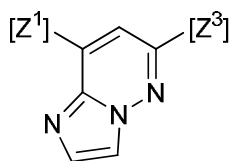
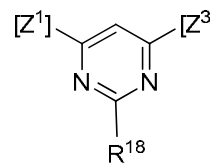
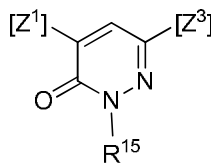
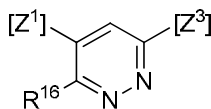
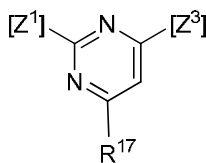
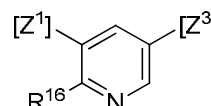
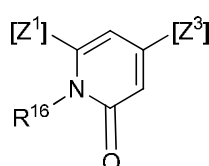
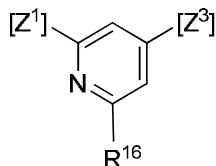
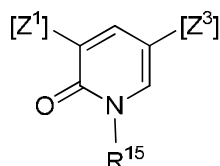
- el Anillo B está fusionado opcionalmente con un anillo aromático o no aromático de 5-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde el anillo de 5-6 miembros puede estar sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄;
- 5 cada Y se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, halo, oxo, $-(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_p N(R^4)_2$, $-(CH_2)_pNHC(O)R^4$, $-(CH_2)_pNHCOO(\text{alquilo } C_{1-4})$,
- o dos grupos Y en el Anillo A se consideran de forma conjunta opcionalmente para formar un anillo fusionado o en puente con el anillo A, donde dicho anillo fusionado o en puente contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de N, O y S como miembro anular, y está sustituido opcionalmente con hasta dos grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, halo, oxo, $-(CH_2)_pOR^4$, $-(CH_2)_p N(R^4)_2$, $-(CH_2)_pNHC(O)R^4$ y $-(CH_2)_pNHCOO(\text{alquilo } C_{1-4})$;
- 10 cada R⁴ es independientemente H o alquilo C₁₋₄;
- cada p es independientemente 0, 1 o 2;
- q es 0, 1 o 2;
- Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente de CH y N;
- L es $-C(=O)-NH-[CY]$ o $-NH-C(=O)-[CY]$, donde [CY] indica qué átomo de L está unido a CY; y
- 15 CY es un anillo aromático seleccionado de fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, tiazol, isotiazol, oxazol, pirazol e isoxazol, donde el anillo está fusionado opcionalmente con un anillo tiofeno, imidazol, oxazolona o pirrol;
- y CY está sustituido con hasta dos grupos seleccionados de halo, CN, R⁵, OR⁵, SO₂R⁵, OH, NH₂, NHR⁵ y $-N(R^5)_2$,
- 20 donde cada R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₄, heterociclilo C₄₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈, y R⁵ está sustituido opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados de oxo, halo, CN, R⁶, OH, OR⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, $N(R^6)_2$, NHSO₂R⁶, NHCOOR⁶, NHC(=O)R⁶, $-CH_2OR^7$, $-CH_2N(R^7)_2$, donde cada R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₄ y cada R⁷ es independientemente H o alquilo C₁₋₄;
- y dos R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ en el mismo átomo de nitrógeno se pueden considerar de forma conjunta para formar un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un N, O o S adicional como un miembro anular y sustituido opcionalmente con hasta dos grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, oxo, halo, OH y alcoxi C₁₋₄.
- 25
2. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z¹ es O.
- 3 (a). Un compuesto de acuerdo con la realización 1 o realización 2 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z² es CH.
- 30
- 3 (b). En una alternativa, un compuesto de acuerdo con la realización 1 o realización 2 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z² es N.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde CY se selecciona de fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente tal como se describe para la realización 1. En algunas de estas realizaciones, CY es fenilo o 4-piridinilo.
- 35
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹ es metilo o CF₃.
- 40
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el Anillo B es piridina o pirimidina o piridona.
- 45
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde CY es fenilo o piridin-4-ilo, y está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, CF₃, $-CHF_2$, CH₂F, CF₂CH₃, CH₂CF₃, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 4-etil-1-piperazinilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, $-CH_2CN$, $-CHMeCN$, $-CMe_2CN$, OMe, OEt, F, Cl, $-SO_2Me$, $-SO_2NMe_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2NHMe$ y $-CH_2OMe$. En algunas de estas realizaciones, CY tiene uno o dos sustituyentes en el átomo anular 3 o átomo anular 5 respecto al punto de unión de CY a L.
- 50
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde CY está sustituido con al menos un grupo seleccionado de CF₃, OCF₃, *t*-butilo, $-C(Me)_2CN$ y $-SO_2Me$.
- 55 En algunas realizaciones, CY está sustituido con $-CF(Me)_2$ o $-CHF_2$.
- En algunas de estas realizaciones, CY tiene uno o dos sustituyentes en el átomo anular 3 o átomo anular 5 respecto al punto de unión de CY a L.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z⁴ es CH.
- 60
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-8 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z⁴ es N.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde L es -C(=O)-NH-[CY], donde [CY] indica qué átomo de L está unido al anillo CY.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde L es -NH-C(=O)-[CY], donde [CY] indica qué átomo de L está unido al anillo CY.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z³ es N.

14. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones precedentes, donde el anillo B se selecciona de



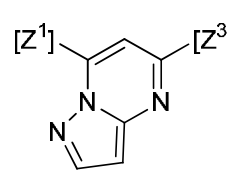
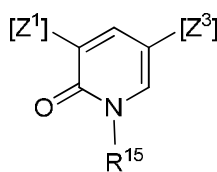
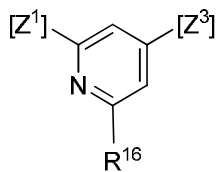
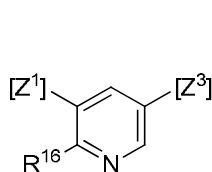
opcionalmente

donde [Z¹] indica dónde se une el anillo que contiene Z¹ al anillo B, y [Z³] indica dónde se une el anillo que contiene Z³ al anillo B,

y R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan cada uno de CN, halo, R²⁰, -N(R²⁰)₂, -OR²⁰ y heterocicloalquilo C₄₋₈ sustituido opcionalmente con hasta dos grupos seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, oxo y halo; donde cada R²⁰ es independientemente H o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados independientemente de halo, oxo, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, amino y CN.

15. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones precedentes, donde q es 0.

16. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones precedentes, donde el anillo B se selecciona de



17. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones precedentes, donde Z³ y Z⁵ son ambos CH.

18. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones precedentes, donde Z⁴ es N y R¹ es metilo.

19. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-17, donde Z⁴ es CH y R¹ es metilo.

20. Un compuesto de cualquiera de las realizaciones precedentes, donde L es -NH-C(=O)-[CY] y CY es fenilo o 4-piridinilo, y CY está sustituido con uno o dos grupos seleccionados de halo, CF₃, CF₂H, CFH₂, CFMe₂ y -CH₂NMe₂.

21. Un compuesto de la realización 1, que se selecciona de los compuestos de los Ejemplos 1-1175 y compuestos en la Tabla A y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

23. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más agentes asociados terapéuticamente activos.

24. Un compuesto para su uso en un método de tratamiento de un trastorno proliferativo, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1-21 o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas realizaciones, el trastorno proliferativo es un cáncer, p. ej., una afección seleccionada de tumores sólidos, melanoma, cáncer de mama, carcinoma broncopulmonar (p. ej., carcinomas broncopulmonares no microcíticos, adenocarcinoma broncopulmonar), sarcoma, tumores digestivos tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer pancreático.

25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso como medicamento.

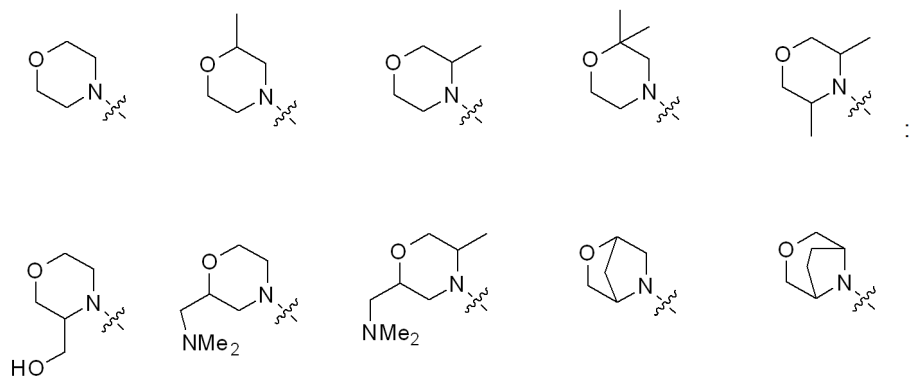
26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de tumores sólidos, melanoma, cáncer de mama, carcinoma broncopulmonar (p. ej., carcinomas broncopulmonares no microcíticos, adenocarcinoma broncopulmonar), sarcoma, tumores digestivos tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer pancreático.

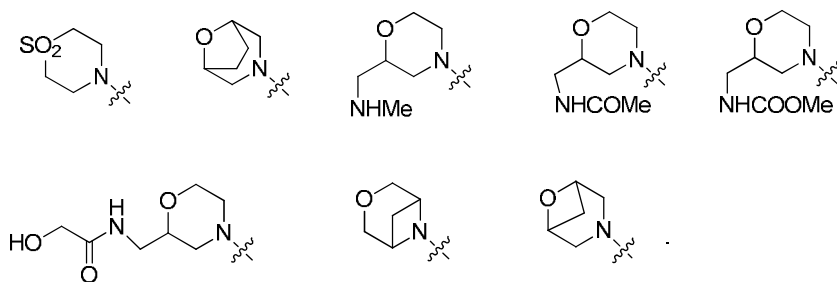
27. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona de tumores sólidos, melanoma, cáncer de mama, carcinoma broncopulmonar (p. ej., carcinomas broncopulmonares no microcíticos, adenocarcinoma broncopulmonar), sarcoma, tumores digestivos tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer pancreático.

Cada uno de los compuestos de los Ejemplos que tienen una CI-50 (B-Raf) medida de menos de o igual a 0,01 μM y una CI-50 (c-Raf) medida de menos de 0,005 μM , tal como se muestran en la Tabla 2, es un compuesto preferido de la invención. Los compuestos de los Ejemplos que tienen una CI-50 (B-Raf) medida de menos de o igual a 0,01 μM y una CI-50 (c-Raf) medida de menos de o igual a 0,002 μM de acuerdo con la Tabla 2 son especialmente preferidos. Por tanto, el uso de uno cualquiera de estos compuestos para el tratamiento de una afección seleccionada de melanoma, cáncer de mama, carcinoma broncopulmonar (p. ej., carcinomas broncopulmonares no microcíticos, adenocarcinoma broncopulmonar), sarcoma, tumores digestivos tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer pancreático es una realización de la invención.

A menos que se especifique lo contrario, en cualquiera de las realizaciones enumeradas anteriores, el Anillo A puede ser morfolina no sustituida o un derivado de morfolina sustituida tal como se describe en la Fórmula (I) anterior. En realizaciones específicas, el Anillo A se selecciona de los siguientes grupos morfolínicos

45 :





y

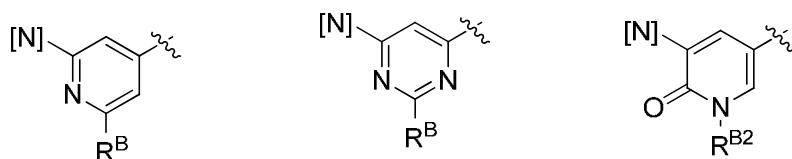
En ciertas realizaciones, el Anillo A es morfolina no sustituida.

- 5 En las realizaciones enumeradas anteriores, a menos que se indique lo contrario, el Anillo B se selecciona de fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridona, pirimidona, pirazinona, piridazinona y tiazol. En ciertas de estas realizaciones, el Anillo B se selecciona de pirazina, piridazina, piridona, pirimidona, pirazinona y piridazinona. El Anillo B en cualquiera de estas realizaciones puede estar sustituido tal como se ha descrito anteriormente para la Fórmula (I); en algunas realizaciones, el Anillo B es un anillo de seis miembros que está sustituido en las posiciones 1, 3 y 5, donde el N del anillo A está en la posición 1 y Z² está en la posición 6. En los casos en que el Anillo B incluye un grupo oxo (piridona, piridazinona, pirazinona), el oxo está en ocasiones en la posición 2 utilizando esta numeración. En algunas realizaciones, el Anillo B está sustituido con un grupo seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, amino, hidroxilo, -NHMe, -NH₂, -NMe₂, -NHSO₂Me, -NH-CH₂CH₂OH, 4-tetrahidropirano, -O-4-tetrahidropirano, 1-pirrolidinilo, 1-morfolinilo, -NH-CH(CH₂OH)₂, 1-pirrolidin-2-ona, 4-morfolin-3-ona, 2-oxa-6-aza[3.3]heptan-6-ilo, -CH₂CH₂OH, CF₃, SO₂Me, 2-propenilo, -CH₂CN y -CH₂CH₂NHCOOMe.

Preferentemente, el Anillo B se selecciona de piridina, pirimidina, pirazina, piridona, pirimidona, pirazinona y piridazinona, sustituida y/o fusionada opcionalmente tal como se describe para la Fórmula (I). Cuando el Anillo B está fusionado, el anillo fusionado adicional puede estar sustituido tal como se describe, normalmente con hasta dos (0, 1 o 2) de los sustituyentes descritos anteriormente.

En los casos en que el Anillo B es piridona, es preferentemente una 2-piridona (piridin-2-ona), y está N-alquilada opcionalmente con un alquilo C₁₋₄, que puede estar sustituido con de uno a tres grupos seleccionados de OH, OMe, halo y CN. En algunas realizaciones, el Anillo B está sustituido con un grupo seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, amino, hidroxilo, -NHMe, -NH₂, -NMe₂, -NHSO₂Me, -NH-CH₂CH₂OH, 4-tetrahidropirano, -O-4-tetrahidropirano, 1-pirrolidinilo, 1-morfolinilo, -NH-CH(CH₂OH)₂, 1-pirrolidin-2-ona, 4-morfolin-3-ona, 2-oxa-6-aza[3.3]heptan-6-ilo, 1-imidazolilo, 4-metil-1,2,3-triazol-1-ilo, 4-etil-1,2,3-triazol-1-ilo, 4-isopropil-1,2,3-triazol-1-ilo, 4-(1-hidroxi-2-propil)-1,2,3-triazol-1-ilo, -CH₂CH₂OH, CF₃, SO₂Me, 2-propenilo, -CH₂CN y -CH₂CH₂NHCOOMe.

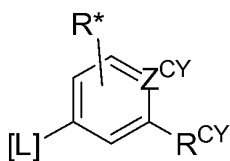
30 Las realizaciones preferidas del Anillo B incluyen



donde [N] indica la posición unida al Anillo A; R^B se selecciona de amino, hidroxilo, -NHMe, -NH₂, -NMe₂, -NHSO₂Me, -NH-CH₂CH₂OH, -O-4-tetrahidropirano, 1-pirrolidinilo, 1-morfolinilo, -NH-CH(CH₂OH)₂, 1-pirrolidin-2-ona, 4-morfolin-3-ona y 2-oxa-6-aza[3.3]heptan-6-ilo; y R^{B2} se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, -CH₂CH₂OH, 4-tetrahidropirano, CH₂CN y -CH₂CH₂NHCOOMe.

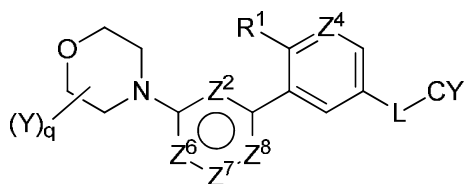
En algunas de las realizaciones anteriores, el Anillo C es fenilo o piridina. Cuando el Anillo C es piridina, preferentemente Z⁴ es N. A menos que se indique lo contrario, R¹ suele ser metilo o CF₃. La presencia de R¹, un sustituyente tal como metilo en lugar de hidrógeno, afecta de forma significativa a la conformación del compuesto, favoreciendo una conformación sumamente activa. El grupo metilo potencia de este modo la actividad *in vitro* de forma significativa.

En las realizaciones enumeradas, en los casos en que no se especifique lo contrario, CY puede estar sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de metilo, etilo, isopropilo, CF₃, -CHF₂, CH₂F, CF₂CH₃, CH₂CF₃, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 4-etil-1-piperazinilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, -CH₂CN, -CHMeCN, -CMe₂CN, OMe, OEt, F, Cl, -SO₂Me, -SO₂NMe₂, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂, -CH₂NHMe y -CH₂OMe. En algunas de estas realizaciones, CY es fenilo o 4-piridinilo, y al menos un sustituyente está en la posición 3. En algunas realizaciones, CY es un grupo de fórmula

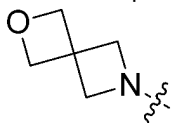


- 5 donde [L] indica qué posición está unida a L en la Fórmula (I); Z^{CY} es N o CH; R* se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, CF₃, -CHF₂, CH₂F, CF₂CH₃, CH₂CF₃, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, 4-etil-1-piperazinilo, ciclopropilo, 1-cianociclopropilo, -CH₂CN, -CHMeCN, -CMe₂CN, OMe, OEt, F, Cl, -SO₂Me, -SO₂NMe₂, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂, -CH₂NHMe y -CH₂OMe; y R^{CY} se selecciona de CF₃, OCF₃, *t*-butilo, -C(Me)₂CN y -SO₂Me.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene esta fórmula:

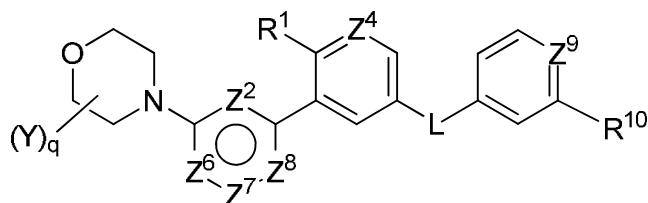


- 10 donde Z² es N o CH;
 Z⁴ es N o CH;
 Z⁶ es C=O y Z⁷ es NR^Q, donde R^Q es H o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con OH, CN, OMe, SO₂Me o 1-3 halógenos;
 o Z⁶ es CH y Z⁷ es C-Q;
 Z⁸ es CH o N (y preferentemente Z⁸ y Z² no son ambos simultáneamente N);
 15 Q se selecciona de H, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₇, que incluye morfolina o cualquiera de los grupos morfolinicos mostrados anteriormente como opciones para el Anillo A, así como 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, p. ej.,



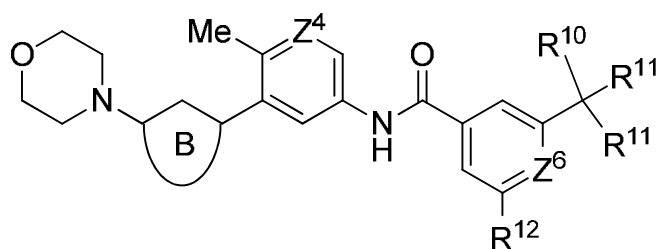
- 20 y otros sistemas espirocíclicos; donde el alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo C₅₋₆ o heterocicloalquilo C₄₋₇ está sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado de OH, NH₂, CN, OMe, SO₂Me y NMe₂; y R₁, Y, q, L y CY son como se definen para la Fórmula (I) o cualquiera de los subgéneros de la Fórmula (I) descritos en la presente.

En una realización particular, la invención proporciona compuestos de esta fórmula:

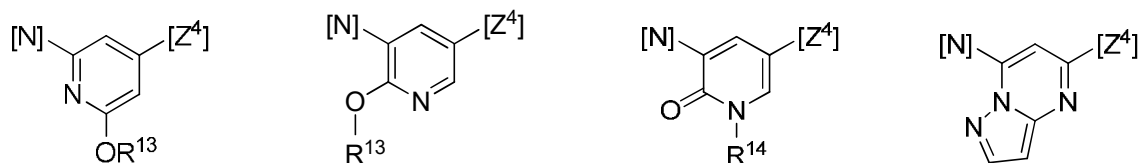


- 25 donde:
 Y es oxo, alquilo C₁₋₄ o -CH₂T, donde T se selecciona de hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, -NHC(=O)(alquilo C₁₋₄) y -NHC(=O)-O(alquilo C₁₋₄);
 q es 0, 1 o 2;
 30 Z² es CH o N;
 Z⁴ es CH o N;
 Z⁶ es C=O, Z⁷ es NR²⁰ y Z⁸ es CH;
 o Z⁶ es N, Z⁷ es CR²¹ y Z⁸ es CH;
 o Z⁶ es N, Z⁷ es CR²² y Z⁸ es N, siempre que Z² y Z⁸ no sean ambos N;
 35 Z⁹ es N o CH;
 R¹ es Me o CF₃;
 L es -C(=O)NH- o -NH-C(=O)-;

- R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₃, -SO₂-alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₄, donde cada alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃, -SO₂-alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₄ está sustituido opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados de halo, CN, Me, CF₃, OH y OMe; y
- R²⁰, R²¹ y R²² se seleccionan cada uno de H, alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo C₄₋₈, donde el alquilo C₁₋₄ y heterocicloalquilo C₄₋₈ están cada uno sustituidos opcionalmente con 1-2 grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, oxo, halo y -(CH₂)₁₋₂Q donde Q es OH, alcoxi C₁₋₄, -CN, NH₂, -NHR³, -N(R³)₂, -SO₂R³, NHSO₂R³ o NHC(O)R³; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.
- En realizaciones específicas de estos compuestos, Z⁶ es C=O, Z⁷ es NR²⁰ y Z⁸ es CH. En algunas realizaciones de este tipo, L es -NH-C(=O)-; en realizaciones alternativas, L es -C(=O)NH-. En algunas de estas realizaciones, Z⁴ es N; en realizaciones alternativas, Z⁴ es CH. En algunas de estas realizaciones, Z⁹ es N; en otras realizaciones, Z⁹ es CH. En algunas de estas realizaciones, R¹⁰ es trifluorometilo. En realizaciones preferidas de estos compuestos, R¹ es metilo.
- En otra realización particular, el compuesto de Fórmula (I) es de esta fórmula:



- donde Z⁴ es CH o N;
Z⁶ es CH o N;
R¹⁰ se selecciona de F, CN, OH, -OMe y -NMe₂;
cada R¹¹ se selecciona independientemente de H, F y Me;
R¹² se selecciona de H, halo, CF₃ y -CH₂R¹³, donde R¹³ se selecciona de F, -OH, -OMe, NH₂, NHMe, NMe₂; y el Anillo B se selecciona de



- [N] indica el punto de unión del Anillo B al anillo de morfolina y [Z⁴] indica el punto donde el Anillo B se une al anillo que contiene Z⁴;
- R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₄, tetrahidropirano y haloalquilo C₁₋₄, donde el grupo alquilo C₁₋₄ está sustituido opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados de halo, CN, -N(R¹⁵)₂ y -OR¹⁵;
- R¹⁴ es alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados de halo, CN, -N(R¹⁵)₂ y -OR¹⁵; y cada R¹⁵ se selecciona de H y Me,
- incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

- Tal como se utiliza en la presente, el término «un isómero óptico» o «un estereoisómero» se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se sobreentiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término «quiral» se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse con su imagen especular, mientras que el término «aquiral» se refiere a moléculas que se pueden superponer con su imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los «enantiómeros» son un par de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no se pueden superponer entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla «racémica». El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando proceda. Los «diastereoisómeros» son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema "R-S" de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar ya sea como R o S. Los compuestos resueltos, cuya configuración absoluta es desconocida, se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que desvían el plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio. Ciertos compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de su estereoquímica absoluta, como (R) o (S).

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos de síntesis, los compuestos se pueden encontrar presentes en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros tales como racematos y mezclas de diastereómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. Se pretende que la presente invención incluya todos los posibles isómeros de este tipo, incluidas las mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Se pueden preparar isómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener la configuración *E* o *Z* a menos que se especifique. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*, a menos que se especifique lo contrario. También se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos. Tal como se utilizan en la presente, los términos «sal» o «sales» se refieren a una sal de adición de ácido o base de un compuesto de la invención. El término «sales» incluye, en particular, «sales farmacéuticamente aceptables». El término «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que normalmente no son indeseadas desde un punto de vista biológico o de otra forma.

Se pueden formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, p. ej., sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, cloroteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, p. ej., en «Remington's Pharmaceutical Sciences», 20.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en «Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use» de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

Se pueden formar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas u orgánicas y pueden tener contraiones inorgánicos u orgánicos.

Los contraiones inorgánicos para tales sales de bases incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, el contraión se selecciona de sodio, potasio, amonio, alquilamonio que tiene de uno a cuatro grupos alquilo C1-C4, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; particularmente las sales adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Las aminas orgánicas adecuadas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales de este tipo se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Las reacciones de este tipo normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, cuando sea posible, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, tetrahidrofurano, tolueno, cloroformo, diclorometano, metanol, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

También se pretende que cualquier fórmula dada en la presente represente formas no marcadas (es decir, compuestos donde todos los átomos están presentes con abundancias isotópicas naturales y no están enriquecidos isotópicamente) así como formas marcadas o enriquecidas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados o enriquecidos isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en la presente, con la excepción de que al menos un átomo de los compuestos es reemplazado por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o la distribución de masa atómica presente de forma natural. Los ejemplos de isótopos que pueden

incorporarse en los compuestos marcados o enriquecidos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente tal como se definen en la presente, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C , en niveles significativamente superiores a la abundancia natural para estos isótopos. Estos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de la cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de obtención de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) o la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, por sus siglas en inglés), que incluyen ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un ^{18}F o compuesto marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos utilizando unos reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación o una mejora en el índice terapéutico. Se sobreentiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, se puede definir a través del factor de enriquecimiento isotópico. El término «factor de enriquecimiento isotópico», tal como se utiliza en la presente, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, dicho compuesto tendrá un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, p. ej., D_2O , d^6 -acetona, d^6 -DMSO, así como solvatos con disolventes no enriquecidos.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como dadores y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en disolución los compuestos de fórmula (I) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de este modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por ende, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

Tal como se utiliza en la presente, el término «portador farmacéuticamente aceptable» incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, surfactantes, antioxidantes, conservantes (p. ej., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, estabilizantes farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes y similares, y combinaciones de estos, tal como serían conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, a *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.^a ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Salvo en lo que concierne a cualquier portador convencional que sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término «una cantidad terapéuticamente eficaz» de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que suscitará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteínica, o mejorará síntomas, mitigará afecciones, ralentizará o retrasará la progresión de una enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad mediada por una cinasa Raf tal como B-Raf o C-Raf, o asociada con la actividad de una cinasa tal como B-Raf o C-Raf, o (2) reducir o inhibir la actividad de una cinasa tal como B-Raf o C-Raf *in vivo*.

En otra realización no limitante, el término «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto de la presente invención que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir al menos parcialmente la actividad de una cinasa tal como B-Raf o C-Raf, o reducir o aliviar al menos parcialmente un síntoma o una afección asociada con una actividad excesiva de una cinasa Raf.

Tal como se utiliza en la presente, el término «sujeto» se refiere a un animal. Normalmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (p. ej., seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En realizaciones específicas, el sujeto es un ser humano.

5

Tal como se utiliza en la presente, el término «inhibir», «inhibición» o «que inhibe» se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma o trastorno dado, o enfermedad o una disminución significativa en la actividad basal de una actividad o proceso biológico.

10

Tal como se utiliza en la presente, el término «tratar», «que trata» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluidos los que pueden no ser perceptibles por el paciente. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea de manera física (p. ej., estabilización de un síntoma perceptible), fisiológica (p. ej., estabilización de un parámetro físico), o ambas. En otra realización más, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a prevenir o retrasar el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

15

20

Tal como se utiliza en la presente, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría, desde un punto de vista biológico, médico o en su calidad de vida, de dicho tratamiento.

25

Tal como se utiliza en la presente, se debe interpretar que el término «un», «una», «el/la» y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente.

30

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente o el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos o lenguaje a modo de ejemplo (p. ej., «tal/es como») proporcionados en la presente tiene por objeto únicamente ilustrar mejor la invención y no supone ninguna limitación del alcance de la invención que por lo demás se reivindica.

35

Cualquier átomo asimétrico (p. ej., carbono o similares) del compuesto o compuestos de la presente invención puede estar presente en forma racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo, la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50% de exceso enantiomérico, al menos un 60% de exceso enantiomérico, al menos un 70% de exceso enantiomérico, al menos un 80% de exceso enantiomérico, al menos un 90% de exceso enantiomérico, al menos un 95% de exceso enantiomérico o al menos un 99% de exceso enantiomérico de la configuración (*R*) o (*S*), es decir, para compuestos ópticamente activos, a menudo se prefiere utilizar un enantiómero hasta la exclusión sustancial del otro enantiómero. Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden estar presentes, si es posible, en forma *cis* (*Z*) o *trans* (*E*).

40

Por consiguiente, tal como se utiliza en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de estos, por ejemplo, como racematos, isómeros ópticos (enantiómeros), diastereómeros, isómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros o mezclas de estos. "Sustancialmente puro" o "sustancialmente exento de otros isómeros", tal como se utiliza en la presente, significa que el producto contiene menos de un 5%, y preferentemente menos de un 2%, de otros isómeros en relación con la cantidad del isómero preferido, en peso.

45

50

Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros se pueden separar, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

55

Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los enantiómeros ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de estos, obtenidas con una base o ácido ópticamente activo, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear de este modo un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus enantiómeros ópticos, p. ej., mediante la cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, p. ej., ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, p. ej., cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

60

Además, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de sus hidratos o pueden incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos de forma inherente o por diseño con disolventes farmacéuticamente aceptables (que incluyen agua); por lo tanto, se pretende que la invención englobe tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término «solvato» se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de este) con una o más moléculas de disolvente. Tales moléculas de disolvente son

65

aquellas utilizadas comúnmente en el campo farmacéutico, que se sabe que son inocuas para el receptor, p. ej., agua, etanol y similares. El término «hidrato» se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

5 Los compuestos de la presente invención, incluidas las sales, hidratos y solvatos de estos, pueden formar polimorfos de manera inherente o por diseño.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración tales como la administración oral, la administración parenteral y la administración rectal, y similares. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en una forma sólida (que incluye, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en una forma líquida (que incluye, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a las operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes tamponantes convencionales, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

20 Normalmente, las composiciones farmacéuticas para compuestos de Fórmula (I) son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden un principio activo de Fórmula (I) junto con al menos uno de los siguientes excipientes farmacéuticamente aceptables:

- a) diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- 25 c) aglutinantes, p. ej., silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) disgregantes, p. ej., almidones, agar, ácido alginico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

30 Los comprimidos pueden estar recubiertos con películas o tener un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

35 Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y las composiciones de este tipo pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparados farmacéuticamente atractivos y de gusto agradable. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes atóxicos, farmacéuticamente aceptables, que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábica; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no están recubiertos o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tubo digestivo y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, se puede utilizar un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para el uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

50 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y se preparan ventajosamente supositorios a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias valiosas desde el punto de vista terapéutico. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente un 0,1-75%, o contienen aproximadamente un 1-50%, del principio activo.

60 Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para el suministro transdérmico incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos adoptan la forma de un apósito que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad de suministro del compuesto de la piel del hospedador con una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y un medio para fijar el dispositivo a la piel.

65

- Las composiciones adecuadas para la aplicación tópica, p. ej., a la piel y los ojos, incluyen suspensiones, soluciones acuosas, pomadas, cremas, geles o formulaciones pulverizables, p. ej., para el suministro mediante un aerosol o similares. Tales sistemas de suministro tópico serán apropiados en particular para la aplicación dérmica, p. ej., para el tratamiento del cáncer de piel, p. ej., para el uso profiláctico en espráis, lociones, cremas de protección solar y similares. Por tanto, son particularmente adecuados para su uso en formulaciones tópicas, incluidas las cosméticas, muy conocidas en la técnica. Estas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.
- Tal como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede referirse a una inhalación o a una aplicación intranasal. Se pueden suministrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de espray de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, espray, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado.
- La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como principios activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.
- Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan poca humedad, y condiciones de baja humectación o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de modo que se puedan incluir en kits de vademécum adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, envases de láminas metálicas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (p. ej., viales), envases de tipo blíster y envases de tiras.
- La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como principio activo. Tales agentes, que se denominan en la presente «estabilizantes», incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como el ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos, etc.
- Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma salina presentan actividades farmacológicamente valiosas, p. ej., modulan o inhiben la actividad de A-Raf, B-Raf y/o C-Raf, tal como indican los datos experimentales proporcionados en las siguientes secciones y, por lo tanto, están indicados para la terapia o para su uso como agentes químicos de investigación, p. ej., como compuestos de referencia. Estos compuestos son especialmente útiles para el tratamiento de cánceres iniciados por mutaciones en la vía de Raf/Raf/MEK/ERK, que incluyen cánceres caracterizados por una mutación de Raf activante tal como Raf V600E, que incluyen, pero no se limitan a, melanoma (p. ej., melanoma maligno), cáncer de mama, carcinoma broncopulmonar (p. ej., carcinomas broncopulmonares no microcíticos), sarcoma, tumores digestivos tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer pancreático.
- Por tanto, como una realización adicional, la presente invención da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones dentro del alcance de la Fórmula (I) tal como se describe en la presente, en terapia. En una realización adicional, la terapia es para una enfermedad que se puede tratar mediante la inhibición de A-Raf, B-Raf o C-Raf. En otra realización, los compuestos de la invención son útiles para tratar cánceres, que incluyen, pero no se limitan a, melanoma, cáncer de mama, carcinoma broncopulmonar, sarcoma, tumores digestivos tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer pancreático.
- En otra realización, la invención proporciona unos compuestos para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad que es tratable mediante la inhibición de A-Raf, B-Raf o C-Raf, o una combinación de estas, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones dentro del alcance de la Fórmula (I) tal como se describe en la presente. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona de la lista mencionada antes, convenientemente melanoma, cáncer de mama, carcinoma broncopulmonar, sarcoma, tumores digestivos tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer pancreático. El método normalmente comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto tal como se describe en la presente o una composición farmacéutica que comprende tal compuesto a un sujeto que necesita tal tratamiento. El compuesto se puede administrar mediante cualquier método adecuado tal como los descritos en la presente, y la administración se puede repetir a intervalos seleccionados por un facultativo a cargo del tratamiento.
- Por tanto, como una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las realizaciones de tales compuestos descritos en la presente para la fabricación de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una enfermedad que se puede tratar mediante la inhibición de A-Raf, B-Raf o C-Raf. En otra realización, la enfermedad es un cáncer, p. ej., un cáncer seleccionado de la

lista mencionada antes, que incluye melanoma, cáncer de mama, carcinoma broncopulmonar, sarcoma, tumores digestivos tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer pancreático.

5 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg del principio o principios activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0,5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de los principios activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica o las combinaciones de estos depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado del individuo, el trastorno o enfermedad que se esté tratando, o su gravedad. Un facultativo, médico o veterinario experto puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesaria para prevenir, tratar o inhibir el avance del trastorno o la enfermedad.

15 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* que utilizan ventajosamente mamíferos, p. ej., ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparados aislados de estos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, p. ej., soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, p. ej., como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar en función de la vía de administración entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

25 El compuesto de la presente invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos asociados (agentes coterapéuticos). Los agentes coterapéuticos adecuados para su uso en la invención incluyen, por ejemplo, quimioterápicos oncológicos que incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de PI3K, otros inhibidores de la vía de Raf, paclitaxel, docetaxel, temozolomida, antineoplásicos derivados del platino, doxorubicinas, vinblastinas, ciclofosfamida, topotecán, gemcitabina, ifosfamida, etopósido, irinotecán y similares. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma vía de administración o por una diferente, o de forma conjunta en la misma composición farmacéutica que el agente o agentes asociados.

30 En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos un agente terapéutico asociado diferente como un preparado combinado para su uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, tal como el cáncer. Los productos proporcionados como un preparado combinado incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y el otro u otros agentes terapéuticos asociados juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y el otro u otros agentes terapéuticos asociados en forma separada, p. ej., en forma de un kit.

35 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y otro u otros agentes terapéuticos asociados. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito anteriormente.

40 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, y al menos una de ellas contiene un compuesto de fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para mantener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, frasco dividido o envase de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase de tipo blíster, como los utilizados habitualmente para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

45 El kit de la invención se puede utilizar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a intervalos de dosificación diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento, el kit de la invención normalmente comprende instrucciones para su administración.

50 En las politerapias de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico asociado pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo fabricante o por fabricantes diferentes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden integrar en una politerapia: (i) antes de dispensar el producto combinado a los facultativos (p. ej., en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por parte de los propios facultativos (o bajo la dirección del facultativo) poco antes de la administración; (iii) en los propios pacientes, p. ej., durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

55 Por consiguiente, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para tratar una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, donde el medicamento se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico asociado para tratar una enfermedad o afección, donde el medicamento se administra con un compuesto de fórmula (I).

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, donde el compuesto de fórmula (I) se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico asociado para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, donde el otro agente terapéutico asociado se prepara para la administración con un compuesto de fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, donde el compuesto de fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico asociado. La invención también proporciona otro agente terapéutico asociado para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, donde el otro agente terapéutico asociado se administra con un compuesto de fórmula (I).

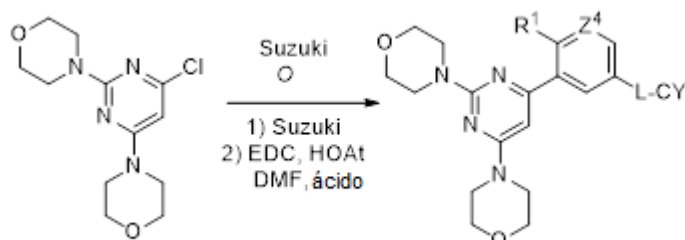
La invención también da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I) para tratar una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, donde el paciente ha sido tratado previamente (p. ej., dentro de un periodo de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también da a conocer el uso de otro agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección mediada por B-Raf o C-Raf, donde el paciente ha sido tratado previamente (p. ej., dentro de un periodo de 24 horas) con un compuesto de fórmula (I).

Métodos generales de síntesis

Los siguientes Esquemas y Ejemplos ilustran métodos representativos útiles para preparar los compuestos de Fórmula (I).

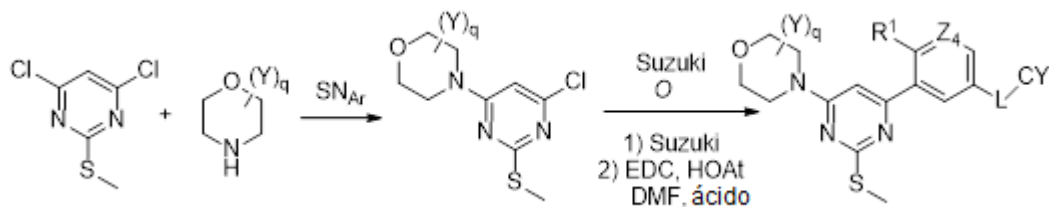
Los compuestos de Fórmula (I) donde el anillo B es una pirimidina se pueden preparar a partir de intermedios de halopirimidina conocidos, introduciendo el anillo C mediante una reacción de Suzuki o reacciones de acilación similares. El grupo -L-CY se puede unir al Anillo C antes de que se instale, o puede haber una amina protegida presente en la posición correspondiente a L para la Suzuki y se puede convertir en el conector amídico para formar -L-CY después de la reacción de Suzuki.

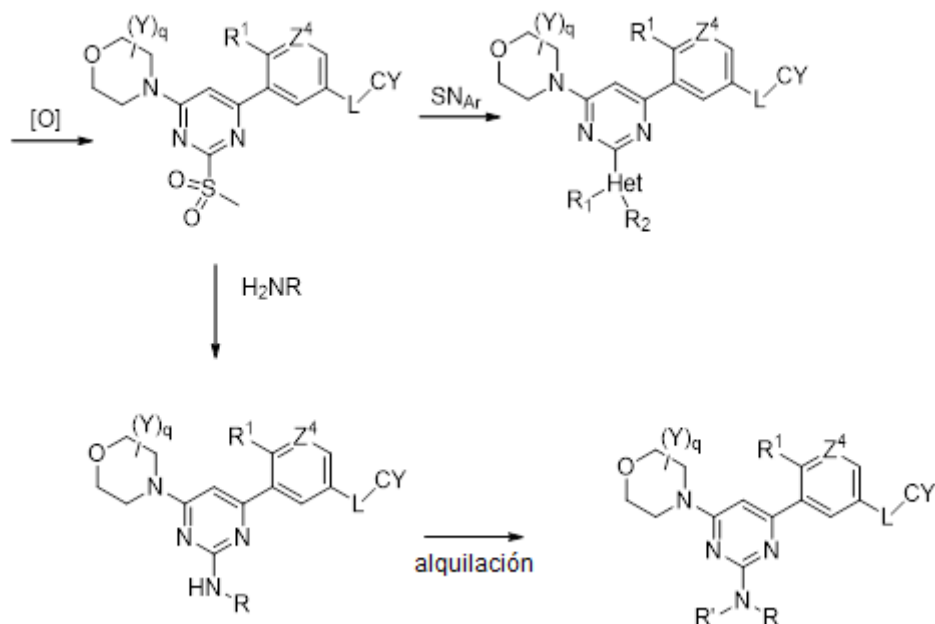
Esquema 1.



Se pueden preparar compuestos con grupos diferentes en el Anillo B, en lugar de dos grupos de morfolina, utilizando pirimidinas sustituidas con tioalquilo, tal como se ejemplifica en el siguiente esquema. Un grupo de morfolina como anillo A deseado (véase la Fórmula (I)) se puede unir utilizando una reacción de sustitución nucleófila aromática, y se puede utilizar una Suzuki o arilación similar para acoplar el Anillo C. El grupo tioalquilo se puede activar entonces con vistas al desplazamiento nucleófilo mediante su oxidación a un grupo alquilsulfonilo, que puede ser desplazado por diferentes grupos nucleófilos.

Esquema 2.



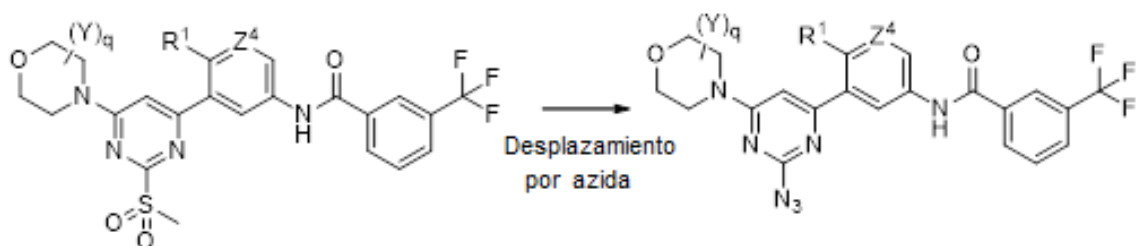


Como alternativa, la oxidación se puede realizar antes de la reacción de Suzuki. Esta secuencia se puede utilizar para instalar un grupo heterocíclico o heteroarilo en el anillo B, o se puede utilizar para introducir otros nucleófilos tales como alcoxi, amina o azida en esta posición.

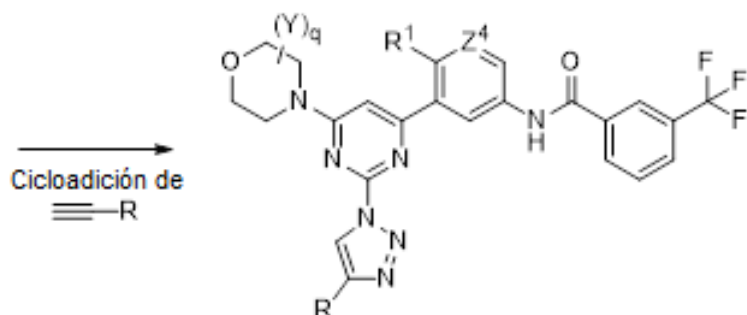
5

Estos se pueden modificar posteriormente tal como se ejemplifica mediante la alquilación de la amina (anteriormente) o, p. ej., si se utiliza azida como nucleófilo, se puede utilizar una reacción de cicloadición para crear un sustituyente heteroarilo en el Anillo B tal como se muestra a continuación.

Esquema 3.

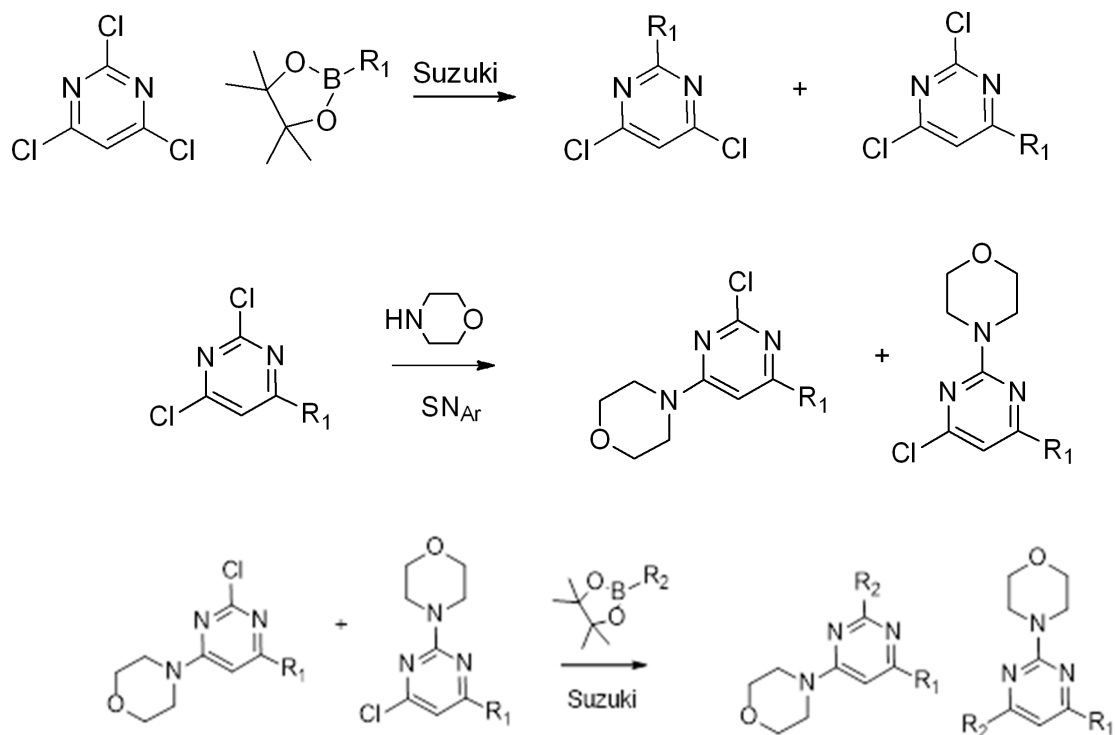


10



15

Otros compuestos de Fórmula (I) donde el Anillo B es pirimidina se pueden preparar a partir de 2,4,6-tricloropirimidina comenzando con una reacción de Suzuki para introducir un grupo (R_1), lo cual proporciona una mezcla de productos isoméricos, tal como se muestra en el Esquema 4. Entonces se puede acoplar un anillo A de morfolina mediante una reacción de sustitución nucleófila aromática, seguida otra reacción de Suzuki. Esquema 4.

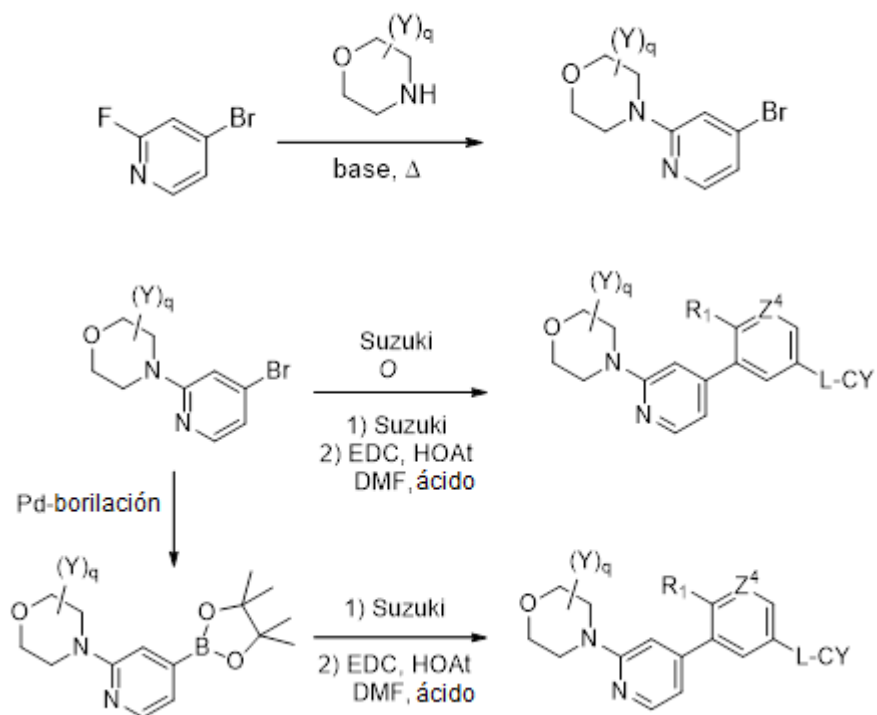


5

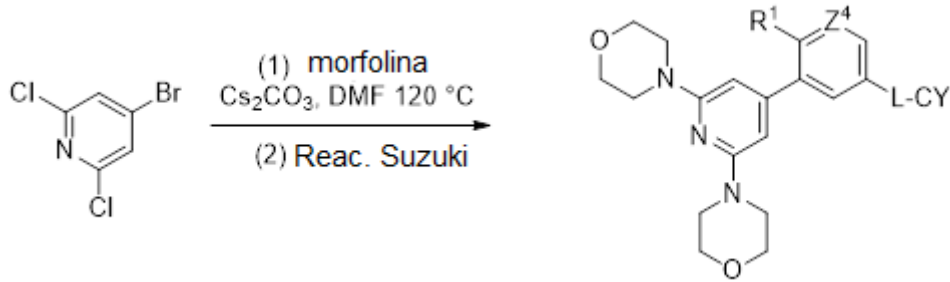
Se pueden preparar compuestos de fórmula (I) donde el Anillo B es piridina mediante los siguientes métodos generales, que proporcionan isómeros de piridina diferentes. Las bromo-fluoropiridinas permiten el uso selectivo de sustitución nucleófila aromática y Suzuki o una reacción de arilación similar.

10

Esquema 5a.

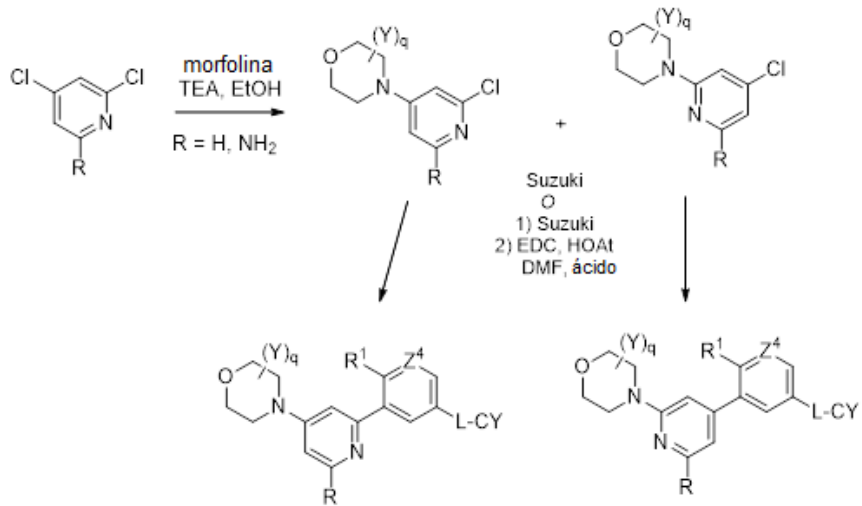


Esquema 5b.

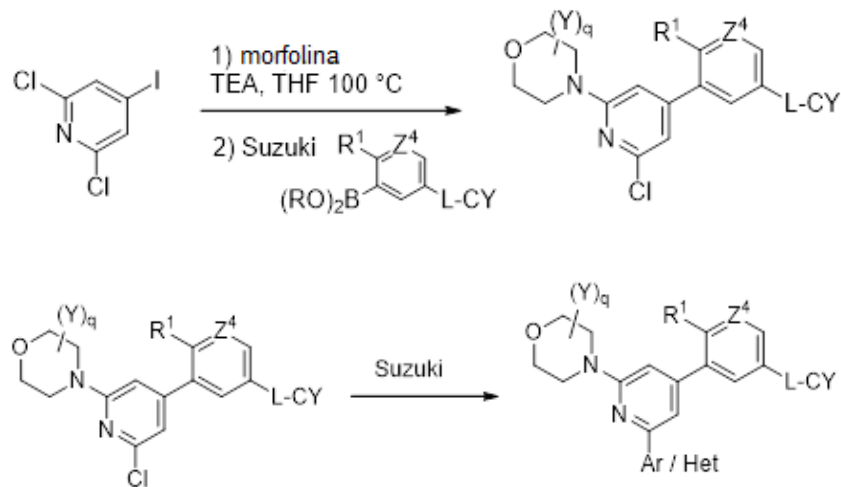


Se pueden introducir varios grupos sustituyentes diferentes en compuestos con anillo B de piridinilo introduciendo únicamente una morfolina sustituida opcionalmente en una 2,4,6-trihalopiridina y a continuación reemplazando secuencialmente los otros dos halógenos con grupos adecuados tal como se ilustra en los siguientes esquemas. El esquema 6 ilustra la introducción de un grupo arilo o heteroarilo en el anillo B, utilizando una reacción de Suzuki; el esquema 7 ilustra el uso de una reacción de sustitución nucleófila aromática para introducir otros sustituyentes nucleófilos tales como aminas, grupos alcoxi o grupos alquilitio.

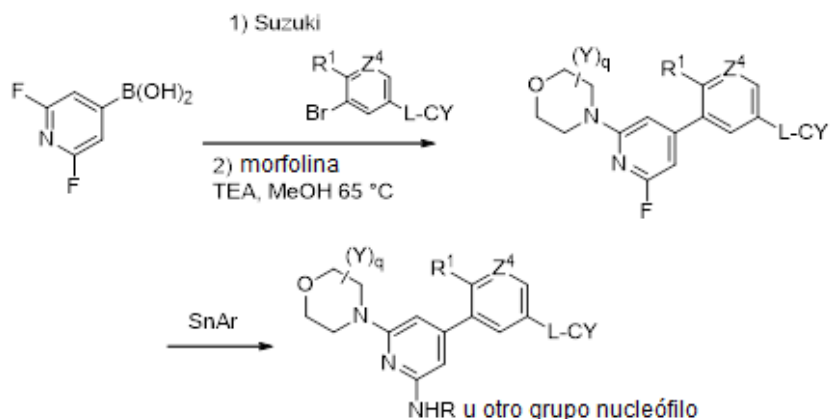
Esquema 6.



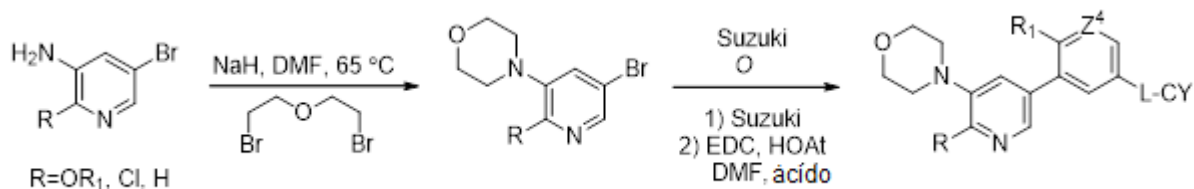
Esquema 7.



Esquema 8.

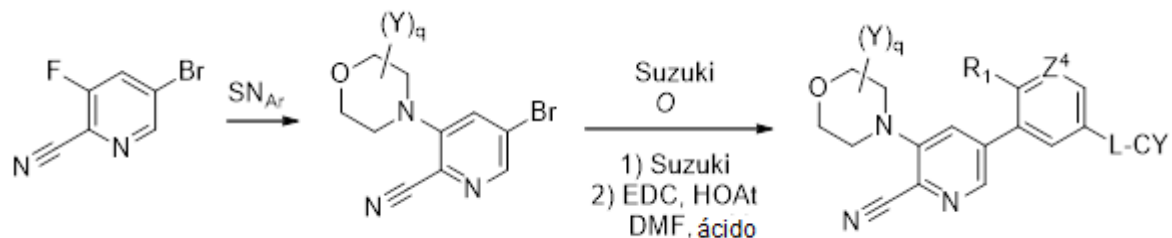


Los siguientes esquemas ilustran rutas adicionales para preparar compuestos donde el anillo B es piridina, tal como se demuestra más adelante en los Ejemplos. Esquema 8a.

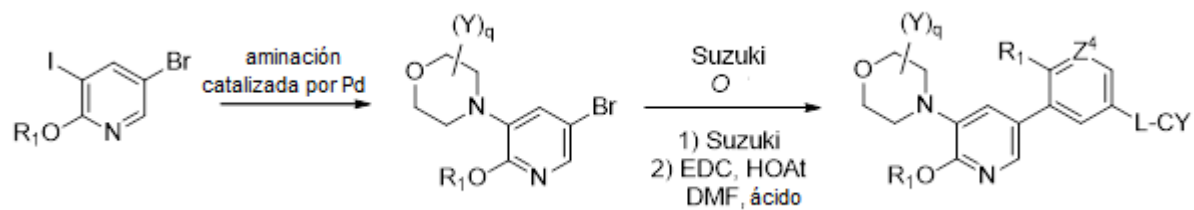


5

Esquema 8b.

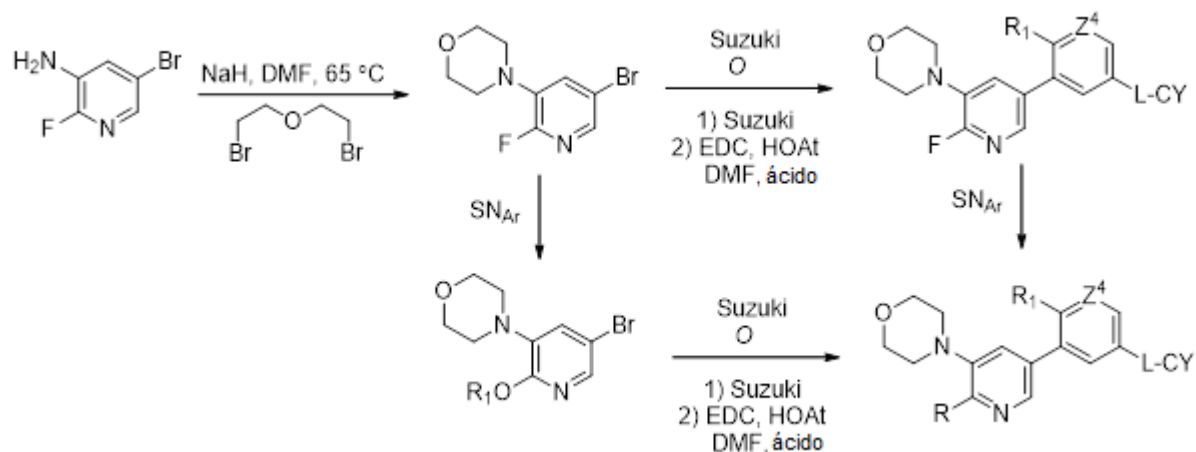


Esquema 8c.

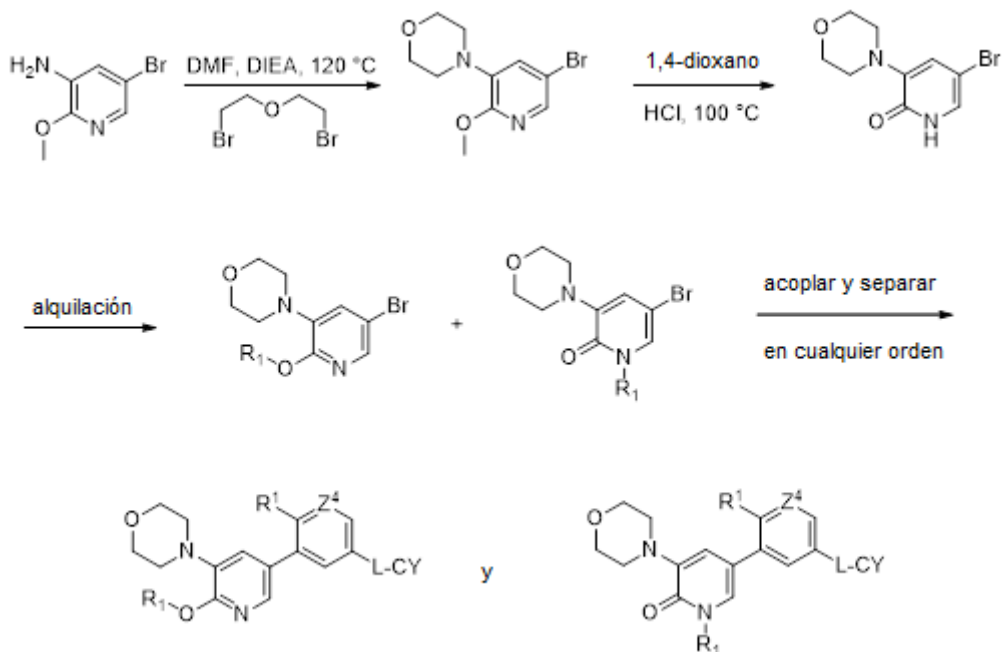


10

Esquema 8d.

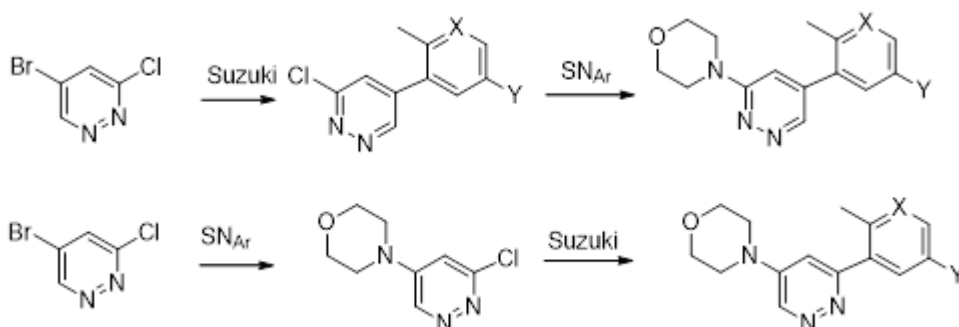


El siguiente esquema ilustra una ruta general para la síntesis de compuestos de Fórmula (I) donde el anillo B es piridona. La secuencia también produce compuestos con anillo B de piridina sustituida con alcoxi de Fórmula (I). Esquema 9.



5

Se pueden preparar compuestos de Fórmula (I) donde el anillo B es piridazina de forma similar, utilizando materiales de partida de piridazina halogenada conocidos con reacciones de sustitución nucleófila aromática para acoplar el Anillo A (y/u otros sustituyentes en el anillo B), y una reacción de Suzuki para acoplar el Anillo C. Esquema 10.



Se pueden preparar sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sales de un modo conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden formar sales de los compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, p. ej., la sal sódica del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos tales como hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoniaco o una amina orgánica adecuada, utilizándose preferentemente cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso del agente formador de la sal. Se obtienen sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención de la manera habitual, p. ej., tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Se pueden formar sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidos y básicos, p. ej., un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, mediante, p. ej., la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, p. ej., con bases débiles, o mediante el tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir en los compuestos libres de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención se pueden separar, de una manera conocida por los expertos en la técnica, en los isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, por reparto entre mezclas polifásicas de disolventes, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, en gel de sílice o mediante, p. ej., cromatografía de líquidos de presión media en una columna de fase inversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros que se puede obtener de este modo, por ejemplo, por medio de cristalización fraccionada o por cromatografía en materiales de columna ópticamente activos.

Los intermedios y productos finales se pueden tratar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, p. ej., empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización y similares.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir los unos en los otros de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la materia.

Los términos utilizados en la presente tienen su significado habitual para los expertos en la técnica a menos que se definan de otro modo. En la presente se pueden utilizar las siguientes abreviaturas:

DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
DCM	Diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo

EtOH	Etanol
HOAT	Hidroxiazabenzotriazol
HOBt	Hidroxibenzotriazol
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
MeCN	acetonitrilo
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
MeOH	Metanol
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaCl	Cloruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
Pd(dppf)Cl ₂ -DCM	Aducto de dicloro-(1,2-bis(difenilfosfino)etan)-paladio (II) – diclorometano
TA o ta	temperatura ambiente
TBDMSCl	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TEA	Trietilamina
THF	tetrahidrofurano

5 Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren la invención y no se deben interpretar como que sean limitaciones de esta. Las temperaturas se dan en grados Celsius. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, normalmente entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma mediante métodos analíticos estándar, p. ej., microanálisis y características espectroscópicas, p. ej., MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

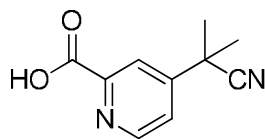
10 El análisis espectrométrico de masas se realizó en instrumentos de LCMS: Waters System (Acuity UPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; Columna: Acuity HSS C18 de 1,8 micrómetros, 2,1 x 50 mm; gradiente: 5-95 % de acetonitrilo en agua con un 0,05 % de TFA en un periodo de 1,8 min; flujo: 1,2 mL/min; intervalo de pesos moleculares: 200-1500; voltaje del cono: 20 V; temperatura de la columna: 50 °C). Todas las masas se presentaron como las de los iones originales protonados.

15 El análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizó en algunos de los compuestos con un RMN de 400 MHz de Varian (Palo Alto, CA). La referencia espectral era bien TMS o el desplazamiento químico conocido del disolvente.

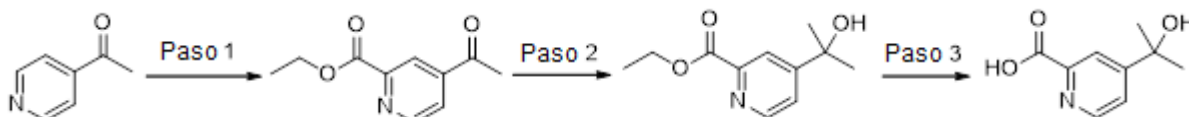
20 Todos los materiales de partida, bloques estructurales, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por el experto en la técnica (Houben-Weyl 4.^a Ed. 1952, *Methods of Organic Synthesis*, Thieme, Tomo 21). Además, los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por un experto en la técnica, habida cuenta de los siguientes ejemplos.

25 Los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando métodos conocidos en la técnica, junto con métodos que se dan a conocer en la presente, partiendo de materiales conocidos.

30 Las síntesis de ciertos intermedios se resumen aquí, seguidas de la descripción de síntesis de ejemplos de compuestos de Fórmula (I).

Síntesis de ácido 4-(2-cianopropan-2-il)picolínico

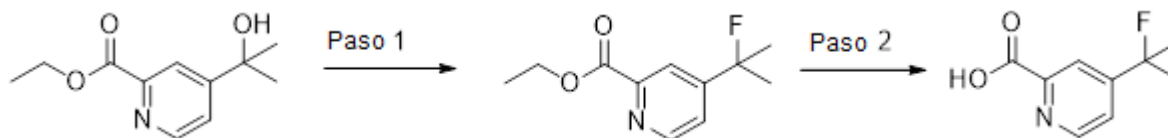
5 A una suspensión de ácido 4-cloropicolínico (1,0 equiv.) en THF (0,95 M) a ta se añadieron isobutironitrilo (3,2 equiv.) y LiHMDS (disolución 1M en THF, 3,1 equiv.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 10 min en el microondas. La disolución enfriada se desactivó con cloruro de amonio sat. y se acidificó con HCl 6N hasta pH = 4. La disolución se extrajo con IPA/Cloroformo (1:3) tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar ácido 4-(2-cianopropan-2-il)picolínico con un rendimiento del 72%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,71 (s, 6 H) 7,76 (dd, J=5,48, 1,96 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,73 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS *m/z* (M+H) = 190,9, Rt = 0,31 min.

Síntesis de ácido 4-(2-hidroxiopropan-2-il)picolínico

15 **Paso 1:** A una disolución de 2-oxopropanoato de etilo (15 equiv.) a 0 °C se añadió H₂O₂ (10 equiv.) gota a gota. La mezcla fría (que seguía agitada a 0 °C) se insertó a través de una sonda en una mezcla de 1-(piridin-4-il)etanona (1,0 equiv.), H₂SO₄ (1,0 equiv.) y FeSO₄·7H₂O (10 equiv.) en DCM/agua (15:1, 0,08 M) a ta en 3 h. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 30 min más. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas de DCM combinadas se lavaron con sulfito de sodio al 5%, salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (ISCO, 0-60% de EtOAc/Heptano) dio 4-acetilpicolinato de etilo con un rendimiento del 46%. LCMS *m/z* (M+H) = 193,9, Rt = 0,51 min.

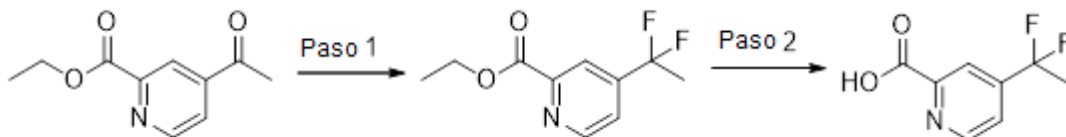
20 **Paso 2:** Se disolvió 4-acetilpicolinato de etilo (1,0 equiv.) en THF (0,1 M) y la disolución se enfrió hasta -78 °C. Se añadió metilitio (1,2 equiv.) a lo largo de un periodo de 5 min y la mezcla se agitó a -78 °C durante 5 min más. La reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-100% de acetato de etilo/heptanos) para dar 4-(2-hidroxiopropan-2-il)picolinato de etilo con un rendimiento del 47%. LCMS *m/z* (M+H) = 210,2, Rt = 0,43 min.

25 **Paso 3:** A una disolución de 4-(2-hidroxiopropan-2-il)picolinato de etilo (1,0 equiv.) en THF (0,13 M) se añadió LiOH (3,0 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 4 h. Se concentró para eliminar la mayor parte del THF y el residuo se neutralizó con HCl 6 N hasta pH = 3. La mezcla se diluyó con agua y MeCN, entonces se liofilizó para dar ácido 4-(2-hidroxiopropan-2-il)picolínico que contenía 3,0 equiv. de LiCl. LCMS *m/z* (M+H) = 181,9, Rt = 0,18 min.

Síntesis de ácido 4-(2-fluoropropan-2-il)picolínico

40 **Paso 1:** A una disolución de 4-(2-hidroxiopropan-2-il)picolinato de etilo (1,0 equiv.) en DCM (0,1 M) a -78 °C se añadió DAST (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y se calentó hasta ta y se agitó a ta durante 1 h. El LC-MS indicó que la conversión era total. Se añadió disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se agitó durante 15 minutos, a continuación la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar 4-(2-fluoropropan-2-il)picolinato de etilo con un rendimiento del 98%. LCMS *m/z* (M+H) = 211,9, Rt = 0,69 min.

45 **Paso 2:** A una disolución de 4-(2-fluoropropan-2-il)picolinato de etilo (1,0 equiv.) en THF (0,19 M) se añadió LiOH (3,8 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 4 h. Se concentró para eliminar la mayor parte del THF, y el residuo se neutralizó con HCl 6 N hasta pH = 3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró para producir ácido 4-(2-fluoropropan-2-il)picolínico con un rendimiento del 71%. LCMS *m/z* (M+H) = 183,9, Rt = 0,32 min.

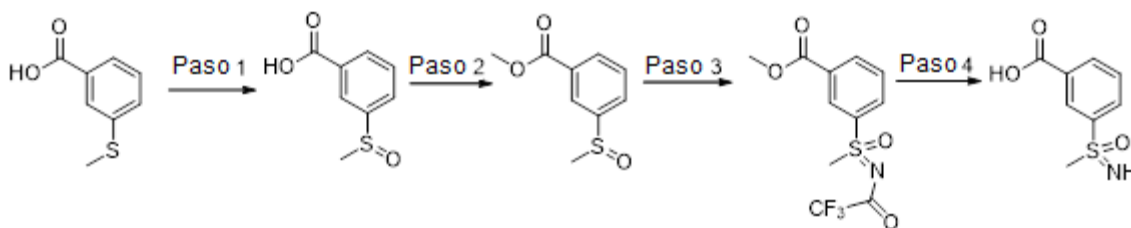
Síntesis de ácido 4-(1,1-difluoroetil)picolínico

5 **Paso 1:** Una disolución de 4-acetilpicolinato de etilo (1,0 equiv.) en 1,0 equiv. de DeoxyFluor (al 50% en tolueno) se agitó durante 12 h a 85 °C. La mezcla de reacción se añadió entonces a una disolución de NaCl(sat). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron, y el material resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un sistema ISCO (heptano-EtOAc) para producir 4-(1,1-difluoroetil)picolinato de etilo con un rendimiento del 72 %. LCMS m/z (M+H) = 216,1, Rt = 0,70 min.

10

15 **Paso 2:** A una disolución de 4-(1,1-difluoroetil)picolinato de etilo (1,0 equiv.) en THF (0,2 M) se añadió LiOH (3,9 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 4 h. Se concentró para eliminar la mayor parte del THF, y el residuo se neutralizó con HCl 6 N hasta pH = 3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró para producir ácido 4-(1,1-difluoroetil)picolínico con un rendimiento del 86%. LCMS m/z (M+H) = 187,9, Rt = 0,41 min.

15

Síntesis de ácido 3-(S-metilsulfonimidoil)benzoico

20 **Paso 1:** Se preparó una disolución de NaIO₄ (1,0 equiv.) en agua (0,11 M) y entonces se añadió gota a gota a una disolución agitada de ácido 3-(metiltio)benzoico (1,0 equiv.) en MeOH (0,11 M) a 0 °C. Una vez finalizada la adición, se dejó que la mezcla se calentara hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. El LCMS mostró una conversión limpia, de aproximadamente un 20% en total, en producto. Se continuó agitando a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, el residuo de filtración se lavó con MeOH. El filtrado se concentró hasta obtener un sólido de color rosa anaranjado y se obtuvo ácido 3-(metilsulfinil)benzoico con un rendimiento cuantitativo. LCMS (m/z) (M+H) = 185,1, Rt = 0,35 min.

25

30 **Paso 2:** A una disolución de ácido 3-(metilsulfinil)benzoico (1,0 equiv.) en THF (0,2 M) a 25 °C se añadió CDI (1,2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 15 min. Entonces se añadió MeOH (8,0 equiv.) y la reacción se calentó brevemente hasta casi reflujo y después se dejó que se enfriara de nuevo hasta temperatura ambiente. El LCMS muestra una conversión aproximadamente limpia, casi total en producto. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de bicarbonato de sodio acuosa saturado y salmuera, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, HCl diluido y salmuera de nuevo, y después se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna rápida Grace en gel de sílice eluyendo con heptano y un gradiente de EtOAc de 0-100%. Las fracciones de producto se eluyen en torno a un 75% de EtOAc y se concentraron para dar 3-(metilsulfinil)benzoato de metilo como un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 70%. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 2,76 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 7,65 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,18 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 198,9, Rt = 0,47 min.

35

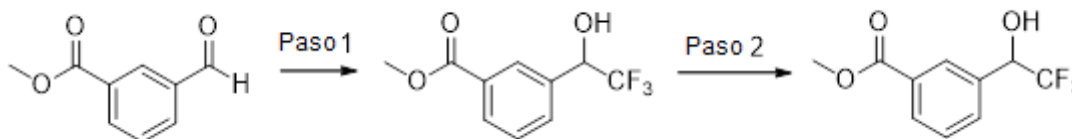
40 **Paso 3:** A una disolución de 3-(metilsulfinil)benzoato de metilo (1,0 equiv.) en DCM (0,1 M) a 25 °C en Ar se añadieron 2,2,2-trifluoroacetamida (2,0 equiv.), MgO (4,0 equiv.), dímero de acetato de rodio (II) (0,05 equiv.) y diacetoxiyodobenceno (1,5 equiv.), y la mezcla se agitó durante la noche. El LCMS muestra el consumo casi total del material de partida y una conversión limpia en producto (M+1=310, Rt=0,76). La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, lavando con DCM, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida Grace en gel de sílice, eluyendo con heptano y un gradiente de EtOAc de 0-75%. Las fracciones de producto se eluyen entorno a un 40% de EtOAc y se concentraron para dar 3-(S-metil-N-(2,2,2-trifluoroacetil)sulfonimidoil)benzoato de metilo con un rendimiento del 90 % como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 3,50 (s, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 7,78 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 8,17 - 8,23 (m, 1 H) 8,41 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 310,0, Rt = 0,76 min.

45

50 **Paso 4:** A una disolución agitada de 3-(S-metil-N-(2,2,2 trifluoroacetil)sulfonimidoil)benzoato de metilo (1,0 equiv.) en THF y MeOH (2:1, 0,09 M) a 25 °C se añadió LiOH (ac. 2 M) (3,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 3 h. El LCMS muestra el

consumo total del material de partida y una conversión limpia en producto. La mayor parte del THF/MeOH se eliminó mediante concentración y después la mezcla se acidificó utilizando HCl 1 M. El producto no se pudo extraer de la fase acuosa con disolventes orgánicos, de modo que la capa acuosa ácida se diluyó con un poco de acetonitrilo y después se liofilizó para dar ácido 3-(S-metilsulfonimidoil)benzoico como un sólido blanco que probablemente contiene aprox. 3,5 eq de LiCl. Esto computa a un rendimiento calculado del 99% del producto deseado. LCMS (m/z) (M+H) = 199,9, Rt = 0,25 min

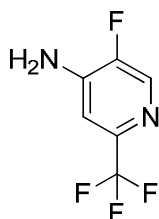
Síntesis de ácido 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoico



Paso 1: Se añadieron trimetil(trifluorometil)silano (1,3 equiv.) y fluoruro de cesio (0,1 equiv.) a una disolución de formilbenzoato de metilo (1,0 equiv.) en THF (0,3 M) a temperatura ambiente en nitrógeno y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 30 min para iniciar la reacción, lo cual se reconoció por la aparición de un color amarillo pálido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, después de lo cual se añadió HCl (ac) (1M) y la mezcla se agitó durante 15 min más. La mezcla se extrajo entonces con EtOAc, se lavó (NaHCO₃ saturado, salmuera), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío. El producto se purificó mediante ISCO y se eluyó con de un 0 a un 70% de acetato de etilo en heptano para dar 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoato de metilo con un rendimiento del 81%. LCMS (m/z) (M+H) = 234,9, Rt = 0,74 min.

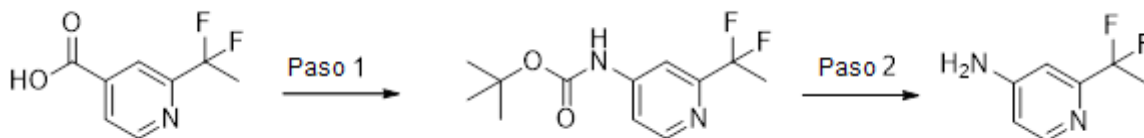
Paso 2: Se añadió hidróxido de litio (5,0 equiv, disolución acuosa 2M) a 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoato de metilo (1,0 equiv.) en acetonitrilo y agua (2:1, 0,001M) a 0 °C, y entonces se llevó la mezcla hasta TA y se agitó durante 6h. La mezcla se acidificó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo para dar ácido 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoico con un rendimiento del 91%. LCMS (m/z) (M+H) = 219,1, Rt = 0,3 min.

Síntesis de 5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-amina



Se disolvió 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (1,0 equiv.) en ACN (0,06). Se añadió Selectfluor (2,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 días. Se añadió disolución sat. de bicarbonato de sodio para desactivar la reacción, se repartió con acetato de etilo, la fase orgánica se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía rápida ISCO (0-70% de acetato de etilo en heptano) para producir 5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-amina con un rendimiento del 23 %. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 4,52 (s a., 2 H) 6,97 - 7,16 (m, 1 H) 8,27 (d, J=2,35 Hz, 1 H).

Síntesis de 2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-amina

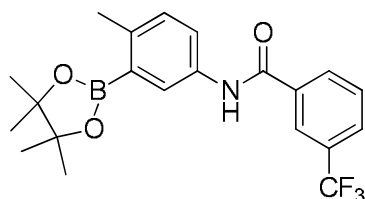


Paso 1: A una disolución de ácido 2-(1,1-difluoroetil)isonicotínico (1,0 equiv.) en dioxano (0,3 M) se añadieron azida difenil fosforílica (1,8 equiv.), alcohol *t*-butílico (6,0 equiv.) y TEA (1,8 equiv.). La reacción se desgasificó durante 1 min, a continuación se calentó a 110 °C durante 3,0 h. El dioxano se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se cargó sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 0-50% de EtOAc en heptanos). Las fracciones puras se combinaron

y se concentraron para producir (2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo con un rendimiento del 44 % como un aceite incoloro. LCMS (m/z) (M+H) = 259, R_t = 0,68.

Paso 2: A una disolución de (2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) en DCM (0,25 M) se añadió TFA (10 equiv.) y se dejó agitar a TA durante 6 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se recogió en DCM y se hizo pasar a través de una columna de carbonato para eliminar la sal de TFA, la columna se lavó varias veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para producir 2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-amina con un rendimiento del 54 %. LCMS (m/z) (M+H) = 158,9, R_t = 0,29.

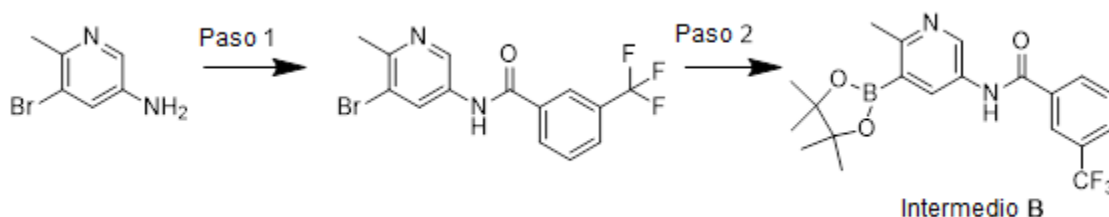
10 Síntesis de *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



Intermedio A

15 A una disolución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,0 equiv.) en THF (0,1 M) a 0 °C se añadió cloruro de 3-trifluorometilbenzoilo (1,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución se concentró y se secó al vacío para dar *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como un sólido pardo con un rendimiento del 96%. LCMS (m/z) (M+H) = 406,2, R_t = 1,24 min.

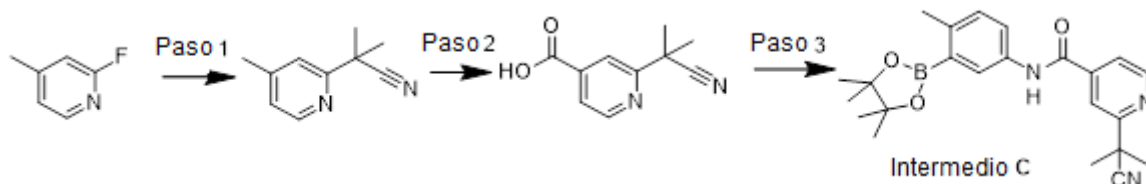
20 Síntesis de *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



25 **Paso 1:** A una disolución 0,4 M de 5-bromo-6-metilpiridin-3-amina (1,00 equiv.) en DCM se añadió DIEA (1,00 equiv.) y cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (1,00 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar *N*-(5-bromo-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanquecino con un rendimiento del 98%. LCMS (m/z) (M+H) = 359,0/361,0, R_t = 0,86 min.

30 **Paso 2:** A una disolución 0,27 M de *N*-(5-bromo-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,00 equiv.) en 1,4-dioxano se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,50 equiv.), acetato de potasio (2,00 equiv.) y aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,10 equiv.). La reacción se irradió a 120°C durante 20 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como un sólido pegajoso marrón oscuro con un rendimiento cuantitativo. LCMS (m/z) (M+H) = 325,0, R_t = 0,59 min.

35 Síntesis de 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isonicotinamida

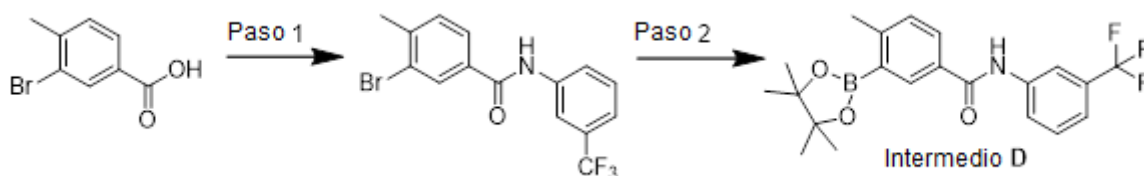


40 **Paso 1:** En una mezcla de 2-fluoro-4-metilpiridina (1,0 equiv.) e isobutironitrilo (4,0 equiv.) se insertó a través de una sonda KHMDS (1,2 equiv.) en tolueno. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas momento en el que la reacción se enfrió hasta TA, se desactivó con NH₄Cl (ac), se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se utilizó en el siguiente paso. LCMS (m/z) (M+H) = 161,1, R_t = 0,48 min.

Paso 2: A una disolución de 2-metil-2-(4-metilpiridin-2-il)propanonitrilo (1,0 equiv.) en agua (0,38 M) se añadió permanganato de potasio (6,0 equiv.). La mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta ta, se acidificó con HCl 2 M hasta pH 4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El LC-MS mostró que el sólido amarillento bruto seguía conteniendo un 15% de diácido. El bruto se redisolvió en EtOAc y se lavó con agua ácida (pH 4). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para producir un sólido blanquecino. No quedaba diácido. Utilizado tal cual en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 191,0, Rt = 0,53 min.

Paso 3: Se añadió EDC (1,3 equiv.) a una disolución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,0 equiv.), ácido 2-(2-cianopropan-2-il)isonicotínico (1,2 equiv.), HOAt (1,3 equiv.) en DMF (0,19 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con hidróxido de sodio acuoso 1M y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isonicotinamida con un rendimiento del 97%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 406,2, Rt = 1,10 min.

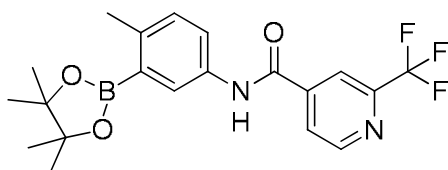
Síntesis de *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



Paso 1: A una disolución de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (1,0 equiv.) en DMF (1,2M) se añadieron EDC (1,0 equiv.) y HOBt (1,0 equiv.) seguidos de 3-trifluorometilaniлина (1,0 equiv.), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 100% de acetato de etilo en heptanos para dar 3-bromo-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida con un rendimiento del 83%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 358/360, Rt = 1,1 min.

Paso 2: A 3-bromo-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida (1,0 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador se añadió dioxano (0,5M), se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3 equiv.) y acetato de potasio (6 equiv.), y se burbujeó nitrógeno en la mezcla de reacción durante 5 min. A esta se añadió el aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.), y el vial se selló y se calentó hasta 120 °C durante 16h. La mezcla de reacción se filtró, y el papel de filtro se lavó con diclorometano, y el filtrado se concentró al vacío. Entonces se cargó en Celite y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos para obtener *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento cuantitativo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 406,2, Rt = 1,2 min.

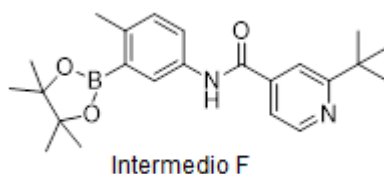
Síntesis de *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



Intermedio E

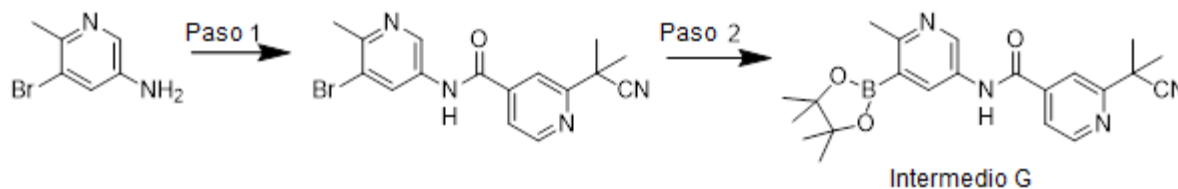
A una mezcla de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,0 equiv.) y ácido 3-(trifluorometil)benzoico (1,1 equiv.) en DMF (0,27 M) se añadieron HOAt (1,3 equiv.) y EDC (1,3 equiv.). Después de 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó secuencialmente con hidróxido de sodio acuoso 1 M y salmuera, y después se secó con sulfato de sodio. La disolución se concentró y se secó al vacío para dar *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida con un rendimiento del 91%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 407,1, Rt = 1,13 min.

2-(*tert*-Butil)-*N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isonicotinamida



Una disolución de éster pinacólico del ácido 5-amino-2-metilfenilborónico (1,0 equiv.), ácido 2-(*tert*-butil)isonicotínico (1,0 equiv.), EDC (1,0 equiv.) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,380 g, 1,0 equiv.) en DMF (0,3 M) se agitó a TA durante 68 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc y agua, la capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 2-(*tert*-butil)-*N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isonicotinamida como un sólido blanco, 91%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 395,1, Rt = 0,71 min.

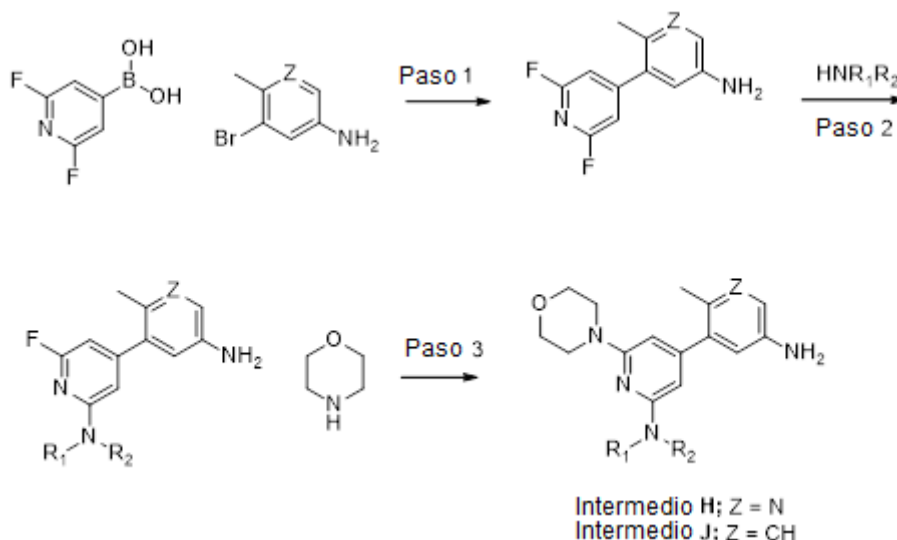
Síntesis de 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida



Paso 1: Se añadió EDC (1,3 equiv.) a una disolución de 5-bromo-6-metilpiridin-3-amina (1,05 equiv), ácido 2-(2-cianopropan-2-il)isonicotínico (1,0 equiv), HOAt (1,3 equiv) en DMF (0,17 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con hidróxido de sodio acuoso 1M y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante ISCO (50% de EtOAc/Heptano). Las fracciones combinadas seguían conteniendo un 17% de 5-bromo-6-metilpiridin-3-amina. Añadir ácido 2-(2-cianopropan-2-il)isonicotínico (0,3 equiv), EDC (0,3 equiv), HOAt (0,3 equiv) en DMF (0,17 M). Después de agitar a ta durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con hidróxido de sodio acuoso 1M y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir *N*-(5-bromo-6-metilpiridin-3-il)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida, 71%, en tres pasos. LCMS (*m/z*) (M+H) = 359,0, Rt = 0,73 min.

Paso 2: A una disolución de *N*-(5-bromo-6-metilpiridin-3-il)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida (1,0 equiv.) en dioxano (0,18 M) se añadió acetato de potasio (5,0 equiv.) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,5 equiv.). La disolución se desgasificó con nitrógeno y se añadió Pd(dppf)Cl₂-DCM. La reacción se calentó entonces hasta 80 °C durante la noche. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se valoró entonces en hexano. Se filtró y el sólido se recogió para producir 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida con un rendimiento del 82%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 325,1, Rt = 0,49 min. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl₃>) δ ppm 1,27 (s, 6 H), 1,32 - 1,40 (m, 12 H), 1,82 (s, 6 H), 2,75 (s, 3 H), 7,69 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H), 7,86 - 7,95 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,28 (s a., 1 H), 8,79 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H), 8,89 (s a., 1 H).

Síntesis de 4-piridinilfenil/3-piridinilaminas sustituidas con amina como intermedios



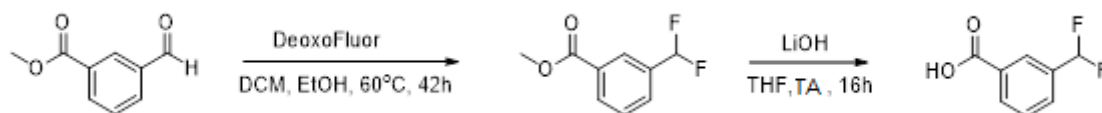
Síntesis de 2-((5-amino-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-2'-il)amino)etanol

5 **Paso 1:** A una disolución 0,3M de 5-bromo-6-metilpiridin-3-amina (1,00 equiv.) en DME se añadieron ácido (2,6-difluoropiridin-4-il)borónico (1,30 equiv.), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,05 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h en un baño de aceite. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre agua y EtOAc (3x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo en heptano, gradiente de 0-100%) para dar 2',6'-difluoro-2-metil-[3,4'-bipiridin]-5-amina (rendimiento del 90,0 %) como un sólido naranja. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 5,31 (s, 2 H) 6,84 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,23 (s, 2 H) 7,94 (d, J=2,74 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) =222,1, Rt = 0,41 min.

15 **Paso 2:** A una suspensión 0,35M de 2',6'-difluoro-2-metil-[3,4'-bipiridin]-5-amina (1,00 eq) y carbonato de potasio (1,20 eq) en DMSO se añadió 2-aminoetanol (5,10 eq) gota a gota. La reacción era una mezcla se calentó hasta 35°C durante 18 h en un baño de aceite. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se lavó adicionalmente con EtOAc (3x75 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron para producir 2-((5-amino-6'-fluoro-2-metil-[3,4'-bipiridin]-2'-il)amino)etanol (95%). No se realizó purificación posterior. LCMS (*m/z*) (M+H) =263,0, Rt = 0,38 min.

25 **Paso 3:** A una suspensión 0,5M de 2-((5-amino-6'-fluoro-2-metil-[3,4'-bipiridin]-2'-il)amino)etanol (1,00 equiv.) y carbonato de potasio (1,20 eq) en DMSO se añadió morfolina (5 eq). La mezcla de reacción se irradió a 150 °C durante 30 min en el microondas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre agua y EtOAc (3x75 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (MeOH en DCM, gradiente de 0-15%) para dar 2-((5-amino-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-2'-il)amino)etanol (rendimiento del 58,0 %) como un sólido pardo. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 3,26 - 3,30 (m, 2 H) 3,37 (t, J=4,50 Hz, 4 H) 3,52 (c, J=6,00 Hz, 2 H) 3,64 - 3,69 (m, 4 H) 4,63 (t, J=5,48 Hz, 1 H) 5,11 (s, 2 H) 5,72 - 5,80 (m, 2 H) 6,24 (t, J=5,48 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=2,74 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) =330,1, Rt = 0,32 min.

Síntesis de ácido 3-(difluorometil)benzoico

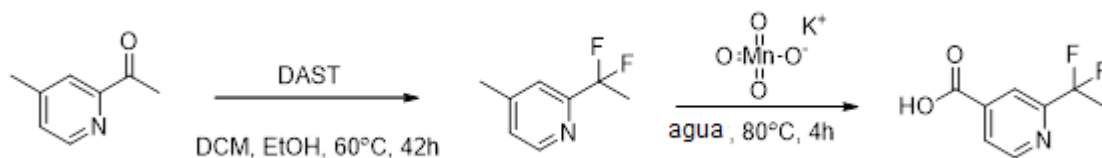


35 **Paso 1:** En un vial de alta presión, a una disolución de 3-formilbenzoato de metilo (1 equiv.) en DCM/EtOH (867:1, 0,40M) se añadió DeoxoFluor (2,0 equiv.). La reacción se purgó con N₂, el recipiente se selló y se calentó a 60 °C. Después de 18 h de agitación, se añadió DeoxoFluor (2,0 equiv.) y se dejó agitar durante 42 h. La reacción se monitorizó por TLC (25% de EtOAc en heptanos). La reacción se repartió entre salmuera y EtOAc. La capa acuosa se lavó adicionalmente con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetato de etilo de 0-25%. Se aisló 3-(difluorometil)benzoato de metilo como un aceite amarillo con un rendimiento del 62%. ¹H RMN (400

MHz, $\langle cdcl_3 \rangle$ δ ppm 3,94 (s, 3 H) 6,53 - 6,84 (m, 1 H) 7,54 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,71 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,15 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H).

Paso 2: A una disolución de 3-(difluorometil)benzoato de metilo (1 equiv.) en THF (0,25M) se añadió LiOH 1M (2,5 equiv.) y se dejó agitar a TA. Tras la adición inicial de LiOH, la disolución pasó de transparente a un naranja quemado, y después de 2h, la disolución es amarilla clara. La reacción se agitó durante 18 h a TA. Los volátiles se eliminaron al vacío y la fase acuosa se acidificó hasta \sim pH 3. Se formó un precipitado blanco, se filtró y se secó. Se aisló ácido 3-(difluorometil)benzoico con un rendimiento del 78%. LCMS (m/z) (M+H) = 245,1, $R_t=0,73$). 1H RMN (400 MHz, $\langle dmso \rangle$) δ ppm 6,97 - 7,30 (m, 1 H) 7,63 - 7,71 (m, 1 H) 7,83 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,06 - 8,16 (m, 1 H)

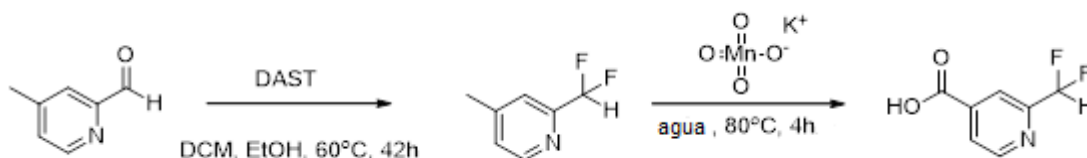
Síntesis de ácido 2-(1,1-difluoroetil)isonicotínico



Paso 1: En un vial de alta presión que contenía una disolución de 1-(4-metilpiridin-2-il)etanona (1,0 equiv.) y EtOH (0,1 equiv) en DCM (2,0M) se añadió DAST (2,5 equiv.). La reacción se calentó hasta 30 oC y se calentó durante 48 h. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado (MH^+ - 157,9, $R_t - 0,54$ min). La reacción se diluyó con DCM y se desactivó con $NaHCO_3$, lentamente a 0oC. Las fases se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetato de etilo de 0-100%. Se aisló 2-(1,1-difluoroetil)-4-metilpiridina con un rendimiento del 27%. LCMS (m/z) (M+H) = 157,9, $R_t=0,54$.

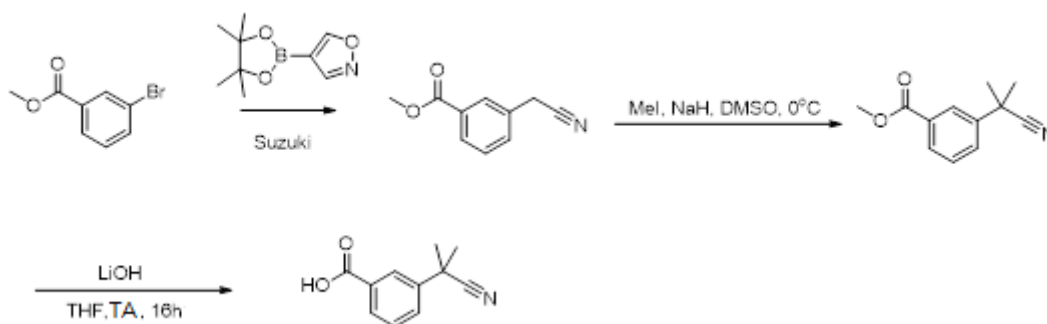
Paso 2: A una disolución de 2-(1,1-difluoroetil)-4-metilpiridina (1 equiv.) en agua (2,0 M) se añadió $KMnO_4$ (3,0 equiv) y se calentó hasta 80 °C durante 4 h. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado (MH^+ - 188,0, $R_t - 0,52$ min). La reacción se acidificó hasta pH 3 con HCl 1M. El precipitado blanco se filtró y se secó. Se aisló ácido 2-(1,1-difluoroetil)isonicotínico con un rendimiento del 12%. LCMS (m/z) (M+H) = 188,0, $R_t=0,52$). 1H RMN (400 MHz, $\langle cd_3od \rangle$) δ ppm 2,01 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 8,00 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,80 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H).

Síntesis de ácido 2-(difluorometil)isonicotínico



El procedimiento sigue exactamente el del ácido 2-(1,1-difluoroetil)isonicotínico. Se aisló ácido 2-(difluorometil)isonicotínico con un rendimiento del 23%. LCMS (m/z) (M+H) = 174,0, $R_t=0,48$).

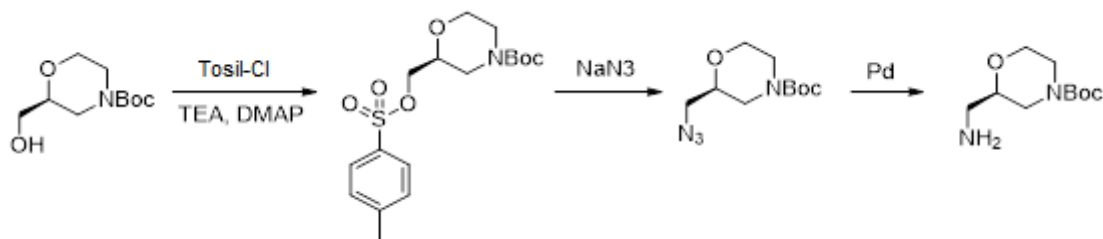
Síntesis de ácido 3-(2-cianopropan-2-il)benzoico



Paso 1: A un vial con un imán agitador se añadieron 3-bromobenzoato de metilo (1,0 equiv.), ácido 4-isoxazolborónico (1,2 equiv.), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.), KF 1M (2,0) y DMSO (0,10 M). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando nitrógeno, y el vial se tapó y calentó a 130 °C durante 18 h. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado (MH⁺ - 176, Rt = 0,62 min). La mezcla de reacción se diluyó con una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetato de etilo de 0-100%. Se aisló 3-(cianometil)benzoato de metilo con un rendimiento del 69%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 176,1, Rt = 0,62). 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 3,92 (s, 3 H), 3,99 (s, 2 H), 7,49 - 7,55 (m, 1 H), 7,62 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H).

Paso 2: A una disolución de 3-(cianometil)benzoato de metilo (1,0 equiv.) en DMSO (0,50 M) se añadió lentamente NaH (3 equiv.) a 0 °C y se dejó agitar durante 20 min. A la mezcla se añadió MeI (3,0 equiv.) y se dejó agitar 18 h a TA. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado (MH⁺ - 204, Rt = 0,78 min). Con enfriamiento con hielo, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetato de etilo de 0-50%. Se aisló 3-(2-cianopropan-2-il)benzoato de metilo con un rendimiento del 63%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 204,1, Rt = 0,78).

Paso 3: A una disolución de 3-(2-cianopropan-2-il)benzoato de metilo (1 equiv.) en THF (0,10 M) se añadió LiOH 1M (2,5 equiv.) y se dejó a agitar a TA durante 18 h. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado (MH⁺ - 190, Rt = 0,60 min). Los volátiles se eliminaron al vacío y la fase acuosa se acidificó hasta ~pH3 con HCl 1M. Se formó un precipitado blanco, se filtró y se secó. Se aisló ácido 3-(2-cianopropan-2-il)benzoico con un rendimiento del 63%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 190,1, Rt = 0,60. 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,76 (s, 6 H) 7,54 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,74 - 7,80 (m, 1 H) 8,00 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,16 - 8,21 (m, 1 H).

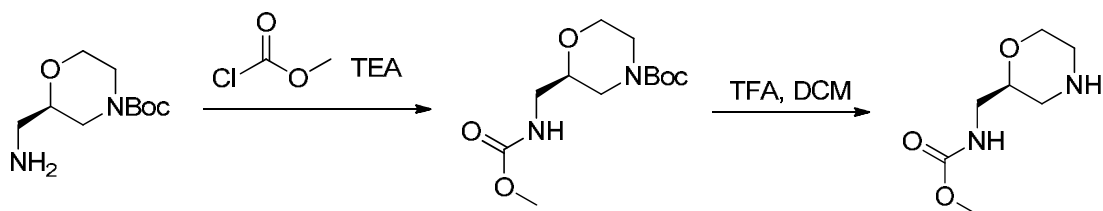


Síntesis de (*R*)-2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo

Paso 1. Una disolución de (*S*)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.), cloruro de tosilo (1,10 equiv.), trietilamina (1,40 equiv.) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0,1 equiv.) en diclorometano (0,1 M) a TA. La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua, y la capa acuosa se separó y se lavó secuencialmente con NaOH (1 M), agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, después se concentró al vacío para producir (*S*)-2-((tosiloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 99%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 390,2, Rt = 0,84 min.

Paso 2. A una disolución de (*S*)-2-((tosiloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) en DMF (0,1 M) a TA se añadió azida de sodio (2,00). La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C durante 24 h. La reacción se enfrió entonces hasta TA y se repartió entre agua y éter dietílico. La capa orgánica se separó, a continuación se lavó con agua seguida de salmuera, después se secó con sulfato de sodio. La capa orgánica se concentró entonces al vacío para producir (*S*)-2-(azidometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite sólido blanco con un rendimiento del 83%.

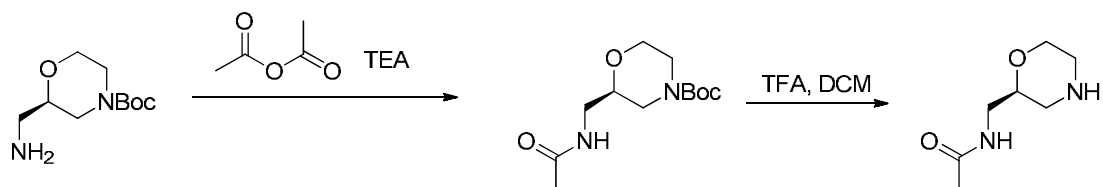
Paso 3. Se hizo el vacío en una disolución de (*S*)-2-(azidometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) en etanol (0,1 M) y se volvió a llenar de argón (x3). A continuación se añadió Pd/C (0,20 eq.) a la disolución, y se hizo el vacío en la mezcla y se volvió a llenar de hidrógeno (x 3). La mezcla se agitó entonces a TA sometida a una presión positiva de hidrógeno atmosférico (globo) durante 24 h. El hidrógeno gaseoso se extrajo haciendo el vacío y la reacción se volvió a llenar de argón. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de un lecho de Celite y después se concentró al vacío para obtener (*R*)-2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco con un rendimiento del 91%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 217,1, Rt = 0,43 min.



Síntesis de (S)-(morfolin-2-ilmetil)carbamato de metilo

5 **Paso 1.** A una disolución de (R)-2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) y trietilamina (3,0 equiv.) en diclorometano (0,1 M) se añadió cloroformiato de metilo (1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 45 min. Después de concentrar, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y después con salmuera. Después de secar con sulfato de sodio, la disolución se concentró al vacío para dar (R)-2-
10 (((metoxicarbonil)amino)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo bruto que se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (*m/z*) (M+H) = 175,1 (-Boc), Rt = 0,63 min.

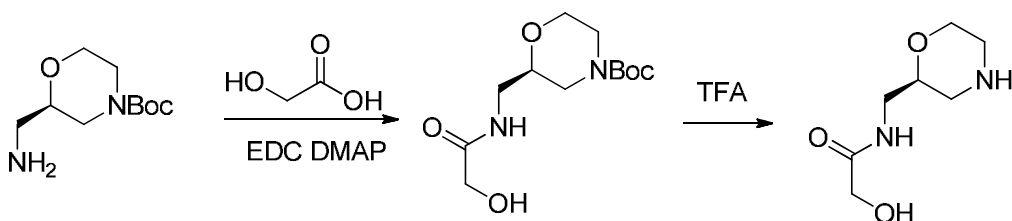
Paso 2. A una disolución 4:1 de diclorometano y TFA (0,1 M) se añadió (R)-2-(((metoxicarbonil)amino)metil)morfolin-4-
15 carboxilato de *tert*-butilo. Después de 1 h, la disolución se concentró entonces al vacío para dar (S)-(morfolin-2-ilmetil)carbamato de metilo bruto que se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (*m/z*) (M+H) = 175,0, Rt = 0,11 min.



Síntesis de (S)-N-(morfolin-2-ilmetil)acetamida

20 **Paso 1.** A una disolución de (R)-2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) y trietilamina (1,5 equiv.) en diclorometano (0,1 M) se añadió anhídrido acético (1,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 45 min. Después de concentrar, el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua y después con salmuera. Después de secar con sulfato de sodio, la disolución se concentró al vacío para dar (R)-2-
25 (acetamidometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo bruto que se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (*m/z*) (M+H) = 159,1 (-Boc), Rt = 0,53 min.

Paso 2. A una disolución 4:1 de diclorometano y TFA (0,1 M) se añadió (R)-2-(acetamidometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo. Después de 1 h, la disolución se concentró entonces al vacío para dar (S)-N-(morfolin-2-ilmetil)acetamida bruta que se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (*m/z*) (M+H) = 159,0, Rt = 0,11 min.



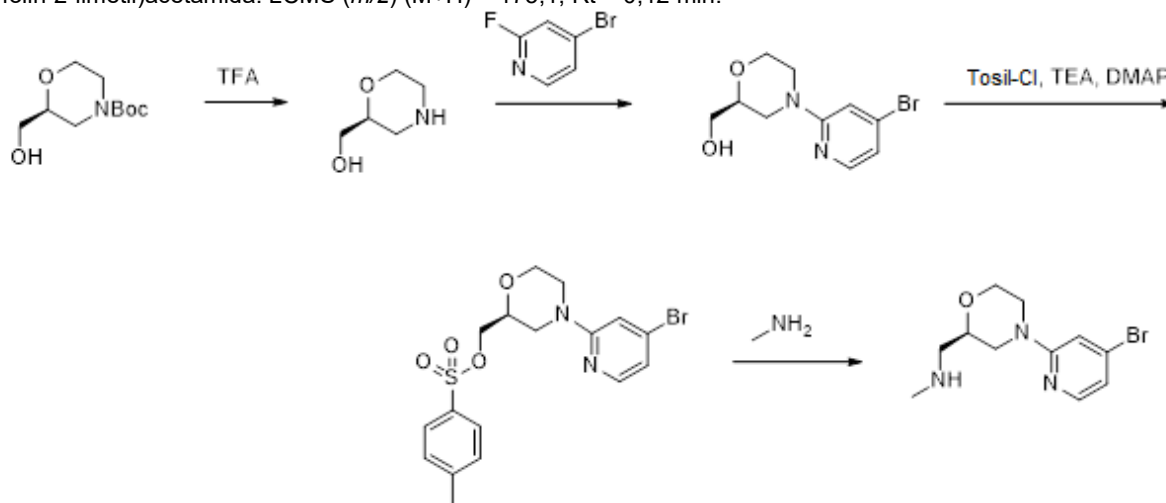
30

Síntesis de (S)-2-hidroxi-N-(morfolin-2-ilmetil)acetamida

35 **Paso 1.** Una mezcla de (R)-2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.), ácido 2-hidroxiacético (1,80 equiv.), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (2,0 equiv.) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,20 equiv.) se agitó en DCM (0,1 M) a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó con agua y se lavó (3X) con agua. Las fracciones acuosas combinadas se retroextrajeron entonces con cloroformo (4X) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se hizo pasar a través de un lecho de gel de SiO₂ utilizando un 5-50% de MeOH/DCM y se concentró para producir (R)-2-((2-

hidroxiacetamido)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite. LCMS (m/z) (M+H) = 175,1 (-Boc), Rt = 0,55 min.

Paso 2. Se disolvió (*R*)-2-((2-hidroxiacetamido)metil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) en DCM:TFA (4:1, 0,5 M) y se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora, la disolución se concentró para producir (*S*)-2-hidroxi-*N*-(morfolin-2-ilmetil)acetamida. LCMS (m/z) (M+H) = 175,1, Rt = 0,12 min.



(*R*)-1-(4-(4-Bromopiridin-2-il)morfolin-2-il)-*N*-metilmetanamina

10

Paso 1. A una disolución 4:1 de diclorometano y TFA (0,1 M) se añadió (*S*)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo. Después de 1 h, la disolución se concentró entonces al vacío para dar (*S*)-morfolin-2-ilmetanol bruto que se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 60,0, Rt = 0,11 min.

15

Paso 2. Refiérase al modelo.

20

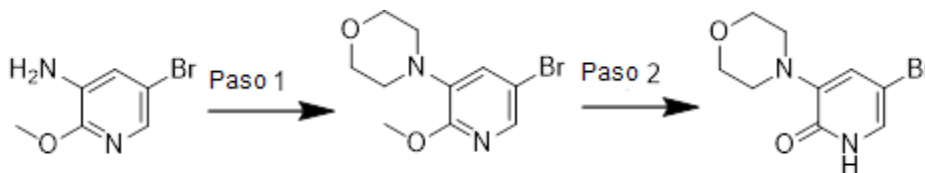
Paso 3. Una disolución de (*S*)-4-(4-bromopiridin-2-il)morfolin-2-il)metanol (1,0 equiv.), cloruro de tosilo (1,0 equiv.), trietilamina (1,40 equiv.) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0,1 equiv.) en diclorometano (0,1 M) a TA. La mezcla resultante se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua, y la capa acuosa se separó y se lavó secuencialmente con NaOH (1 M), agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, después se concentró al vacío para producir 4-metilbencenosulfonato de (*S*)-4-(4-bromopiridin-2-il)morfolin-2-il)metilo con un rendimiento del 56%. LCMS (m/z) (M+H) = 427,1/429,0, Rt = 0,77 min.

25

Paso 4. A una disolución 2 M de metilamina en metanol se añadió 4-metilbencenosulfonato de (*S*)-4-(4-bromopiridin-2-il)morfolin-2-il)metilo (1,0 eq). Esta disolución se calentó en el microondas a 80 °C. Después de 1 h, la disolución se concentró entonces al vacío y se añadió agua. La suspensión resultante se sometió a ultrasonidos y se centrifugó. La porción hidrosoluble se separó de los sólidos. La disolución acuosa resultante de (*R*)-1-(4-(4-bromopiridin-2-il)morfolin-2-il)-*N*-metilmetanamina se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 286,0/288,0, Rt = 0,34 min.

30

Síntesis de 5-bromo-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona



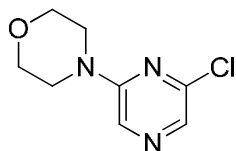
35

Paso 1: A una disolución de 5-bromo-2-metoxipiridin-3-amina (1,0 equiv.) en DMF se añadió 1-bromo-2-(2-bromoeto)etano (1,2 equiv.), seguido de DIEA (3,0 equiv.). La disolución se calentó a 120 °C durante 24 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetato de etilo de 0-25%. Se aisló 4-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)morfolina como un sólido amarillo con un rendimiento del 69%. LCMS (m/z) (M+H) = 273,0/274,9, Rt = 0,82 min. ¹H RMN (400 MHz, $\langle\text{cdcl}_3\rangle$) δ ppm 2,90 - 3,18 (m, 4 H) 3,76 - 3,91 (m, 4 H) 3,97 (s, 3 H) 7,14 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H).

40

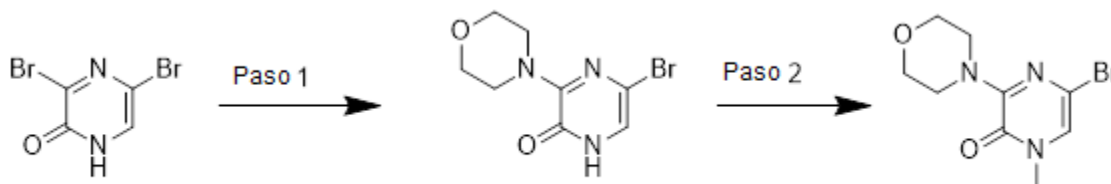
Paso 2: A una disolución de 4-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (0,3 M) se añadió HCl concentrado (5 equiv.) y la disolución se calentó hasta 100 °C durante 1 h. Al enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución se concentró a sequedad al vacío, a continuación se disolvió en agua y se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar 5-bromo-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona como un sólido beis con un rendimiento del 93%. LCMS m/z (M+H) = 258,9/260,9, Rt = 0,48 min.

Síntesis de 4-(6-cloropirazin-2-il)morfolina



A una disolución de 2,6-dicloropirazina (1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,3 M) se añadió morfolina (3,5 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El precipitado resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener 4-(6-cloropirazin-2-il)morfolina con un rendimiento del 75%. LCMS m/z (M+H) = 200,0, Rt = 0,61 min.

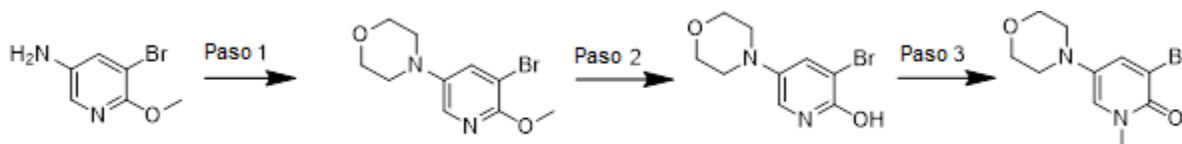
Síntesis de 5-bromo-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona



Paso 1: Una disolución de 3,5-dibromopirazin-2(1H)-ona (1,0 equiv.) en morfolina (5 equiv.) se calentó hasta 100 °C durante 24 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y el filtrado se separó por filtración. El filtrado se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y heptanos (0-50%). Las fracciones puras se concentraron para producir 5-bromo-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona como un sólido blanco con un rendimiento del 43%. LCMS m/z (M+H) = 259,9, Rt = 0,41 min.

Paso 2: A una disolución de 5-bromo-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.) en DMF (0,1 M) se añadió carbonato de potasio (2,0 equiv.) y yodometano (1,0 equiv.) a 0 °C, y la disolución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Una vez finalizada, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. Se aisló 5-bromo-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona con un rendimiento del 91%. LCMS m/z (M+H) = 274/276, Rt = 0,60 min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,42 (s, 3 H) 3,66-3,83 (m, 4 H) 3,85-4,00 (m, 4 H), 6,77 (s, 1 H).

Síntesis de 3-bromo-1-metil-5-morfolinopiridin-2(1H)-ona



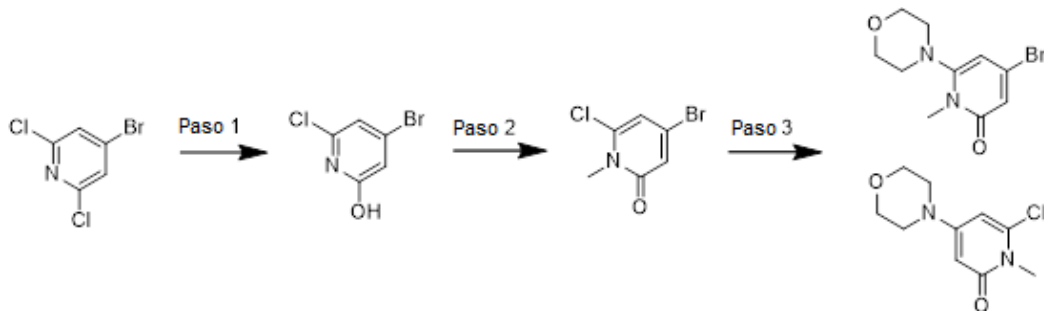
Paso 1: A una disolución de 5-bromo-6-metoxipiridin-3-amina (1,0 equiv.) en DMF se añadieron DIEA (3,0 equiv.) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (1,0 equiv.). La disolución se calentó hasta 120 °C durante 24 horas. Al enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 0-50% de acetato de etilo en heptanos. Las fracciones puras se concentraron para producir 4-(5-bromo-6-metoxipiridin-3-il)morfolina con un rendimiento del 53% como un aceite naranja. LCMS m/z (M+H) = 273/275, Rt = 0,61 min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,93-3,18 (m, 4 H) 3,80-4,05 (m, 7 H) 7,50 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 7,74 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H).

Paso 2: Una disolución de 4-(5-bromo-6-metoxipiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) en HCl 4M en dioxano (20 equiv.) se calentó hasta 110 °C durante 24 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con NaOH acuoso hasta pH ~ 6, entonces se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio,

se filtró y se concentró. Se aisló 3-bromo-5-morfolinopiridin-2-ol como el producto deseado con un rendimiento del 32%. LCMS (m/z) (M+H) = 259,0/261,0, Rt = 0,36 min.

5 **Paso 3:** A una disolución de 3-bromo-5-morfolinopiridin-2-ol (1,0 equiv.) en DMF (0,1M) se añadieron carbonato de potasio (2,0 equiv.) y yodometano (1,0 equiv.). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. Se aisló 3-bromo-1-metil-5-morfolinopiridin-2(1H)-ona con un rendimiento del 87%. LCMS (m/z) (M+H) = 273,0/275,0, Rt = 0,41 min.

10 Síntesis de 4-bromo-1-metil-6-morfolinopiridin-2(1H)-ona y 6-cloro-1-metil-4-morfolinopiridin-2(1H)-ona

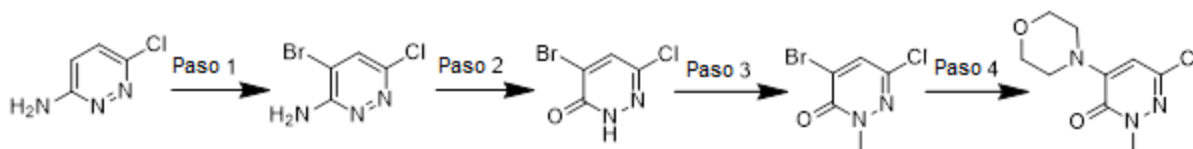


15 **Paso 1:** Una disolución de 4-bromo-2,6-dicloropiridina (1,0 equiv.) en dioxano e hidróxido de sodio acuoso (disolución al 15% en peso, relación 1:1, 0,55 M) se calentó en el microondas durante 30 min a 150 °C. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con HCl concentrado (pH = ~6) y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se secó al vacío para dar 4-bromo-6-cloropiridin-2-ol como un sólido blanquecino con un rendimiento del 76%. LCMS (m/z) (M+H) = 207,9/209,9, Rt = 0,60 min.

20 **Paso 2:** A una disolución de 4-bromo-6-cloropiridin-2-ol (1,0 equiv.) en DMF (0,16 M) se añadieron carbonato de potasio (2,0 equiv.) y yodometano (1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La disolución se agitó durante 2 horas, después se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces más, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y heptanos (0-50% de acetato de etilo). Las fracciones puras se concentraron para producir 4-bromo-6-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona con un rendimiento del 38%. LCMS (m/z) (M+H) = 221,9/223,9, Rt = 0,64 min.

25 **Paso 3:** A una disolución de 4-bromo-6-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.) en NMP (0,18 M) se añadieron morfolina (1,1 equiv.) y DIEA (1,1 equiv.). La disolución se agitó a 100 °C durante 4 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, a continuación salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y heptanos (0-100% de acetato de etilo, a continuación 90% de acetato de etilo y 10% de metanol). Se aislaron 4-bromo-1-metil-6-morfolinopiridin-2(1H)-ona con un rendimiento del 51% y 6-cloro-1-metil-4-morfolinopiridin-2(1H)-ona con un rendimiento del 15%. LCMS (m/z) (M+H) = 273/274,9, Rt = 0,53 min y LCMS (m/z) (M+H) = 229,1/230,9, Rt = 0,47 min respectivamente.

Síntesis de 6-cloro-2-metil-4-morfolinopiridazin-3(2H)-ona



40 **Paso 1:** A una disolución de 6-cloropiridazin-3-amina (1,0 equiv.) en MeOH (1M) a temperatura ambiente se añadió bicarbonato de sodio (2,0 equiv.) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición de bromo (1,0 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 20 h. Tras concentrar al vacío, el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con de un 100% de heptanos a un 80% de acetato de etilo:heptanos para producir 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina con un rendimiento del 50%. LCMS (m/z) (M+H) = 207,8/209,8, Rt = 0,47 min. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,31-5,63 (m, 2 H) 7,46-7,61 (m, 1H).

45 **Paso 2:** A una disolución enfriada (0-5 °C) de NaNO₂ (2,4 equiv.) en H₂SO₄ conc. (23 equiv.) se añadió 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (1,0 equiv.) en ácido acético (0,25 M). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min antes

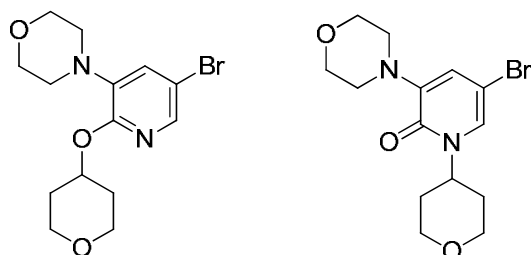
de calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. Se añadió agua y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas más. La mezcla de reacción se extrajo entonces con acetato de etilo, se secó con $MgSO_4$ y se concentró al vacío para producir un aceite marrón. El aceite se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 100% de heptanos a un 80% de acetato de etilo/heptanos para producir 4-bromo-6-cloropiridazin-3(2H)-ona como un sólido blanquecino con un rendimiento del 83%. LCMS (m/z)

(M+H) = 208,9/210,9, Rt = 0,42 min. 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 8,08-8,32 (m, 1 H) 13,25-13,71 (m, 1H).

Paso 3: A una disolución de 4-bromo-6-cloropiridazin-3(2H)-ona (1,0 equiv.) y Cs_2CO_3 (1,2 equiv.) en DMF (0,07 M) se añadió yodometano (1,5 equiv.) gota a gota en 20 min. La mezcla resultante se agitó durante 3 h. La mezcla resultante se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con cloruro de amonio, a continuación se extrajo con acetato de etilo, se secó con $MgSO_4$ y se concentró al vacío para producir un sólido marrón. El aceite se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 100% de heptanos a un 80% de acetato de etilo:heptanos para producir 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona como un sólido blanquecino con un rendimiento del 79%. LCMS (m/z) (M+H) = 222,9/224,9, Rt = 0,54 min. 1H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 3,77-3,86 (m, 3 H) 7,56-7,69 (m, 1H).

Paso 4: A una disolución de 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,0 equiv.) en DMF (0,3 M) se añadieron DIEA (1,0 equiv.) y morfolina (1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó hasta 120 °C durante 5 h y 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó con $MgSO_4$ y se concentró al vacío para producir 6-cloro-2-metil-4-mofolinopiridazin-3(2H)-ona como un sólido blanquecino con un rendimiento del 97%. LCMS (m/z) (M+H) = 230,0/232,0, Rt = 0,63 min.

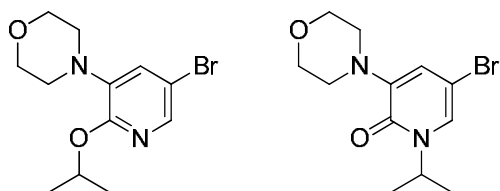
Síntesis de 4-(5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)morfolina Y 5-bromo-3-morfolino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2(1H)-ona



A una disolución 0,45 M de trifetilfosfina (1,50 equiv.) en DMF se añadió DIAD (1,50 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió tetrahidro-2H-piran-4-ol (2,00 equiv.) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió 5-bromo-3-mofolinopiridin-2(1H)-ona (1,00 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron con gel de sílice. El material se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (heptanos con un gradiente de acetato de etilo de 0-100%) para dar tanto el isómero *O*-alquilado (rendimiento del 88%) como el isómero *N*-alquilado (rendimiento del 11%).

4-(5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)morfolina: 1H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,82 (td, $J=8,51$, 4,30 Hz, 2 H) 2,09 (dt, $J=8,99$, 4,33 Hz, 2 H) 3,02 - 3,17 (m, 4 H) 3,56 - 3,73 (m, 2 H) 3,77 - 3,89 (m, 4 H) 3,90 - 4,03 (m, 2 H) 5,29 (dt, $J=8,01$, 3,99 Hz, 1 H) 7,13 (d, $J=2,10$ Hz, 1 H) 7,78 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 343,0/345,0, Rt = 0,92 min.

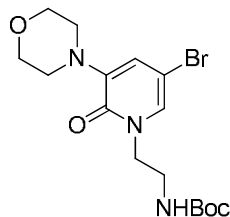
5-bromo-3-morfolino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2(1H)-ona: 1H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,26 (s, 2 H) 1,72 - 1,96 (m, 4 H) 3,08 - 3,24 (m, 4 H) 3,47 - 3,67 (m, 2 H) 3,79 - 3,95 (m, 4 H) 4,04 - 4,19 (m, 2 H) 5,14 (s, 1 H) 6,64 (d, $J=2,40$ Hz, 1 H) 7,13 (d, $J=2,40$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 342,9/344,9, Rt = 0,63 min.

Síntesis de 4-(5-bromo-2-isopropoxipiridin-3-il)morfolina Y 5-bromo-1-isopropil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona

Una disolución 0,3 M de 5-bromo-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,00 equiv.) en DMF se trató con hidruro sódico (1,20 equiv.). La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Se añadió 2-bromopropano (1,20 equiv.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (heptanos con un gradiente de acetato de etilo de 20-100%) para dar tanto el isómero *O*-alquilado (rendimiento del 56%) como el isómero *N*-alquilado (rendimiento del 26%).

4-(5-bromo-2-isopropoxipiridin-3-il)morfolina: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,39 (d, $J=6,16$ Hz, 6 H) 3,04 - 3,15 (m, 4 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 5,24 - 5,44 (m, 1 H) 7,12 (d, $J=2,10$ Hz, 1 H) 7,82 (d, $J=2,15$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 301,0/303,0, R_t = 0,99 min.

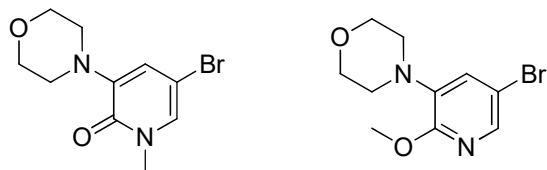
5-bromo-1-isopropil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,30 - 1,40 (m, 6 H) 3,12 - 3,21 (m, 4 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 5,19 - 5,33 (m, 1 H) 6,62 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,11 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 301,0/303,0, R_t = 0,70 min.

Síntesis de (2-(5-bromo-3-morfolino-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

Una disolución 0,3 M de 5-bromo-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,00 equiv.) en DMF se trató con hidruro sódico (1,20 equiv.). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió (2-bromoetil)carbamato de *tert*-butilo (1,20 equiv.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar (2-(5-bromo-3-morfolino-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (m/z) ($M+H$) = 402,1/404,1, R_t = 0,78 min.

Método 1:

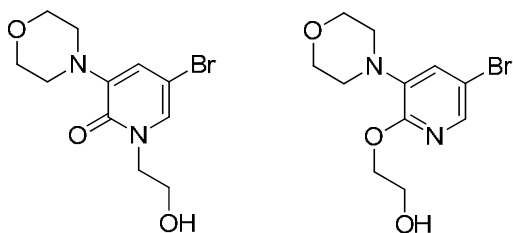
A una disolución de la piridona o pirazinona de partida (1,0 equiv.) en DMF (0,1-0,2 M) se añadió el electrófilo (1,0-1,5 equiv.) seguido de carbonato de potasio o carbonato de cesio (1,0-2,0 equiv.). La disolución se agitó a temperatura ambiente (o como alternativa, se calentó hasta 80 °C) durante 2-24 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, después salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto era una mezcla de productos *N*-alquilados y *O*-alquilados. El material se pudo utilizar en el siguiente paso sin purificación posterior como una mezcla de isómeros o se pudo purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos.

Síntesis de 5-bromo-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona Y 4-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)morfolina

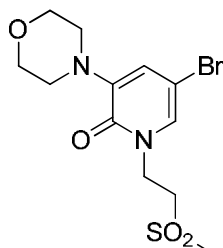
5 A una disolución de 5-bromo-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.) en DMF (0,2 M) se añadió carbonato de potasio (2,0 equiv.), seguido de yodometano (1,0 equiv.). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto era una mezcla de productos *N*-metilados y *O*-metilados (90:10). El material se pudo utilizar en el siguiente paso sin purificación posterior como una mezcla de isómeros o se pudo purificar mediante

10 cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos para obtener 5-bromo-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona con un rendimiento del 71% LCMS (*m/z*) (M+H) = 273/275, Rt = 0,55 min y 4-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)morfolina con un rendimiento del 10%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 273/275, Rt = 0,82 min.

15 Los intermedios enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación de 5-bromo-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona Y 4-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)morfolina (Método 1) utilizando los materiales de partida apropiados.

Síntesis de 5-bromo-1-(2-hidroxietil)-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona y 2-((5-bromo-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)etanol

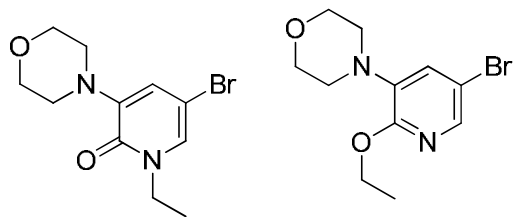
20 Se siguió el Método 1 utilizando 5-bromo-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.), 2-yodoetanol (1,0 equiv.) y carbonato de potasio (2,0 equiv.) a temperatura ambiente para dar 5-bromo-1-(2-hidroxietil)-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona y 2-((5-bromo-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)etanol como una mezcla de dos isómeros (relación ~5:1). LCMS (*m/z*) (M+H) = 303/305, Rt = 0,47 min y 0,62 min.

Síntesis de 5-bromo-1-(2-(metilsulfonil)etil)-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona

30 Se siguió el Método 1 utilizando 5-bromo-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.), (metilsulfonil)eteno (1,2 equiv.) y carbonato de cesio (1,2 equiv.) a temperatura ambiente para dar 5-bromo-1-(2-(metilsulfonil)etil)-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona con un rendimiento del 98%. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl₃>) δ ppm 2,92 (s, 3 H) 3,09-3,23 (m, 4H) 3,53 (t, *J*=6,65 Hz, 2 H) 3,78-3,96 (m, 4 H) 4,32 (t, *J*=6,65 Hz, 2 H) 6,69 (s, 1 H) 7,23 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 365,1/366,9, Rt = 0,57 min.

Síntesis de 5-bromo-1-etil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona y 4-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)morfolina

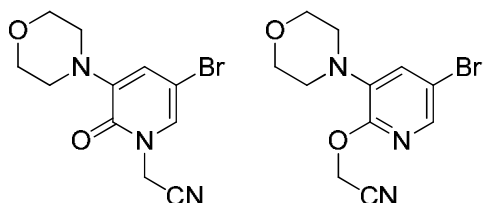
35



5

Se siguió el Método 1 utilizando 5-bromo-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.), yodoetano (1,0 equiv.) y carbonato de cesio (1,0 equiv.) a 50 °C para obtener una mezcla de 5-bromo-1-etil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona y 4-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)morfolina en una relación de aproximadamente 2:1. LCMS (m/z) (M+H) = 286,9/288,9, Rt = 0,62 min y 0,88 min.

Síntesis de 2-(5-bromo-3-morfolino-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetónitrilo y 2-((5-bromo-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)acetónitrilo

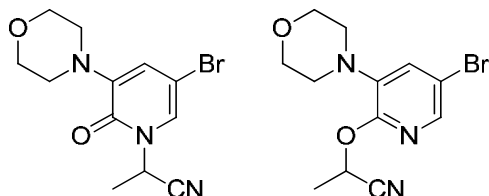


10

Se siguió el Método 1 utilizando 5-bromo-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.), 2-bromoacetónitrilo (1,2 equiv.) y carbonato de potasio (1,0 equiv.) a 80 °C, y los isómeros se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en heptanos). Se aisló 2-(5-bromo-3-morfolino-2-oxopiridin-1(2H)-il)acetónitrilo con un rendimiento del 61%. LCMS (m/z) (M+H) = 298/299,8, Rt = 0,60 min. Y 2-((5-bromo-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)acetónitrilo con un rendimiento del 12%. LCMS (m/z) (M+H) = 298/299,8, Rt = 0,82 min.

15

Síntesis de 2-(5-bromo-3-morfolino-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanonitrilo y 2-((5-bromo-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)propanonitrilo

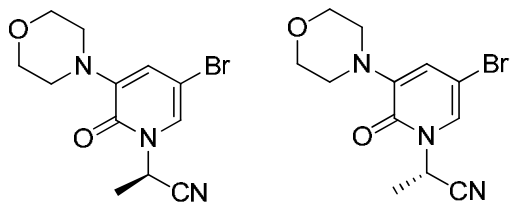


20

Se siguió el Método 1 utilizando 5-bromo-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.), 2-bromopropanonitrilo (1,2 equiv.) y carbonato de potasio (1,0 equiv.) a 80 °C, y los isómeros se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50% de acetato de etilo en heptanos). Se aisló 2-(5-bromo-3-morfolino-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanonitrilo con un rendimiento del 50%. LCMS (m/z) (M+H) = 312/314, Rt = 0,63 min. Y 2-((5-bromo-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)propanonitrilo con un rendimiento del 39%. LCMS (m/z) (M+H) = 312/314, Rt = 0,84 min.

25

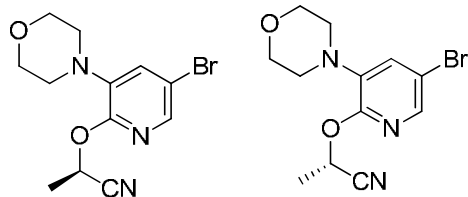
Síntesis de (R)-2-(5-bromo-3-morfolino-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanonitrilo y (S)-2-(5-bromo-3-morfolino-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanonitrilo



30

El 2-(5-bromo-3-morfolino-2-oxopiridin-1(2H)-il)propanonitrilo se purificó posteriormente mediante HPLC quiral (SFC, Metanol, columna AD) para dar: Pico 1 (Rt = 1,13 min, 99% de e.e.) y Pico 2 (Rt = 1,74 min, 95% de e.e.).

Síntesis de (R)-2-((5-bromo-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)propanonitrilo y (S)-2-((5-bromo-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)propanonitrilo



El 2-((5-bromo-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)propanonitrilo se purificó posteriormente mediante HPLC quiral (95:5 de heptanos/etanol, columna AD-H) para dar: Pico 1 (Rt = 4,808 min, 99% de e.e.) y Pico 2 (Rt = 7,274 min, 99% de e.e.).

5

Método 2:

10

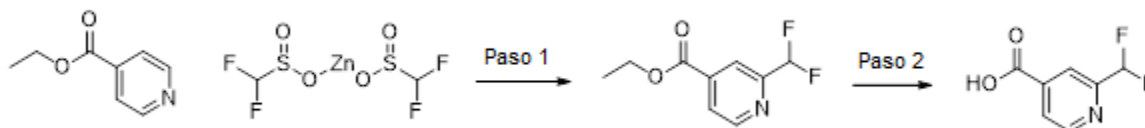
A una disolución del haluro de arilo (1,0 equiv.) y el éster borónico (Intermedio **A-G**, 1,0-1,2 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,1 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1-0,5 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 10-20 min en el microondas. La disolución se repartió entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio o sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa inversa. Tras liofilizar, se obtuvo la sal de TFA del producto.

15

Los compuestos de Fórmula (I) se prepararon mediante los esquemas sintéticos mostrados anteriormente, utilizando los intermedios representados anteriormente y análogos preparados de forma similar. Se pueden preparar otros compuestos de la invención mediante los mismos métodos, basándose en los Ejemplos descritos en la presente y materiales de partida conocidos, en combinación con métodos conocidos en la técnica.

20

Síntesis de ácido 2-(difluorometil)isonicotínico



25

Paso 1: A una disolución de isonicotinato de etilo (1,0 eq) y bis(((difluorometil)sulfinil)oxi)cinc (2,7eq) en DCM /Agua (1:0,4) se enfrió hasta 0 °C, tras lo cual se añadió lentamente hidroperóxido de *t*-butilo (6M en decano) (5 eq) con agitación enérgica. La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 18 h. La TLC (4:1 de EtOAc en Heptanos) indica el consumo total del material de partida. La reacción se repartió entre DCM y NaHCO₃(sat). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se cargó sobre gel de sílice y se purificó mediante ISCO (0-30% de EtOAc en heptanos). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para producir 2-(difluorometil)isonicotinato de etilo, 95%, como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl₃>) δ ppm 1,44 (t, J=7,24 Hz, 3 H) 4,46 (c, J=7,30 Hz, 2 H) 6,70 (t, J=55,60 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,82 (d, J=5,09 Hz, 1 H).

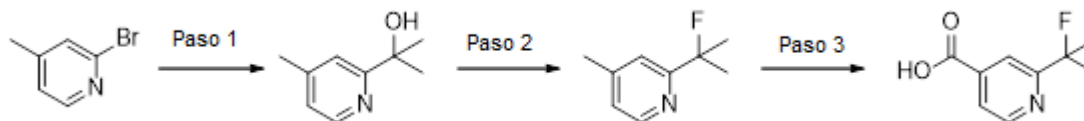
30

35

Paso 2: A una disolución de 2-(difluorometil)isonicotinato (1 eq) en THF (0,25 M) se añadió LiOH 2 M (2,5 eq) y se dejó agitar a TA. Tras la adición inicial de LiOH, la disolución pasó de transparente a naranja quemado. Después de 2 h de agitación, la disolución es de color amarillo claro. La reacción se agitó durante 18 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y la fase acuosa se acidificó hasta ~pH 3. Se formó un precipitado blanco, y se filtró y secó. Parte del producto permaneció en la capa acuosa que se extrajo con BuOH (2x). Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron, se concentraron y se secaron al alto vacío durante 2 días para producir ácido 2-(difluorometil)isonicotínico con un rendimiento del 99% como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 7,05 (t, J=54,00 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,82 (d, J=4,70 Hz, 1 H)

40

Síntesis de ácido 2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotínico



45

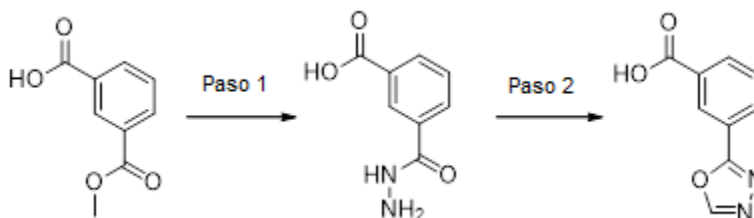
Paso 1: A una disolución de 2-bromo-4-metilpiridina (1,0 equiv) en tolueno (0,3 M) a -78 °C se añadió lentamente *n*-BuLi (1,15 equiv) y la mezcla se dejó agitar durante 45 min. A continuación se añadió acetona (3 equiv) y la reacción se dejó calentar hasta 25 °C en 30 min. La reacción se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo tres veces

con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetato de etilo de 0-50%. Se aisló 2-(4-metilpiridin-2-il)propan-2-ol como un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 72 %. LCMS (m/z) (M+H) = 151,9, Rt =0,28 min.

Paso 2: A una disolución de 2-(4-metilpiridin-2-il)propan-2-ol (1,0 equiv.) en DCM (0,2 M) a -78 °C se añadió DAST (1,4 equiv.). La reacción se dejó calentar hasta 0 °C en 30 min, y después se desactivó lentamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con pentano y un gradiente de éter dietílico de 0-20%. Se aisló 2-(2-fluoropropan-2-il)-4-metilpiridina como un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 61%. LCMS (m/z) (M+H) = 153,9, Rt =0,32 min.

Paso 3: A una disolución de 2-(2-fluoropropan-2-il)-4-metilpiridina (1,0 equiv.) en agua (0,2 M) se añadió KMnO_4 (3,0 equiv) y la reacción se calentó hasta 80 °C durante 1,5 h. Se añadió más KMnO_4 (1,5 equiv) y la reacción se calentó a 80 °C durante una 1,5 h adicional. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó hasta pH 3 con HCl 1 M y a continuación se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se aisló ácido 2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotínico como un sólido blanco con un rendimiento del 43%. LCMS (m/z) (M+H) = 184,0, Rt =0,45. ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,65 (s, 3 H) 1,70 (s, 3 H) 7,76 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,75 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H)

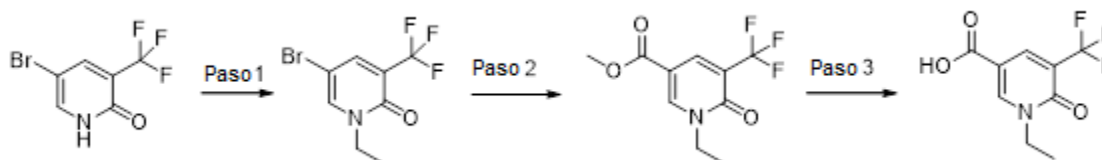
Síntesis de ácido 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico



Paso 1: Se combinaron isoftalato de monometilo (1,0 equiv) e hidrato de hidrazina (4 equiv) en MeOH (1,0 M) y se calentaron a reflujo durante 4 h. Se añadió más hidrato de hidrazina (4 equiv) y la reacción se mantuvo a reflujo durante otras 3 h. La mezcla se enfrió y se concentró, para proporcionar ácido 3-(hidrazinacarbonil)benzoico que se utilizó sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 181,0, Rt =0,27 min.

Paso 2: Una mezcla de ácido 3-(hidrazinacarbonil)benzoico (1,0 equiv), ortoformiato de trietilo (12 equiv) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,1 equiv) se calentó a 60 °C durante la noche, y a continuación se calentó adicionalmente hasta 120 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar ácido 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico como un sólido blanco con un rendimiento del 61%. LCMS (m/z) (M+H) = 191,0, Rt =0,44 min. ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 7,74 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,25 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 13,39 (s a., 1 H)

Síntesis de ácido 1-etil-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico



Paso 1: En un matraz de fondo redondo provisto de un imán agitador y purgado con nitrógeno se añadieron 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (1,0 equiv.), carbonato de potasio (2,0 equiv.) y DMF (0,2 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió yodoetano (1,2 equiv.) a través de una jeringa. La mezcla se calentó hasta 30 °C durante 4 horas momento en el que el LCMS indicó una conversión total. La reacción se trató repartiéndola entre agua y acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo 3 veces más con acetato de etilo, los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 5-bromo-1-etil-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (83%). ^1H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,32 - 1,50 (m, 3 H) 4,04 (c, $J=7,17$ Hz, 2 H) 7,63 (s a., 1 H) 7,78 (s a., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 269,1/271,1, Rt = 0,72 min

Paso 2: En un tubo de microondas de 2,0 mL se añadieron 5-bromo-1-etil-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.), $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (1,0 equiv.), metanol (10,0 equiv.) y THF (0,4 M). La mezcla se tapó

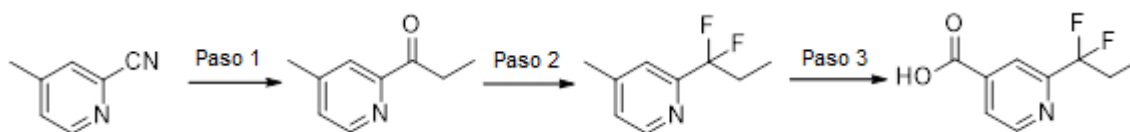
y se agitó mientras se añadía DBU (3,0 equiv), se produjo burbujeo y el tubo se ventiló y posteriormente se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min momento en el que el LCMS indicó una conversión total en producto (M+H = 250). La reacción se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó mediante ISCO para producir 1-etil-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (rendimiento del 52%). LCMS (*m/z*) (M+H) = 250,0, Rt = 0,69 min.

5

Paso 3: A una disolución de 1-etil-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (1,0 equiv.) en THF (0,25 M) se añadió hidróxido de litio (1,0 M, 3,0 equiv.) y se dejó agitar a TA. Tras la adición inicial de LiOH, la disolución pasó de transparente a naranja quemado. La reacción se agitó durante la noche, momento en el que el LCMS indicó la conversión en M+H = 236. Los volátiles se eliminaron al vacío y la fase acuosa se acidificó hasta ~pH 3. Se formó un precipitado pardo, y se filtró y secó. Seguía habiendo una cantidad significativa de producto en la capa acuosa, de modo que se extrajo 3x con EtOAc, se secó, se filtró y se concentró. Los sólidos se combinaron para producir ácido 1-etil-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico (rendimiento del 97%). ¹³C RMN (400 MHz, <cdcl₃>) δ ppm 166,2, 160,1, 148,3, 140,0, 125,5, 122,8, 110,6, 47,4, 14,7. LCMS (*m/z*) (M+H) = 236,0, Rt = 0,53 min.

10

15 Síntesis de ácido 2-(1,1-difluoropropil)isonicotínico



20

Paso 1: A un matraz secado a la llama y 2-ciano-4-metilpiridina (1,0 equiv.) en THF (0,5 M) a -78 °C se añadió bromuro de etilmagnesio 3M en éter dietílico (1,2 equiv.), y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 20 min y después se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico acuoso, y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 100% de acetato de etilo en heptanos para dar 1-(4-metilpiridinil-2-il)propan-1-ona con un rendimiento del 78%. LCMS *m/z* (M+H) = 150,1, Rt = 0,35 min.

25

Paso 2: A 1-(4-metilpiridinil-2-il)propan-1-ona (1 eq) en DCM (0,46 M) se añadieron DAST (3 eq) y etanol (0,8 eq), y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Después de 5 h, se añadió otra porción de etanol (0,8 eq) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y disolución saturada de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 100% de acetato de etilo en heptanos para dar 2-(1,1-difluoropropil)-4-metilpiridina con un rendimiento del 70%. LCMS *m/z* (M+H) = 172,1, Rt = 0,68 min.

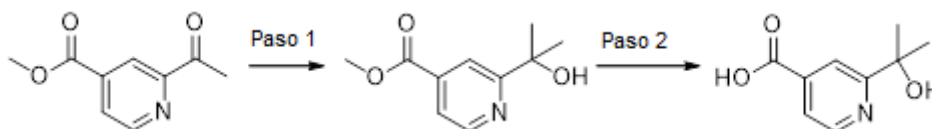
30

Paso 3: A 2-(1,1-difluoropropil)-4-metilpiridina (1 eq) en agua (0,36M) se añadió permanganato de potasio (3eq) y la mezcla se calentó hasta 80°C durante 6h. A la mezcla de reacción se añadió otra porción de permanganato de potasio (1,5 eq), y después de 1h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se acidificó con HCl 6N, y el producto se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar ácido 2-(1,1-difluoropropil)isonicotínico con un rendimiento del 23%. LCMS *m/z* (M+H) = 202,1, Rt = 0,64 min.

35

40

Síntesis de ácido 2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotínico



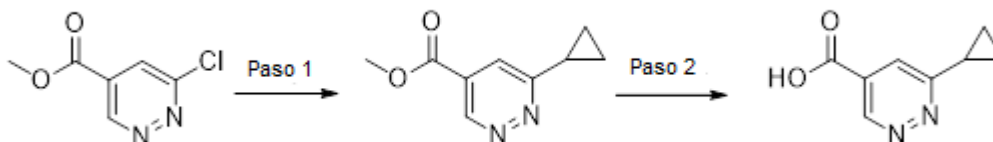
45

Paso 1: A una disolución de 2-acetilisonicotinato de metilo (1,0 equiv.) en THF (0,089M) a -78 °C se añadió disolución 3M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (6 eq) gota a gota en 10 min. La mezcla de reacción se desactivó con agua a esa temperatura y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 100% de acetato de etilo en heptanos para dar 2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinato de metilo con un rendimiento del 38%. LCMS *m/z* (M+H) = 196 Rt = 0,3 min.

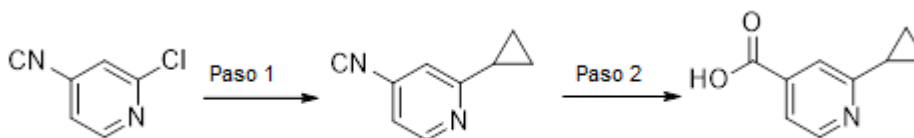
50

Paso 2: A 2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinato de metilo (1,0 equiv.) en THF (0,3 M) se añadió hidróxido de litio 2M (2 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se concentró y se le añadió HCl 6M (2eq) (pH=4), y después se extrajo con una mezcla 3:1 de cloroformo:IPA y la capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar ácido 2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotínico con un rendimiento del 91%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 182, Rt = 0,12 min. ¹H RMN (400 MHz, <dms_o>) δ ppm 1,40 (d, J=5,09 Hz, 16 H) 5,08 - 5,23 (m, 1 H) 7,15 - 7,29 (m, 1 H) 7,67 - 7,78 (m, 1 H) 8,28 - 8,43 (m, 1 H)

55

Síntesis de ácido 6-ciclopropilpiridazin-4-carboxílico

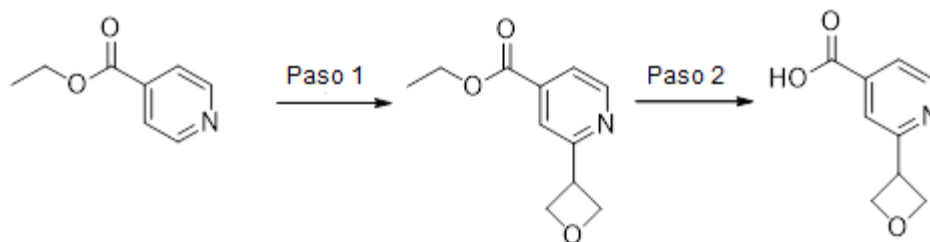
- 5 **Paso 1:** A un matraz de fondo redondo seco se añadió una disolución de $ZnCl_2$ (0,5 M en THF) (1,50 equiv.) seguida de bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF) (1,50 equiv.) a temperatura ambiente en argón. La disolución resultante se agitó durante 30 min antes de añadir 6-cloropiridazin-4-carboxilato de metilo (1,0 equiv.), $PdCl_2(dppf)$ -DCM (0,05 equiv.) y cinc en polvo (0,15 equiv.). La mezcla resultante se calentó entonces hasta $55\text{ }^\circ\text{C}$ durante la noche. El LCMS indicó una conversión del 90% y la reacción se enfrió, se desactivó con H_2O , se filtró a través de Celite, se extrajo con EtOAc (3x), se secó, se concentró y se purificó en un cartucho de SiO_2 para ISCO utilizando un 0-100% de EtOAc/Heptanos para producir 6-ciclopropilpiridazin-4-carboxilato de metilo (rendimiento del 39%). 1H RMN (400 MHz, $<cdcl_3>$) δ ppm 1,12 - 1,34 (m, 4 H) 2,11 - 2,36 (m, 1 H) 4,01 (s, 3 H) 7,73 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,43 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 178,9, Rt = 0,46 min.
- 10
- 15 **Paso 2:** A una disolución de 6-ciclopropilpiridazin-4-carboxilato de metilo (1,0 equiv.) en THF (0,25 M) se añadió hidróxido de litio (1,0 M, 3,0 equiv.) y se dejó agitar a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche, momento en el que el LCMS indicó la conversión en M+H = 165. Los volátiles (THF) se eliminaron al vacío y la fase acuosa se acidificó hasta \sim pH 3-4 con HCl. La reacción se diluyó con H_2O y salmuera, se extrajo con EtOAc (3x), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir ácido 6-ciclopropilpiridazin-4-carboxílico (rendimiento del 83%). LCMS (m/z) (M+H) = 164,8, Rt = 0,27 min.
- 20

Síntesis de ácido 2-ciclopropilisonicotínico

- 25 **Paso 1:** A un matraz de fondo redondo secado en estufa se añadió una disolución de cloruro de cinc (0,5 M en THF, 1,5 equiv.) seguida de bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición secuencial en porciones de 2-cloroisonicotinonitrilo (1,0 equiv.), dppf (0,12 equiv.) y $Pd_2(dba)_3$ (0,06 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó hasta $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 23 horas. En este momento, el LC/MS indicó el consumo total del material de partida y la formación del producto deseado. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de cloruro de amonio y se diluyó con éter dietílico. Se extrajo con acetato de etilo tres veces, los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para producir un aceite marrón. El aceite se purificó posteriormente mediante cromatografía rápida en columna eluyendo con de un 100% de heptanos a un 50% de acetato de etilo:heptanos para producir 2-ciclopropilisonicotinonitrilo como el producto deseado como un aceite amarillo con un rendimiento del 75%. LCMS (m/z) (M+H) = 145,0, Rt = 0,53 min.
- 30
- 35
- 40 **Paso 2:** A una disolución de 2-ciclopropilisonicotinonitrilo (1,0 equiv.) en etanol y agua (2:3, 1,7 M) se añadió hidróxido de sodio (2,0 equiv.). La mezcla resultante se calentó entonces hasta $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 90 min. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y HCl 2M hasta pH = 5. La capa acuosa se separó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron entonces con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir ácido 2-ciclopropilisonicotínico como un sólido blanco con un rendimiento del 99%. LCMS (m/z) (M+H) = 164,0, Rt = 0,26 min.

Síntesis de ácido 2-(oxetan-3-il)isonicotínico

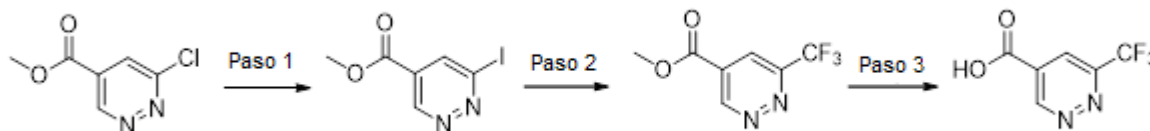
45



Paso 1: A una disolución de isonicotinato de etilo (1,0 equiv.) en DMSO (0,1M) se añadieron ácido sulfúrico (2,0 equiv.), sulfato de hierro (II) heptahidratado (0,3 equiv.), 3-yodooxetano (2,0 equiv.). Se calentó hasta 40 °C y a continuación se añadió peróxido de hidrógeno (al 30% en agua, 3,0 equiv.). Después de 2 min, se añadieron 0,3 equiv. adicionales de sulfato de hierro (II) heptahidratado y se agitó durante 30 min. Después de 30 min, se añadieron peróxido de hidrógeno (3,0 equiv.) y sulfato de hierro (II) heptahidratado (0,3 equiv.) adicionales, y se agitó durante 15 min a 40 °C. Después de 2 horas, el LC/MS indicó la conversión total en producto. Se desactivó mediante la adición de NaOH 1M y se diluyó con éter dietílico. Se extrajo tres veces más con éter dietílico, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir un aceite naranja. Este material se purificó posteriormente mediante cromatografía rápida en columna eluyendo con de un 100% de heptanos a un 20% de acetato de etilo:heptanos hasta un 80% de acetato de etilo:heptanos para producir 2-(oxetan-3-il)isonicotinato de etilo como un aceite incoloro con un rendimiento del 14%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 208,1, Rt = 0,48 min.

Paso 2: A una disolución de 2-(oxetan-3-il)isonicotinato de etilo (1,0 equiv.) en THF y Agua (1:1, 0,45 M) se añadió hidróxido de litio (2,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 4 horas a ta. La reacción se desactivó con HCl 2M y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para producir ácido 2-(oxetan-3-il)isonicotínico como un sólido blanquecino con un rendimiento del 41%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 180,0, Rt = 0,22.

20 Síntesis de ácido 6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxílico

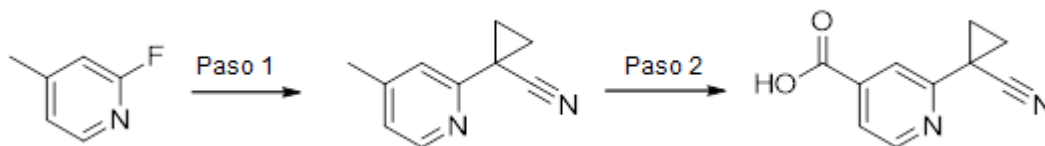


Paso 1: A una disolución de 6-cloropiridazin-4-carboxilato de metilo (1,0 equiv.) en HI (al 57% p/p en agua) (1,35 M) se añadió NaI (1,3 equiv.). La reacción se calentó a 40 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. La disolución orgánica combinada se lavó con NH₄Cl sat., salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar 6-yodopiridazin-4-carboxilato de metilo con un rendimiento del 87%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 264,9, Rt = 0,48 min.

Paso 2: A una mezcla de 6-yodopiridazin-4-carboxilato de metilo (1,0 equiv.) y [(fen)CuCF₃] (1,5 equiv.) a ta se añadió DMF (0,28 M). La mezcla se agitó a ta durante la noche, se diluyó con éter y se filtró a través de Celite. Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O, salmuera y se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para producir 6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxilato de metilo con un rendimiento del 99%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 206,9, Rt = 0,53 min.

Paso 3: A una disolución de 6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxilato de metilo (1,0 equiv.) en THF/agua (1:1, 0,20 M) se añadió LiOH (6,0 equiv.). Después de que se agitara a ta durante 3 h, la mezcla se concentró para eliminar la mayor parte del THF y el residuo se diluyó con EtOAc y se neutralizó con HCl 6N hasta pH=2. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir ácido 6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxílico con un rendimiento del 69%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 192,8, Rt = 0,37 min. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 8,42 (d, J=1,57 Hz, 1 H), 9,81 (d, J=1,57 Hz, 1 H).

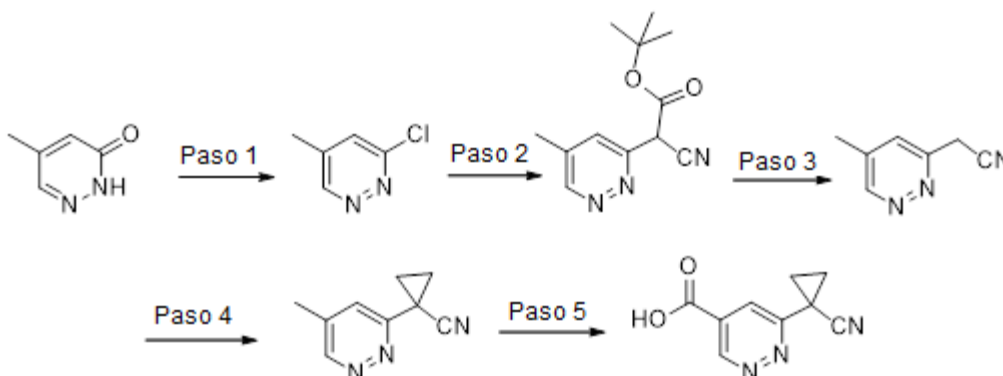
40 Síntesis de ácido 2-(1-cianociclopropil)isonicotínico



Paso 1: A una mezcla de ciclopropanocarbonitrilo (4,0 equiv.) y 2-fluoro-4-metilpiridina (1,0 equiv.) se añadió KHMDS en PhMe (1,3 equiv.) para dar una suspensión oscura. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas momento en el que la reacción se enfrió hasta TA, se desactivó con NH₄Cl (ac), se extrajo con EtOAc (3X), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir 1-(4-metilpiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo con un rendimiento del 38%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 158,8, Rt = 0,43 min. El material bruto se utilizó en el siguiente paso.

Paso 2: A una disolución de 1-(4-metilpiridin-2-il)ciclopropanocarbonitrilo (1,0 equiv.) en agua (0,16 M) se añadió permanganato de potasio (6,0 equiv.). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta ta, se acidificó con HCl 2 M hasta pH=4 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para producir ácido 2-(1-cianociclopropil)isonicotinico con un rendimiento del 34%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 189,1, Rt = 0,53 min.

Síntesis de ácido 6-(1-cianociclopropil)piridazin-4-carboxílico



Paso 1: Una disolución de 5-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,0 equiv.) en POCl₃ (2,3 M) se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se neutralizó con bicarbonato de sodio. Después de tres extracciones con EtOAc, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera y entonces se secó con sulfato de sodio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal eluyendo con un 30% de EtOAc en heptanos. Se aisló 3-cloro-5-metilpiridazina con un rendimiento del 93%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 128,9, Rt = 0,37 min.

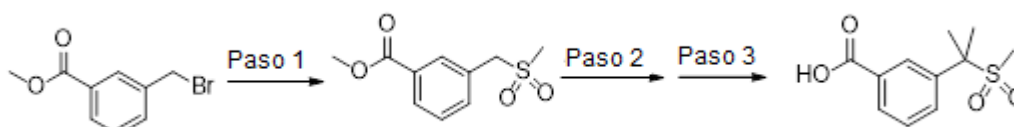
Paso 2: A una disolución de 2-cianoacetato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) en THF (0,25 M) en un matraz secado a la llama en Ar y enfriado en un baño de hielo-agua se añadió hidruro de sodio (2,7 eq). Después de 30 min, se añadió 3-cloro-5-metilpiridazina en THF (2 M) gota a gota. Después de varios min, la disolución se calentó hasta temperatura ambiente y después se calentó en el microondas a 120 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se repartió entonces entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó entonces con agua y salmuera, y a continuación se secó con sulfato de sodio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal. Se aisló 2-ciano-2-(5-metilpiridazin-3-il)acetato de *tert*-butilo con un rendimiento del 44%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 178,1, Rt = 0,90 min.

Paso 3: A una disolución de 2-ciano-2-(5-metilpiridazin-3-il)acetato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) en DCM (0,1 M) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (24 eq). Después de 1 h 45 min, la mezcla de reacción se concentró y se purificó entonces mediante cromatografía en fase normal. El producto se eluyó en un 90 % de EtOAc en heptanos. Se aisló 2-(5-metilpiridazin-3-il)acetonitrilo con un rendimiento del 81%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 134,0, Rt = 0,25 min.

Paso 4: En un matraz secado a la llama en Ar, se disolvió 2-(5-metilpiridazin-3-il)acetonitrilo en DMF (0,1 M) y después se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió hidruro de sodio (3 eq). Después de 30 min, se añadió 1,2-dibromoetano (1 eq). Después de 2 h, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y entonces se vertió en agua. El producto se extrajo con tres porciones de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio. Los extractos orgánicos se concentraron y se purificaron entonces mediante cromatografía en fase normal. El producto se eluyó en un 20 % de EtOAc en heptanos. Se aisló 1-(5-metilpiridazin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo con un rendimiento del 65%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 160,2, Rt = 0,40 min.

Paso 5: A una disolución de 1-(5-metilpiridazin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo (1,0 equiv.) en piridina (0,38 M) en Ar se añadió dióxido de selenio (4 eq). Después de calentar a 90 °C durante 2 días, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua. Después de lavar con acetato de etilo, la fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl 6 N y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar ácido 6-(1-cianociclopropil)piridazin-4-carboxílico con un rendimiento del 36%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 190,2, Rt = 0,36 min.

Síntesis de ácido 3-(2-(metilsulfonyl)propan-2-il)benzoico

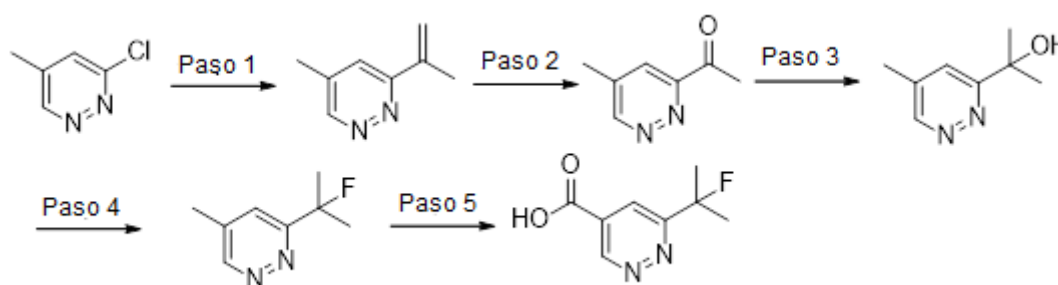


Paso 1: A 3-(bromometil)benzoato de metilo (1,0 equiv.) en THF (0,44M) a ta se añadió metanosulfonato de sodio (2,0 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua. El sólido se recogió mediante filtración y se secó durante la noche al vacío para dar 3-((metilsulfonyl)metil)benzoato de metilo con un rendimiento del 95%. LCMS *m/z* (M+H) = 229,2, Rt = 0,52 min.

Paso 2: A 3-((metilsulfonyl)metil)benzoato de metilo (1,0 equiv.) en THF (0,16M) a ta se añadieron *t*-butóxido de sodio (3,0 equiv.) y yoduro de metilo 2,0 M en éter dietílico (2,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 50% de acetato de etilo en heptanos para dar 3-(2-(metilsulfonyl)propan-2-il)benzoato de metilo con un rendimiento del 70%. LCMS *m/z* (M+H) = 257,2, Rt = 0,60 min.

Paso 3: A 3-(2-(metilsulfonyl)propan-2-il)benzoato de metilo (1,0 equiv.) en una mezcla 10:1 de THF y agua (0,5M) a ta se añadió hidróxido de litio. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, después se concentró. El residuo se disolvió en agua, después se acidificó con HCl 1,0N hasta pH=3. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó al vacío para dar ácido 3-(2-(metilsulfonyl)propan-2-il)benzoico con un rendimiento del 95%. LCMS *m/z* (M+H) = 243,2, Rt = 0,54 min.

Síntesis de ácido 6-(2-fluoropropan-2-il)piridazin-4-carboxílico



Paso 1: A 3-cloro-5-metilpiridazina (1,0 equiv.) en DME (0,5M) a ta se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,4 equiv.), carbonato de sodio 2,0 M (3,0 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (0,02 equiv.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 18 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 30% de acetato de etilo en heptanos para dar 5-metil-3-(prop-1-en-2-il)piridazina con un rendimiento del 58%. LCMS *m/z* (M+H) = 134,8, Rt = 0,44 min.

Paso 2: Se burbujeó 5-metil-3-(prop-1-en-2-il)piridazina en diclorometano (0,5M) a -78°C con ozono durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó hasta ta, después se concentró. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 50% de acetato de etilo en heptanos para dar 1-(5-metilpiridazin-3-il)etanona con un rendimiento del 50%. LCMS *m/z* (M+H) = 136,8, Rt = 0,36 min.

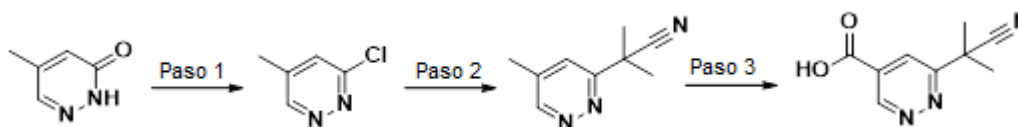
Paso 3: A 1-(5-metilpiridazin-3-il)etanona (1,0 equiv.) en THF (0,5M) a -0°C se añadió bromuro de metilmagnesio 3,0 M en éter dietílico (1,1 eq) y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se acidificó con ácido cítrico acuoso y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de

un 0 a un 40% de acetato de etilo en heptanos para dar 2-(5-metilpiridazin-3-il)propan-2-ol con un rendimiento del 49%. LCMS m/z (M+H) = 152,9, R_t = 0,76 min.

Paso 4: A 2-(5-metilpiridazin-3-il)propan-2-ol (1 equiv.) en DCM (0,46M) a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió DAST (1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 h en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se neutralizó con disolución saturada de bicarbonato de sodio hasta $\text{pH}=8$ y se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 50% de acetato de etilo en heptanos para dar 3-(2-fluoropropan-2-il)-5-metilpiridazina con un rendimiento del 52%. LCMS m/z (M+H) = 154,8, R_t = 0,42 min.

Paso 5: A 3-(2-fluoropropan-2-il)-5-metilpiridazina (1 equiv.) en piridina (0,38 M) se añadió dióxido de selenio (2,5 equiv.) y la mezcla se calentó hasta $70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El bruto concentrado se disolvió en agua y después se acidificó con HCl 1N hasta $\text{pH}=3$. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar ácido 2-(1,1-difluoropropil)isonicotínico con un rendimiento del 89%. LCMS m/z (M+H) = 184,9, R_t = 0,63 min.

Síntesis de ácido 6-(2-cianopropan-2-il)piridazin-4-carboxílico

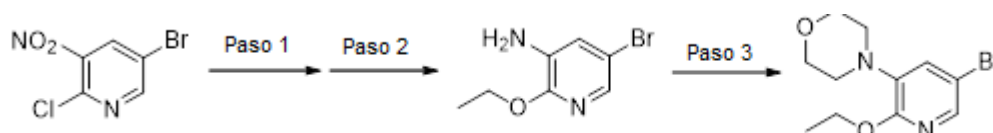


Paso 1: Una disolución de 5-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,0 equiv.) en POCl_3 (2 M) se calentó hasta $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h. Una vez finalizada la reacción (monitorizada por TLC), la masa de reacción se vertió en hielo picado y el pH se neutralizó utilizando NaHCO_3 sólido. El compuesto se extrajo con EtOAc (3x); los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo bruto se purificó en gel de sílice utilizando un 30% de EtOAc:hexanos como eluyentes para obtener 3-cloro-5-metilpiridazina como un líquido amarillento con un rendimiento del 93%. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,96 (s, 1H), 7,36 (s, 1H) y 2,39 (s, 3H). LCMS m/z (M+H) = 129,13.

Paso 2: Una disolución de LDA (2M en THF, 2,5 equiv.) en THF (1M) se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$, tras lo cual se añadió isobutyronitrilo (2,5 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos y se enfrió de nuevo hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$, tras lo cual se añadió una disolución de 3-cloro-5-metilpiridazina (1,0 equiv.) en THF. La temperatura de la mezcla de reacción resultante se incrementó lentamente hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante 16 h. Una vez finalizada la reacción (monitorizada por TLC), la masa de reacción se desactivó con disolución saturada de NH_4Cl seguida de la extracción con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo bruto se purificó en gel de sílice utilizando un 50% de EtOAc:hexanos como eluyentes para obtener 2-metil-2-(5-metilpiridazin-3-il)propanonitrilo como el producto deseado como un sólido de bajo punto de ebullición blanquecino (76%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,01 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 2,42 (s, 3H) y 1,87 (s, 6H). LCMS m/z (M+H) = 162,42.

Paso 3: A una disolución de 2-metil-2-(5-metilpiridazin-3-il)propanonitrilo (1,0 equiv.) en piridina (1,2 M) se añadió SeO_2 (2,5 equiv.). La masa de reacción resultante se agitó a $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 h. Una vez finalizada la reacción (monitorizada por TLC), la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado, tras lo cual se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se descartaron y el pH de la capa acuosa se ajustó a 3-4 utilizando HCl 6N seguido de la extracción con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El compuesto bruto, por último, se lavó disgregándolo con *n*-pentano para obtener ácido 6-(2-cianopropan-2-il)piridazin-4-carboxílico como el producto deseado como un sólido amarillo claro (51%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,55 (s, 1H), 8,21 (s, 1H) y 1,82 (s, 6H). LCMS m/z (M+H) = 192,28.

Síntesis de 4-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)morfolina

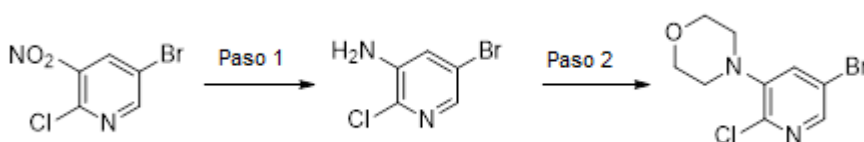


Paso 1: A una disolución de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (1,0 equiv) en EtOH (0,25 M) a $25\text{ }^\circ\text{C}$ se añadió etóxido de sodio (disolución al 21 %p en EtOH, 1,2 equiv) y la mezcla se calentó hasta $75\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h. La reacción se vertió en una mezcla 1:1 de ácido cítrico 1 M y agua, y el etanol se eliminó mediante concentración. El residuo se extrajo con tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se aisló 5-bromo-2-etoxi-3-nitropiridina como un aceite marrón que se utilizó sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 246,8/248,8, R_t = 0,95 min.

Paso 2: A una disolución de 5-bromo-2-etoxi-3-nitropiridina (1,0 equiv) en MeOH y DCM (1:10; 0,3 M) a 25 °C se añadieron cinc (5,5 equiv) y cloruro de amonio (5 equiv), y la mezcla se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de Celite, lavando con DCM, y después se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y después se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetato de etilo de 0-50%. Se aisló 5-bromo-2-etoxipiridin-3-amina como un sólido marrón con un rendimiento del 79%. LCMS (m/z) (M+H) = 216,9/218,9, Rt = 0,75 min.

Paso 3: A una disolución de 5-bromo-2-etoxipiridin-3-amina (1,0 equiv.) en DMF (0,5 M) a 0 °C se añadió lentamente NaH (1,5 equiv.) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente en 15 min, tras lo cual se añadió éter bis(2-bromoetilico) (4 equiv.). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 48 horas. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetona de 0-25%. Se aisló 4-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)morfolina como un sólido naranja con un rendimiento del 76%. LCMS (m/z) (M+H) = 286,9/288,9, Rt = 0,93 min.

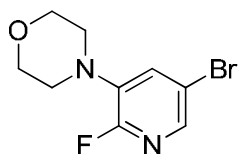
Síntesis de 4-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)morfolina



Paso 1: A una disolución de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (1,0 equiv) en MeOH y DCM (1:10; 0,45 M) a 25 °C se añadieron cinc (5,5 equiv) y cloruro de amonio (5 equiv), y la mezcla se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 5 horas. Se añadieron más cinc (2,5 equiv) y cloruro de amonio (2,5 equiv), y la mezcla se agitó a 65 °C durante 3 horas adicionales. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera, y después se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se aisló 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina como un sólido blanquecino con un rendimiento del 35% que se utilizó sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 206,8/208,8, Rt = 0,62 min.

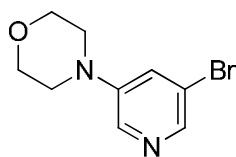
Paso 2: A una disolución de 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (1,0 equiv.) en DMF (0,2 M) a 0 °C se añadió lentamente NaH (1,5 equiv.) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente en 15 min, tras lo cual se añadió éter bis(2-bromoetilico) (3 equiv.). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetona de 0-50%. Se aisló 4-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)morfolina como un sólido amarillo con un rendimiento del 71%. LCMS (m/z) (M+H) = 276,9/278,9, Rt = 0,81 min.

Síntesis de 4-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)morfolina



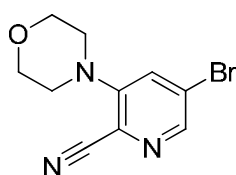
A una disolución enfriada en un baño de hielo de NaH (al 60% en aceite mineral, 3,0 equiv.) en DMF (1,4 M) se añadió 3-amino-5-bromo-2-fluoropiridina (1,0 equiv.). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente en 15 min y entonces se trató con éter bis(2-bromoetilico) (1,5 equiv.). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 35 min. La mezcla de reacción enfriada se vertió en cuatro volúmenes de agua. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío. El residuo de filtración se lavó dos veces con agua y dos veces con heptanos. El sólido pardo se secó al alto vacío para dar 4-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)morfolina con un rendimiento del 83%. LCMS (m/z) (M+H) = 260,9/262,9, Rt = 0,74 min.

Síntesis de 4-(5-bromopiridin-3-il)morfolina



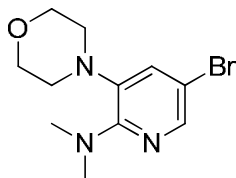
5 A una disolución de 3-amino-5-bromopiridina (1,0 equiv.) en DMF (0,6 M) a 0 °C se añadió lentamente NaH (1,5 equiv.) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente en 15 min, tras lo cual se añadió éter bis(2-bromoetilico) (3 equiv.). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetato de etilo de 0-75%. Se aisló 4-(5-bromopiridin-3-il)morfolina como un sólido amarillo con un rendimiento del 40%. LCMS (m/z) (M+H) = 242,9/244,9, Rt = 0,39 min.

10 Síntesis de 5-bromo-3-morfolinopicolinonitrilo



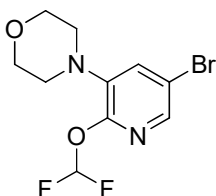
15 Una disolución de 5-bromo-3-fluoropicolinonitrilo (1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,5 M) se trató con morfolina (1,1 equiv.) y DIEA (2,0 equiv.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 22 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (12 mL) y se filtró. El precipitado se secó al aire para dar 5-bromo-3-morfolinopicolinonitrilo como un sólido cristalino amarillo con un rendimiento del 87%. LCMS (m/z) (M+H) = 267,9/269,9, Rt = 0,79 min.

Síntesis de 5-bromo-N,N-dimetil-3-morfolinopiridin-2-amina

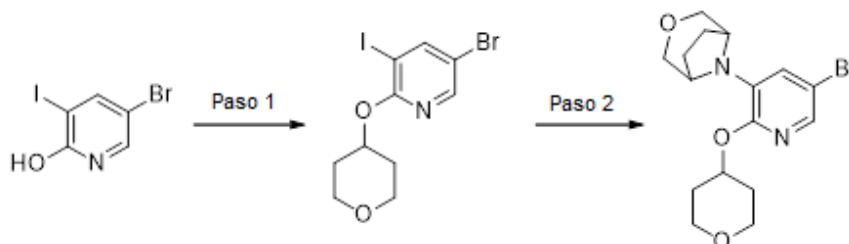


20 A una disolución de 4-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) en DMF (0,3 M) se añadió dimetilamina, 5,6M en etanol (4,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró parcialmente al vacío. Se añadieron cuatro volúmenes de agua. La mezcla se agitó durante 1 h y se filtró. El sólido rosáceo se secó al aire para dar 5-bromo-N,N-dimetil-3-morfolinopiridin-2-amina con un rendimiento del 69 %. LCMS (m/z) (M+H) = 285,8/287,8, Rt = 0,50 min.

Síntesis de 4-(5-bromo-2-(difluorometoxi)piridin-3-il)morfolina

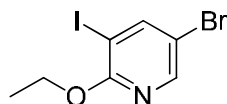


30 A una disolución de 5-bromo-3-morfolinopiridin-2-ol (1,0 equiv) en DMF (0,38 M) se añadieron 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (2 equiv.) e hidróxido de sodio (1,1 equiv.), y la reacción se calentó hasta 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se calentó posteriormente hasta 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se redisolvió en DCM y unas gotas de metanol, y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida en columna de gel de sílice eluyendo con heptano y un gradiente de acetato de etilo de un 0 a un 100%. Se aisló 4-(5-bromo-2-(difluorometoxi)piridin-3-il)morfolina. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,95 – 3,14 (m, 4H), 3,54 – 3,93 (m, 4H), 7,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 72,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), LCMS (m/z) (M+H) = 308,9/310,9, Rt = 0,87 min.

Síntesis de 8-(5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

5 **Paso 1:** A una disolución de 5-bromo-3-yodo-2-hidroxipiridina (1,0 equiv.) en THF (0,18 M) a 25 °C se añadieron 4-hidroxitetrahidropirano (1,2 equiv.), PPh₃ (1,25 equiv.) y DIAD (1,2 equiv.), y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadieron más 4-hidroxitetrahidropirano (1,2 equiv.), PPh₃ (1,25 equiv.) y DIAD (1,2 equiv.), y la reacción se agitó durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetato de etilo de 0-20%. Se aisló 5-bromo-3-yodo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina como un aceite incoloro con un rendimiento del 55%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 384,0/386,0, Rt = 0,88 min.

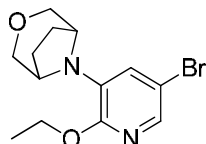
10 **Paso 2:** A una disolución de 5-bromo-3-yodo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina (1,0 equiv.) en tolueno (0,15 M) en un vial de microondas se añadieron 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (1,3 equiv.), NaOtBu (3 equiv.) y Xantphos (0,1 equiv.), y la mezcla se desgasificó con Ar. Se añadió Pd(dba)₂ (0,05 equiv.), y la mezcla se desgasificó de nuevo y después se selló y calentó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetato de etilo de 0-30%. Se aisló 8-(5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano como un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 67%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 369,1/371,1, Rt = 0,95 min.

Síntesis de 5-bromo-2-etoxi-3-yodopiridina

25 A una disolución de 5-bromo-2-etoxipiridin-3-amina (1,0 equiv.) en una mezcla de HCl concentrado y agua (1:1,3, 0,2 M) a 0 °C se añadió lentamente NaNO₂ (1,4 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió lentamente una disolución 0,3 M de KI en agua (3 equiv.) a la mezcla, que se dejó calentar entonces hasta 25 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla se vertió en un embudo separador y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con sulfito de sodio acuoso saturado, bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetato de etilo de 0-15%. Se aisló 5-bromo-2-etoxi-3-yodopiridina como un sólido blanco con un rendimiento del 71%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 327,9/329,9, Rt = 1,10 min.

Método 4:

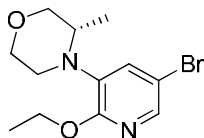
35 A una disolución del yodo de partida (1,0 equiv.) en tolueno (0,15 M) en un vial de microondas se añadieron la amina (1,3 equiv.), NaOtBu (3 equiv.) y Xantphos (0,1 equiv.), y la mezcla se desgasificó con Ar. Se añadió Pd(dba)₂ (0,05 equiv.), y la mezcla se desgasificó de nuevo y después se selló y calentó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetato de etilo de 0-30%.

Síntesis de 8-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano

45

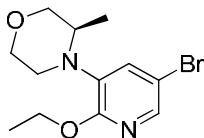
Se siguió el Método 4 utilizando 5-bromo-2-etoxi-3-yodopiridina y 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano para dar 8-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano como un aceite naranja pálido con un rendimiento del 46%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 312,9/314,9, R_t = 0,97 min.

5 Síntesis de (S)-4-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)-3-metilmorfolina



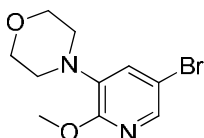
10 Se siguió el Método 4 utilizando 5-bromo-2-etoxi-3-yodopiridina y (S)-3-metilmorfolina para dar (S)-4-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)-3-metilmorfolina como un aceite naranja pálido con un rendimiento del 12%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 300,9/302,9, R_t = 0,91 min.

Síntesis de (R)-4-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)-3-metilmorfolina



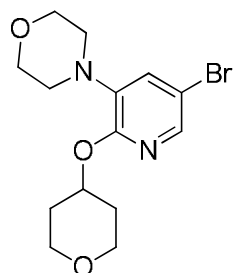
15 Se siguió el Método 4 utilizando 5-bromo-2-etoxi-3-yodopiridina y (R)-3-metilmorfolina para dar (R)-4-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)-3-metilmorfolina como un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 17%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 300,9/302,9, R_t = 0,92 min.

20 Síntesis de 4-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)morfolina



25 A una disolución de 4-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) en dioxano (0,13 M) a 25 °C se añadió NaOMe (5 equiv.) y la reacción se calentó hasta 105 °C y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. Se aisló 4-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)morfolina como un sólido naranja pálido con un rendimiento del 95% que se utilizó sin purificación posterior. LCMS (m/z) ($M+H$) = 272,9/274,9, R_t = 0,78 min.

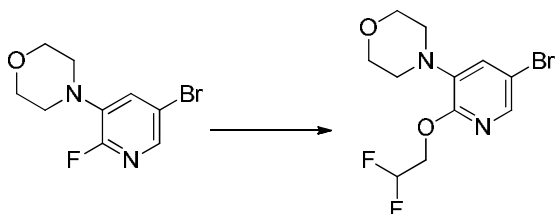
30 Síntesis de 4-(5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)morfolina



35 A una disolución de 4-hidroxitetrahidropirano (2 equiv.) en dioxano (0,2 M) a 25 °C se añadió NaH (2,1 equiv.) y la reacción se agitó durante 30 min. A continuación se añadió 4-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) y la reacción se calentó hasta 105 °C y se agitó durante 5 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron

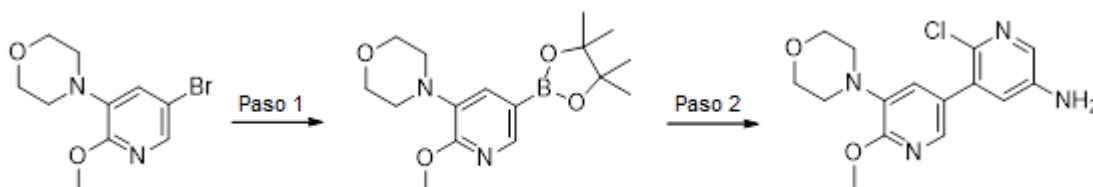
y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptano y un gradiente de acetato de etilo de 50-100%. Se aisló 4-(5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)morfolina como un aceite amarillo claro con un rendimiento del 83%. LCMS (m/z) (M+H) = 343,0/344,9, Rt = 0,86 min.

5 Síntesis de 4-(5-bromo-2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)morfolina



A una disolución de 2,2-difluoroetanol (2,0 equiv.) en dioxano (0,13 M) se añadió hidruro de sodio (2,0 equiv.) en nitrógeno. La reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, a continuación se añadió 4-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.). La disolución se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 322,9/324,9, Rt = 0,89 min.

15 Síntesis de 4-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)morfolina

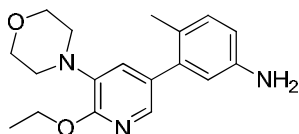


Paso 1: A una disolución de 4-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (0,15 M) se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,5 equiv.), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,0 equiv.). La mezcla de reacción se irradió a 120 °C durante 18 min en el microondas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se concentró para dar 4-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)morfolina bruta (asumiendo un rendimiento del 100%) como un residuo marrón que se utilizó sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 321,0, Rt = 0,81 min.

Paso 2: A una disolución de 4-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) en DME (0,15 M) se añadieron 5-bromo-6-cloropiridin-3-amina (1,0 equiv.), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,0 equiv.). La mezcla de reacción se irradió a 120 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con 2:1 de DCM:MeOH y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptano y un gradiente de acetato de etilo de 50-100%. Se aisló 2-cloro-6'-metoxi-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina como un residuo marrón con un rendimiento del 73%. LCMS (m/z) (M+H) = 321,0, Rt = 0,60 min.

Método 5:

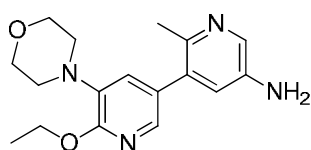
Una disolución del bromuro de arilo (1,0 equiv.) y el éster borónico (1,2 equiv.) en DME (0,15 M) y carbonato de sodio acuoso 2 M (3 equiv.) se purgó con Ar durante 5 min. A continuación se añadió el aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,05 equiv.) y la mezcla se purgó con Ar de nuevo y después se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con ya sea heptano y un gradiente de acetato de etilo de 0-100% o DCM y un gradiente de metanol de 0-15%, o en otros casos, el residuo bruto se utilizó sin purificación posterior.

Síntesis de 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilnilina

5 Se siguió el Método 5 utilizando 4-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)morfolina y éster pinacólico del ácido 5-amino-2-metilfenilborónico. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptano y un gradiente de acetato de etilo de 0-100%. Se aisló 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilnilina como un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 91%. LCMS (m/z) (M+H) = 314,1, Rt = 0,60 min.

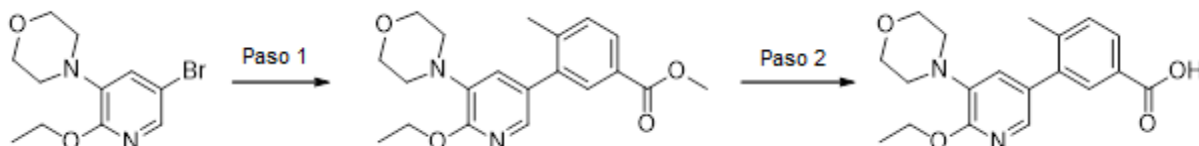
Síntesis de 6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina

10



15

Se siguió el Método 5 utilizando 4-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)morfolina y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y un gradiente de metanol de 0-15%. Se aisló 6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina como un sólido marrón claro con un rendimiento del 96%. LCMS (m/z) (M+H) = 315,1, Rt = 0,52 min.

Síntesis de ácido 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilbenzoico

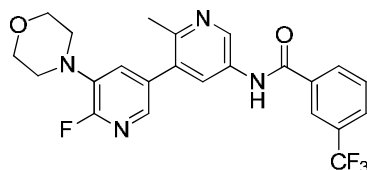
20

Paso 1: Se siguió el Método 5 utilizando 4-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)morfolina y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptano y un gradiente de acetato de etilo de 0-100%. Se aisló 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilbenzoato de metilo como un sólido blanco con un rendimiento del 57%. LCMS (m/z) (M+H) = 357,1, Rt = 1,01 min.

25

Paso 2: A una disolución agitada de 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilbenzoato de metilo (1,0 equiv.) en THF/MeOH (2:1, 0,1 M) se añadió LiOH acuoso 2,0 M (6 equiv.) y la mezcla se calentó a 45 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con HCl 1 M. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se aisló ácido 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilbenzoico como un sólido naranja pálido que se utilizó sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 343,1, Rt = 0,81 min.

30

Síntesis de N-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

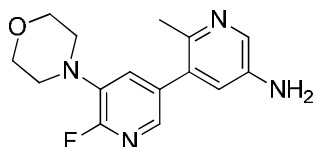
35

Se siguió el Método 5 utilizando 4-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)morfolina y N-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y un gradiente de metanol de 0-15%. Se aisló N-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-

5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como un sólido marrón claro con un rendimiento del 100%. LCMS (m/z) (M+H) = 461,1, Rt = 0,75 min.

Síntesis de 6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina

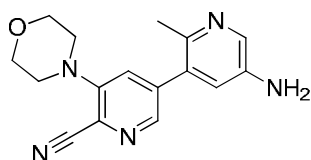
5



Se siguió el Método 5 utilizando 4-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)morfolina y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y un gradiente de metanol de 0-15%. Se aisló 6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina como un aceite marrón claro con un rendimiento del 100%. LCMS (m/z) (M+H) = 289,0, Rt = 0,45 min.

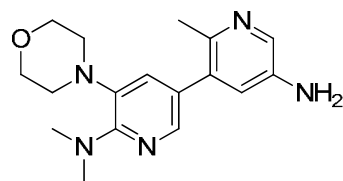
10

Síntesis de 5'-amino-2'-metil-5-morfolino-[3,3'-bipiridin]-6-carbonitrilo



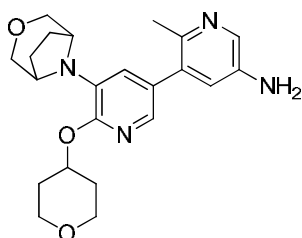
15 Se siguió el Método 5 utilizando 5-bromo-3-morfolinopicolinonitrilo y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y un gradiente de metanol de 0-15%. Se aisló 5'-amino-2'-metil-5-morfolino-[3,3'-bipiridin]-6-carbonitrilo como un sólido pardo. LCMS (m/z) (M+H) = 296,0, Rt = 0,46 min.

20 Síntesis de N6',N6',2-trimetil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5,6'-diamina



25 Se siguió el Método 5 utilizando 5-bromo-N,N-dimetil-3-morfolinopiridin-2-amina y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y un 0-5% de metanol. Se aisló N6',N6',2-trimetil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5,6'-diamina como un residuo marrón con un rendimiento del 69%. LCMS (m/z) (M+H) = 314,1, Rt = 0,32 min.

Síntesis de 5'-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-metil-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-amina

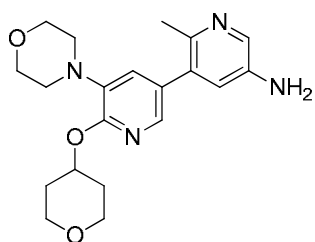


30

Se siguió el Método 5 utilizando 8-(5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y un gradiente de metanol de 0-15%. Se aisló 5'-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-metil-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-amina como un aceite marrón claro con un rendimiento del 98%. LCMS (m/z) (M+H) = 397,0, Rt = 0,56 min.

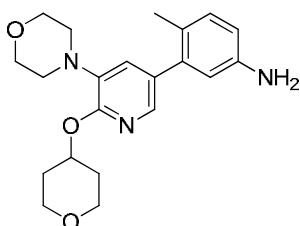
35

Síntesis de 2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-amina



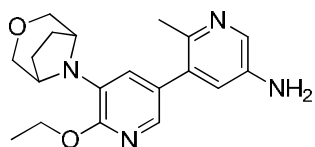
5 Se siguió el Método 5 utilizando 4-(5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)morfolina y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y un gradiente de metanol de 0-15%. Se aisló 2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-amina como un residuo marrón con un rendimiento del 46%. LCMS (m/z) (M+H) = 371,1, R_t = 0,51 min.

Síntesis de 4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)anilina



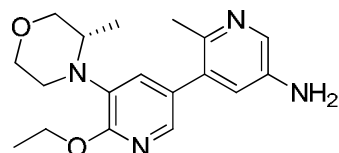
10 Se siguió el Método 5 utilizando 4-(5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)morfolina y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,15 equiv.). El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y un gradiente de metanol de 0-15%. Se aisló 4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)anilina como un residuo marrón con un rendimiento del 76%. LCMS (m/z) (M+H) = 370,2, R_t = 0,59 min.

15 Síntesis de 5'-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6'-etoxi-2-metil-[3,3'-bipiridin]-5-amina

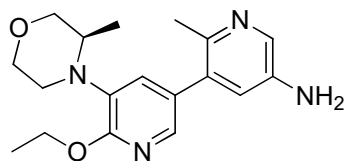


20 Se siguió el Método 5 utilizando 8-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y un gradiente de metanol de 0-15%. Se aisló 5'-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6'-etoxi-2-metil-[3,3'-bipiridin]-5-amina como un aceite marrón claro con un rendimiento del 92%. LCMS (m/z) (M+H) = 341,0, R_t = 0,58 min.

25 Síntesis de (S)-6'-etoxi-2-metil-5'-(3-metilmorfolino)-[3,3'-bipiridin]-5-amina



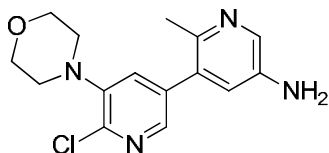
30 Se siguió el Método 5 utilizando (S)-4-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)-3-metilmorfolina y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina. El residuo bruto se utilizó sin purificación posterior. Se aisló (S)-6'-etoxi-2-metil-5'-(3-metilmorfolino)-[3,3'-bipiridin]-5-amina como un aceite marrón claro. LCMS (m/z) (M+H) = 329,1.0, R_t = 0,53 min.

Síntesis de (R)-6'-etoxi-2-metil-5'-(3-metilmorfolino)-[3,3'-bipiridin]-5-amina

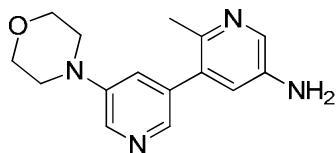
5 Se siguió el Método 5 utilizando (R)-4-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)-3-metilmorfolina y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptano y un gradiente de acetato de etilo de 0-100%. Se aisló (R)-6'-etoxi-2-metil-5'-(3-metilmorfolino)-[3,3'-bipiridin]-5-amina como un sólido amarillo pálido. LCMS (m/z) (M+H) = 329,1,0, Rt = 0,53 min.

Síntesis de 6'-cloro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina

10



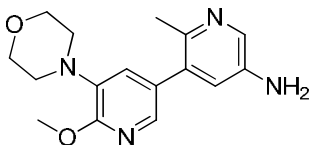
15 Se siguió el Método 5 utilizando 4-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)morfolina y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y un gradiente de metanol de 0-15%. Se aisló 6'-cloro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina como una espuma amarilla pálida con un rendimiento del 100%. LCMS (m/z) (M+H) = 305,0, Rt = 0,47 min.

Síntesis de 2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina

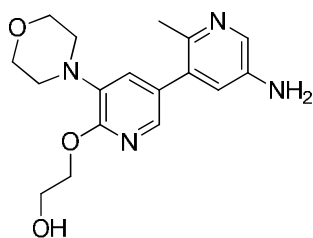
20 Se siguió el Método 5 utilizando 4-(5-bromopiridin-3-il)morfolina y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y un gradiente de metanol de 0-15%. Se aisló 2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina como un aceite marrón claro con un rendimiento del 69%. LCMS (m/z) (M+H) = 271,0, Rt = 0,27 min.

6'-metoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina

25



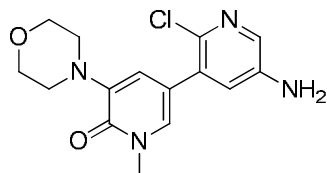
30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 3,05 - 3,18 (m, 4 H) 3,84 - 3,95 (m, 4 H) 4,05 (s, 3 H) 6,89 (s a., 1 H) 7,02 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 301,0, Rt = 0,45 min.

Síntesis de 2-((5'-amino-2'-metil-5-morfolino-[3,3'-bipiridin]-6-il)oxi)etanol

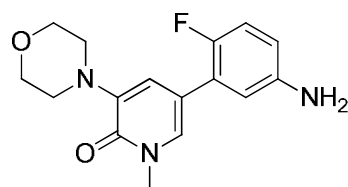
5 A una disolución de etilenglicol (5 equiv.) en dioxano (0,1 M) a 25 °C se añadió NaH (5 equiv) y la reacción se agitó durante 15 min, a continuación se añadió 6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina (1,0 equiv.) y la reacción se calentó hasta 105 °C y se agitó durante durante 24 h. Se añadió más etilenglicol (5 equiv.) y NaH (5 equiv), y la mezcla se agitó a 105 °C durante 24 h adicionales. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. Se aisló 2-((5'-amino-2'-metil-5-morfolino-[3,3'-bipiridin]-6-il)oxi)etanol como un aceite marrón claro con un rendimiento del 95% que se utilizó sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 331,1 Rt = 0,39 min.

Método 6:

15 A una disolución de la amina (1,0 equiv) y el ácido (1,1 equiv.) en DMA (0,15 M) a 25 °C se añadieron HOAT (1,3 equiv.), *i*-Pr₂NEt (3 equiv.) y EDC (1,3 equiv), y la mezcla se agitó durante 4 h a 25 °C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se utilizó sin purificación posterior.

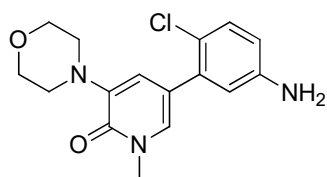
Método 7:Síntesis de 5'-amino-2'-cloro-1-metil-5-morfolino-[3,3'-bipiridin]-6(1H)-ona

25 A una disolución 0,15M de 1-metil-3-morfolino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (1,00 equiv.) en DME se añadieron 5-bromo-6-cloropiridin-3-amina (1,00 equiv.), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,10 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.). La mezcla de reacción se irradió a 120 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con 2:1 de DCM:MeOH y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo con un gradiente de metanol de 0-10%) para dar 5'-amino-2'-cloro-1-metil-5-morfolino-[3,3'-bipiridin]-6(1H)-ona (rendimiento del 56,6 %) como un residuo marrón. LCMS (m/z) (M+H) = 321,0, Rt = 0,45 min.

Síntesis de 5-(5-amino-2-fluorofenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona

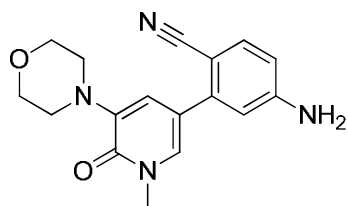
35 Siguiendo la preparación del **Método 7**, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvo 5-(5-amino-2-fluorofenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (rendimiento del 52,2 %) como un residuo marrón. LCMS (m/z) (M+H) = 304,0, Rt = 0,40 min.

Síntesis de 5-(5-amino-2-clorofenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona



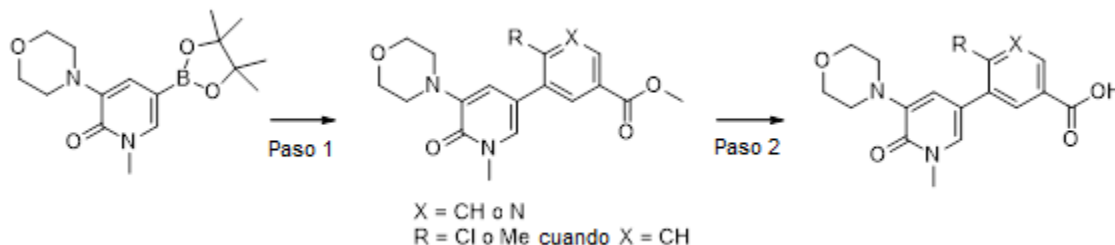
5 Siguiendo la preparación del **Método 7**, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvo 5-(5-amino-2-clorofenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (rendimiento del 52,1 %) como un residuo marrón. LCMS (m/z) (M+H) = 320,1, Rt = 0,46 min.

Síntesis de 4-amino-2-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzocnitrilo



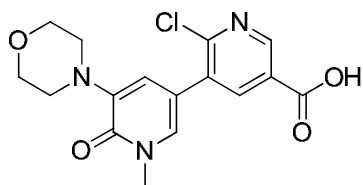
10 Siguiendo la preparación del **Método 7**, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvo 4-amino-2-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzocnitrilo (rendimiento del 63,4 %) como un sólido pardo. LCMS (m/z) (M+H) = 310,9, Rt = 0,56 min.

Método 8:



15

Síntesis de ácido 2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxílico



20 **Paso 1:** A una disolución 0,15M de 1-metil-3-morfolino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (1,00 equiv.) en DME se añadieron 5-bromo-6-cloronicotinato de metilo (1,00 equiv.), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,10 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.). La mezcla de reacción se irradió a 120 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con 2:1 de DCM:MeOH y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo con un gradiente de metanol de 0-10%) para dar 2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxilato de metilo (rendimiento del 29,0 %) como un sólido amarillo.

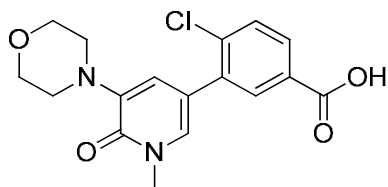
25 LCMS (m/z) (M+H) = 364,1, Rt = 0,62 min.

30 **Paso 2:** A una disolución 0,23M de 2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxilato de metilo (1,00 equiv.) en THF se añadió hidróxido de litio acuoso 2,0M (3,00 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 3 con HCl acuoso y se concentró para dar ácido 2-cloro-1'-

metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxílico bruto como un sólido amarillo (asumiendo un rendimiento del 100%). LCMS (m/z) (M+H) = 350,0, Rt = 0,52 min.

Síntesis de ácido 2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxílico

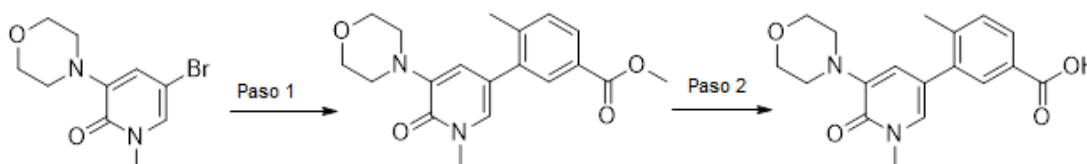
5



Siguiendo la preparación del Método 8, utilizando los materiales de partida adecuados, se obtuvo ácido 4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoico como un sólido amarillo (asumiendo un rendimiento del 100%). LCMS (m/z) (M+H) = 349,1, Rt = 0,61 min.

10

Síntesis de ácido 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoico



15

Paso 1: A una disolución de 5-bromo-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.) en DME (0,18 M) se añadieron 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1,5 equiv.), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,10 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.). La reacción se calentó hasta 90 C durante 2 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos, seguido de un 10% de metanol en acetato de etilo. Las fracciones puras se concentraron para producir 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoato de metilo con un rendimiento del 76%. LCMS (m/z) (M+H) = 343,2, Rt = 0,70 min.

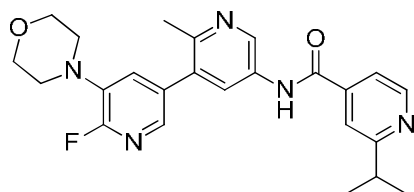
20

25

Paso 2: A una disolución de 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoato de metilo (1,0 equiv.) en THF se añadió hidróxido de litio (disolución 2M, 3,0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se acidificó con HCl 1N hasta pH = 2 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y el precipitado se separó por filtración para producir ácido 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoico como el producto deseado con un rendimiento del 91%. LCMS (m/z) (M+H) = 329,1, Rt = 0,60 min.

30

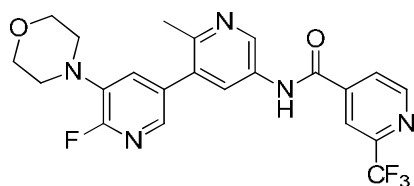
Síntesis de N-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida



Se siguió el Método 6 utilizando 6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina y ácido 2-isopropilisonicotínico. Se aisló N-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida como un aceite marrón claro. LCMS (m/z) (M+H) = 436,3, Rt = 0,52 min.

35

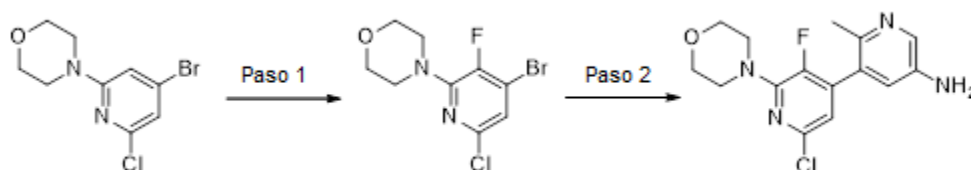
Síntesis de N-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



Se siguió el Método 6 utilizando 6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina y ácido 2-(trifluorometil)piridin-4-carboxílico. Se aisló *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida como un aceite marrón claro. LCMS (m/z) (M+H) = 462,2, Rt = 0,65 min.

5

Síntesis de 6'-cloro-3'-fluoro-2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-amina



10

Paso 1: Se disolvió 4-(4-bromo-6-cloropiridin-2-il)morfolina (1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,1 M). Se añadió Selectfluor (1,1 equiv.) a ta y se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-10% de acetato de etilo/heptanos) para dar 4-(4-bromo-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)morfolina con un rendimiento del 42% y 4-(4-bromo-6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)morfolina con un rendimiento del 14%. LCMS (m/z) (M+H) = 294,7, Rt = 0,95 y 0,99 min.

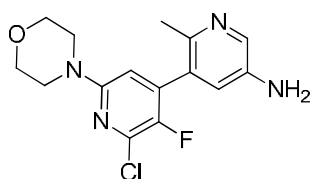
15

20

Paso 2: A una disolución de 4-(4-bromo-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)morfolina (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,7 equiv.) en DME (0,04 M) y carbonato de sodio (2M, 3,0 equiv.) se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,03 equiv.), y la reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10% de metanol:acetato de etilo:heptanos) para dar 6'-cloro-3'-fluoro-2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-amina como un sólido amarillo con un rendimiento del 39%. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl₃>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 4 H) 3,66 (s a., 2 H) 3,80 - 3,85 (m, 4 H) 6,63 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 6,79 - 6,84 (m, 1 H) 8,08 (d, J=2,74 Hz, 1 H)

25

Síntesis de 2'-cloro-3'-fluoro-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-amina

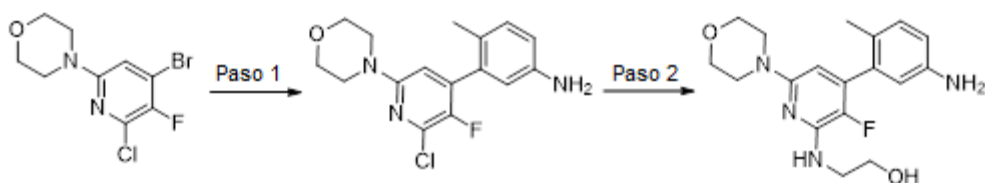


30

35

A una disolución de 4-(4-bromo-6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)morfolina (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,4 equiv.) en DME (0,02 M) y Na₂CO₃ (ac., 2 M) (3,0 equiv.) se añadió Pd(PPh₃)₄ y se calentó (térmicamente) a 100 °C durante 2 h. El LCMS muestra el consumo total del material de partida con una conversión bastante limpia en el producto deseado. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La mezcla se adsorbió en Celite y se purificó mediante cromatografía rápida en columna ISCO (gel de sílice, 10% de metanol en EtOAc:heptano). Las fracciones de producto se eluyeron en aproximadamente un 40% de EtOAc y se concentraron para dar 2'-cloro-3'-fluoro-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-amina con un rendimiento del 77% como un sólido amarillo pálido. LCMS (m/z) (M+H) = 322,9, Rt = 0,62 min.

Síntesis de 2-((4-(5-amino-2-metilfenil)-3-fluoro-6-morfolinopiridin-2-il)amino)etanol

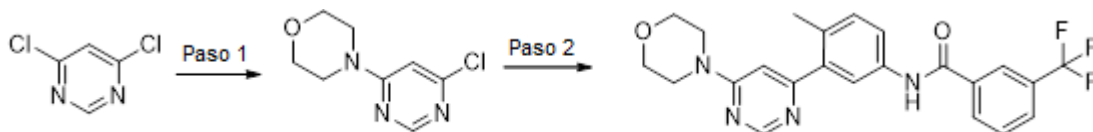


Paso 1: A una disolución de 4-(4-bromo-6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)morfolina (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,2 equiv.) en DME (0,1 M) y Na_2CO_3 (ac., 2 M) (3,0 equiv.) se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y se calentó (térmicamente) a 100 °C durante 2 h. El LCMS muestra el consumo total del material de partida con una conversión bastante limpia en el producto deseado. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La mezcla se adsorbió en Celite y se purificó mediante cromatografía rápida en columna ISCO (gel de sílice, 10% de metanol en EtOAc:heptano). Las fracciones de producto se eluyeron en aproximadamente un 40% de EtOAc y se concentraron para dar 3-(2-cloro-3-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilaniлина con un rendimiento del 87%. LCMS (m/z) (M+H) = 322, Rt = 0,62 min.

Paso 2: En un vial de microondas se añadieron 3-(2-cloro-3-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilaniлина (1,0 equiv.), 2-aminoetanol (50 equiv.), DIPEA (2,0 equiv.) en NMP (0,2). El vial se selló con una tapa roscada. La reacción se calentó entonces hasta 250 °C durante 30 min en el microondas. El LC-MS mostró el final de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, a continuación se secó con sulfato de sodio. Se concentró para producir el bruto. Se purificó con un 10% de metanol en acetato de etilo para producir 2-((4-(5-amino-2-metilfenil)-3-fluoro-6-morfolinopiridin-2-il)amino)etanol con un rendimiento del 43%. LCMS (m/z) (M+H) = 347,0, Rt = 0,50 min.

Ejemplo 1: Síntesis de *N*-(4-metil-3-(6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

20



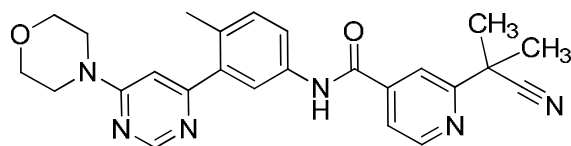
Paso 1. A una disolución de 4,6-dicloropirimidina (1,0 equiv.) en EtOH (0,44 M) se añadió morfolina (1,0 equiv.) seguida de trietilamina (1,10 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío y se secó al alto vacío en 20 h para producir 4-(6-cloropirimidin-4-il)morfolina como un sólido blanco con un rendimiento del 93%. LCMS (m/z) (M+H) = 200,0/201,8, Rt = 0,35 min. ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cdcl}_3\rangle$) δ ppm 3,53 - 3,71 (m, 4 H) 3,72 - 3,83 (m, 4 H) 6,51 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 11,75 (s a., 1 H).

Paso 2. A una disolución de 4-(6-cloropirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y el Intermedio **A** (1,1 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,2 M) se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,500 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(4-metil-3-(6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 52%. ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd}_3\text{od}\rangle$) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,67 - 4,02 (m, 8 H) 7,09 (s, 1 H) 7,35 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,65 (s, 2 H) 7,78 - 7,84 (m, 1 H) 7,92 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 2 H) 8,64 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 443,2, Rt = 0,77 min.

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 1 utilizando los materiales de partida apropiados.

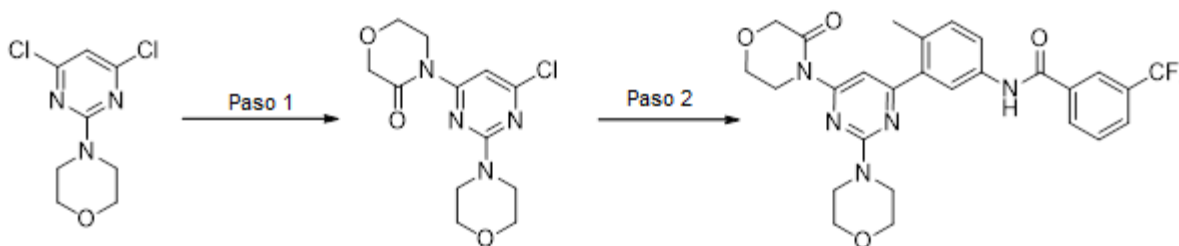
Ejemplo 2: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)isonicotinamida

40



^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{dmso}\rangle$) δ ppm 1,70 - 1,81 (m, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,67 - 3,92 (m, 8 H) 7,11 - 7,22 (m, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 1 H) 7,83 - 7,92 (m, 2 H) 7,99 (s, 1 H) 8,73 - 8,86 (m, 2 H) 10,70 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 443,2, Rt = 0,64 min.

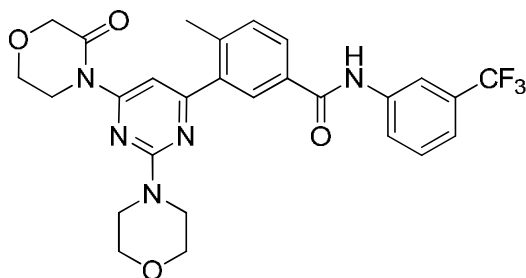
45

Ejemplo 3: Síntesis de *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(3-oxomorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

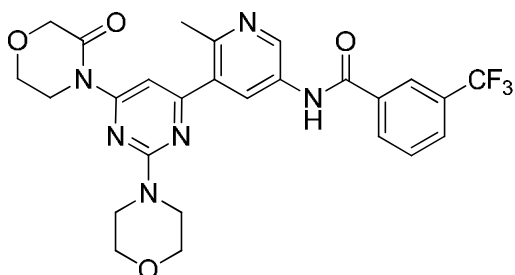
5 **Paso 1.** A una disolución de 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (1,0 equiv.), morfolin-3-ona (1,2 equiv.), fosfato tribásico de potasio (4,00 equiv), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,16 equiv) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{HCCl}_3$ (20% mol) en dioxano (0,5 M) se calentó hasta 100 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (x 2, 20 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto se utilizó en las reacciones subsiguientes sin purificación posterior. LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 299,2/300,9, *Rt* = 0,77 min.

10 **Paso 2.** A una disolución de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)morfolin-3-ona (1,0 equiv.) y el Intermedio **A** (1,1 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,2 M) se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,500 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 19%. LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 542,4, *Rt* = 1,04 min. ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 3,56 - 3,81 (m, 8 H) 4,01 (d, *J*=5,09 Hz, 4 H) 4,28 (s, 5 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,72 - 7,82 (m, 2 H) 7,85 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 - 8,35 (m, 2 H) 10,53 (s, 1H).

15 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 3 utilizando los materiales de partida apropiados.

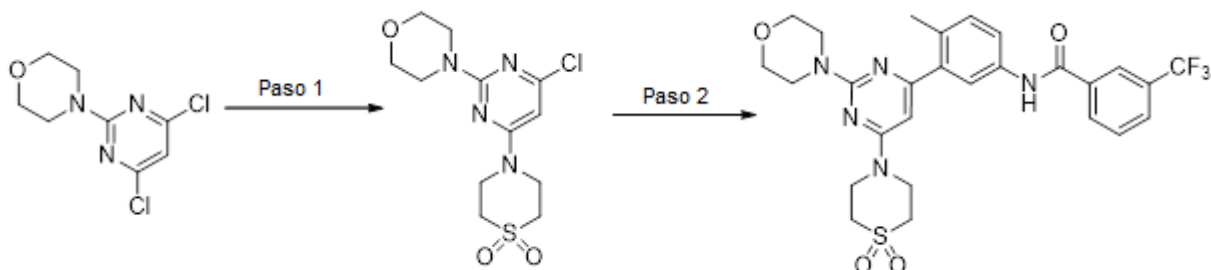
Ejemplo 4: 4-metil-3-(2-morfolino-6-(3-oxomorfolino)pirimidin-4-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

25 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 3,69 (d, *J*=4,70 Hz, 5 H) 3,74 (d, *J*=4,70 Hz, 5 H) 4,01 (d, *J*=5,09 Hz, 3 H) 4,29 (s, 2 H) 7,36 - 7,54 (m, 3 H) 7,60 (t, *J*=8,02 Hz, 2 H) 7,93 - 8,02 (m, 2 H) 8,05 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 10,55 (s, 1 H) LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 542,3, *Rt* = 1,08 min.

Ejemplo 5: *N*-(6-metil-5-(2-morfolino-6-(3-oxomorfolino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 3,61 - 3,72 (m, 6 H) 3,75 (d, $J=4,70$ Hz, 5 H) 3,88 - 4,08 (m, 9 H) 4,29 (s, 3 H) 7,41 - 7,51 (m, 4 H) 7,51 - 7,58 (m, 3 H) 7,77 - 7,88 (m, 3 H) 8,01 (t, $J=6,46$ Hz, 3 H) 8,22 - 8,32 (m, 4 H) 9,01 (dd, $J=4,30, 2,35$ Hz, 2 H) 10,83 (s, 1 H) 10,88 (s, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 543,3, Rt = 0,78 min.

5 **Ejemplo 6:** Síntesis de *N*-(3-(6-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

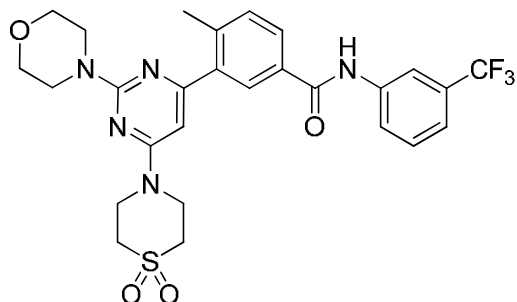


10 **Paso 1.** A una disolución de 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (1,0 equiv.) en EtOH:THF (1:1, 0,25 M) se añadió 1,1-dióxido de tiomorfolina (1,0 equiv.) en una porción. La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C durante 42 h. La mezcla resultante se enfrió entonces hasta TA y se concentró al vacío para producir un sólido blanquecino en la mezcla de reacción que se concentró entonces al vacío y se secó al alto vacío en 20 h para producir 4-(6-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)morfolina como un sólido blanco con un rendimiento del 97%. LCMS (m/z) (M+H) = 333,0/334,9, Rt = 0,68 min.

15 **Paso 2.** A una disolución de 1,1-dióxido de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)tiomorfolina (1,0 equiv.) y el Intermedio A (1,1 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,2 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,500 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(3-(6-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 35%. LCMS (m/z) (M+H) = 576,3, Rt = 0,79 min, ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 2,54 (s, 1 H) 3,21 (s a., 4 H) 3,70 (d, $J=10,56$ Hz, 8 H) 4,16 (s a., 4 H) 6,56 (s a., 1 H) 7,32 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,87 (m, 3 H) 7,98 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,21 - 8,44 (m, 2 H) 10,55 (s a., 1 H).

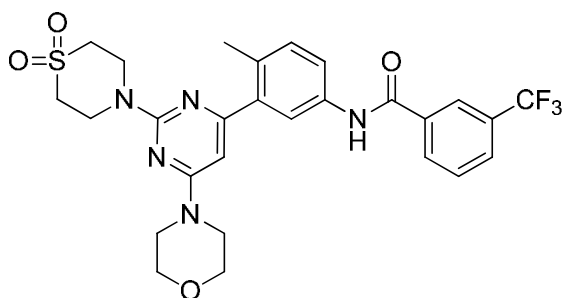
25 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 6 utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 7: Síntesis de 3-(6-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida



30 LCMS (m/z) (M+H) = 576,3, Rt = 0,78 min, ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,44 (s, 3 H) 3,08 - 3,30 (m, 4 H) 3,41 - 3,88 (m, 46 H) 4,15 (s a., 4 H) 6,49 - 6,68 (m, 1 H) 7,39 - 7,52 (m, 2H) 7,56 - 7,66 (m, 1 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 8,01 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,06 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 10,40 - 10,60 (m, 1 H).

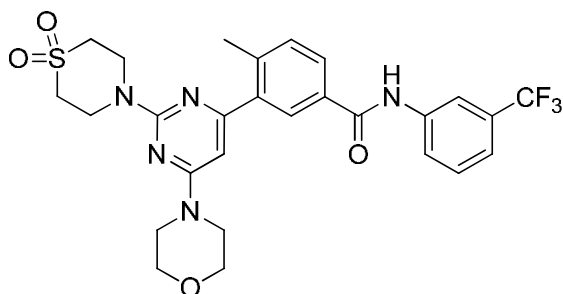
35 **Ejemplo 8:** Síntesis de *N*-(3-(2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



LCMS (m/z) ($M+H$) = 576,3, R_t = 0,78 min, 1H RMN (400 MHz, <dms>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,54 (s, 2 H) 3,20 (s a., 4 H) 3,69 (s a., 8 H) 4,01 - 4,30 (m, 4 H) 6,45 (s a., 1 H) 7,32 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 2 H) 7,82 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,27 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 10,55 (s, 1 H).

5

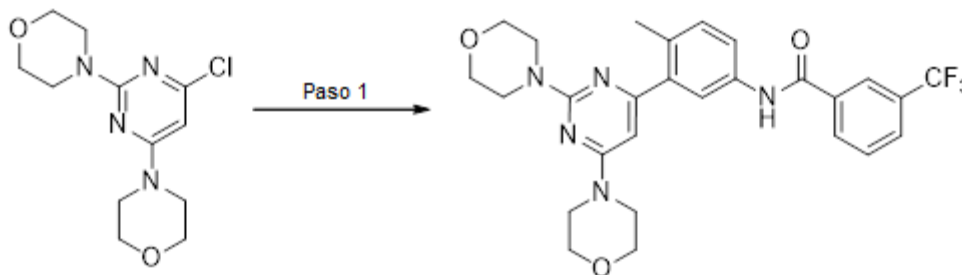
Ejemplo 9: Síntesis de 3-(2-(1,1-dioxidomorfolino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida



LCMS (m/z) ($M+H$) = 576,3, R_t = 0,80 min, 1H RMN (400 MHz, <dms>) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,54 (s, 2 H) 3,04 - 3,23 (m, 4 H) 3,68 (s a., 10 H) 4,20 (s a., 4 H) 6,46 (s a., 1 H) 7,26 - 7,53 (m, 2 H) 7,60 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,06 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H).

10

Ejemplo 10: Síntesis de *N*-(3-(2,6-dimorpholinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



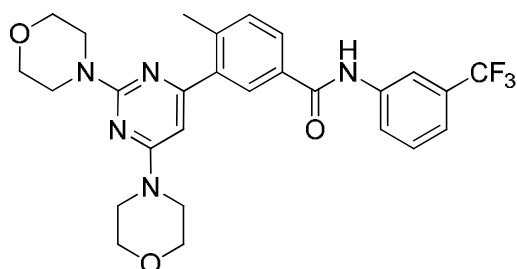
15

Paso 1. A una disolución de 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)dimorfolina (1,0 equiv.) y el Intermedio **A** (1,1 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,2 M) se añadió aducto de $PdCl_2(dppf)$ -DCM (0,500 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(3-(2,6-dimorpholinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 37%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 528,3, R_t = 0,80 min, 1H RMN (400 MHz, <dms>) δ ppm 2,21 - 2,35 (m, 3 H) 3,68 (s a., 8 H) 3,71 (d, $J=4,30$ Hz, 8 H) 6,50 (s a., 1 H) 7,34 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,70 - 7,89 (m, 3 H) 7,97 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 10,59 (s a., 1 H).

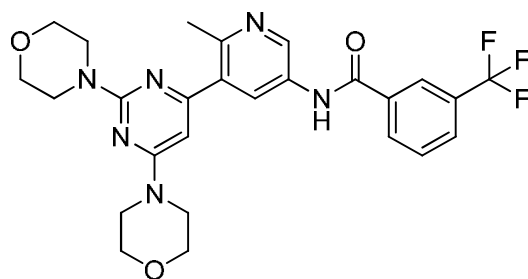
20

25

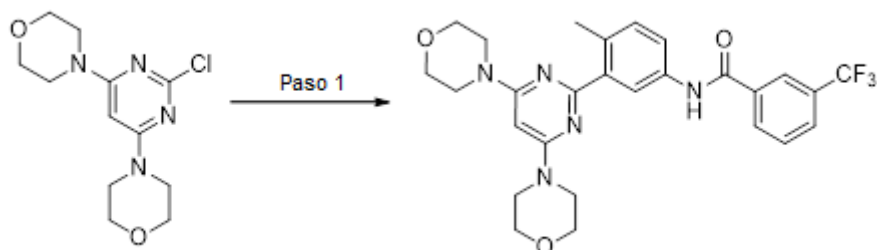
Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 10 utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 11: 3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

5 LCMS (m/z) ($M+H$) = 528,3, R_t = 0,80 min. 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,29 - 2,37 (m, 3 H) 3,42 - 3,72 (m, 19 H) 3,84 (s a., 8 H) 7,35 - 7,50 (m, 2 H) 7,54 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 7,95 (s, 2 H) 8,00 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H).

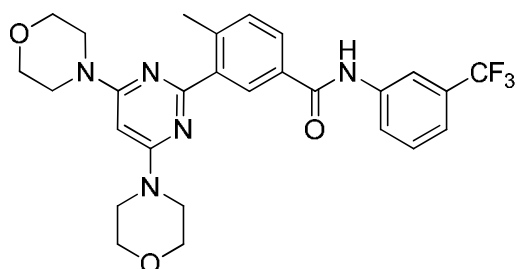
Ejemplo 12: N-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

10 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 10,86 (s, 1 H), 8,99 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 8,24 - 8,40 (m, 3 H), 8,01 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,75 - 7,89 (m, 1 H), 6,51 (s a., 1 H), 3,68 (d, $J=6,6$ Hz, 16 H), 2,56 (s, 3 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 529,4, R_t = 0,70 min.

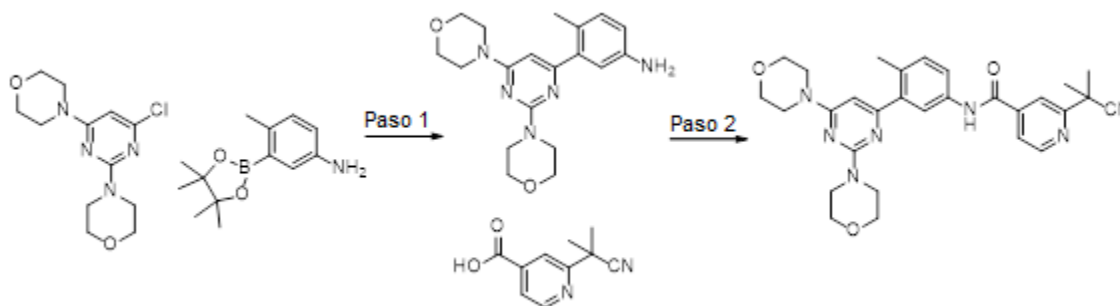
Ejemplo 13: Síntesis de N-(3-(4,6-dimorfolinopirimidin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

20 A una disolución de 4,4'-(2-cloropirimidin-4,6-diil)dimorfolina (1,0 equiv.) y el Intermedio **A** (1,1 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,2 M) se añadió aducto de $PdCl_2(dppf)$ -DCM (0,500 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló N-(3-(4,6-dimorfolinopirimidin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 35%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 528,3, R_t = 0,82 min, 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,35 - 2,45 (m, 3 H) 3,40 - 3,63 (m, 9 H) 3,66 (d, $J=4,30$ Hz, 9 H) 5,97 (s, 1 H) 7,26 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,84 (m, 2 H) 7,95 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,21 - 8,31 (m, 2 H) 10,49 (s, 1 H).

25 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 13 utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 14: Síntesis de 3-(4,6-dimorfolinopirimidin-2-il)-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

5 LCMS (m/z) (M+H) = 528,3, Rt = 0,84 min, ^1H RMN (400 MHz, <dms>) δ ppm 2,51 - 2,62 (m, 4 H) 3,58 (d, $J=4,30$ Hz, 9 H) 3,62 - 3,77 (m, 9 H) 5,96 (s, 1 H) 7,30 - 7,47 (m, 2 H) 7,51 - 7,65 (m, 2 H) 7,92 (dd, $J=8,02$, 1,76 Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,16 - 8,34 (m, 2 H) 10,53 (s, 1 H).

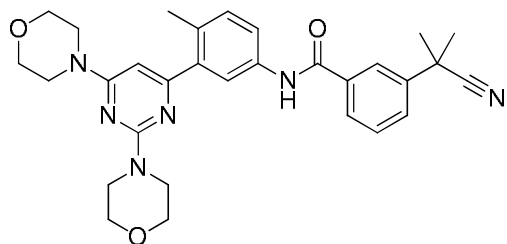
Ejemplo 15: Síntesis de 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

10 **Paso 1.** A una disolución de 4,4'-(6-cloropirimidin-2,4-diil)dimorfolina (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,5 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,2 M) se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,100 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. La mezcla de reacción se desactivó con agua, y la capa acuosa se separó y extrajo con EtOAc (x 3).
 15 La capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con de un 100% de DCM a un 10% de MeOH/DCM para obtener 3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenilamina con un rendimiento del 96%. LCMS (m/z) (M+H) = 356,2, Rt = 0,44 min.

20 **Paso 2.** A una disolución de 3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenilamina (1,0 equiv.) en DMF (0,10 M) se añadieron ácido 2-(2-cianopropan-2-il)isonicotínico (1,2 equiv.), EDC-HCl (1,2 equiv.) y aza-HOBt (1,2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez finalizada, la disolución se filtró a través de un filtro de HPLC y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 40%. ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,38 (s, 3 H) 3,79 (s, 13 H) 3,89 (s a., 3 H) 6,57 (s, 1 H) 7,43 (d, $J=8,41$ Hz, 1 H) 7,65 (dd, $J=8,27$, 2,30 Hz, 1 H) 7,81 (dd, $J=5,04$, 1,57 Hz, 1 H) 7,97 (d, $J=2,25$ Hz, 1 H) 8,04 - 8,10 (m, 1 H) 8,78 (dd, $J=5,04$, 0,78 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 528,3, Rt = 0,69 min.

30 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 15 utilizando los materiales de partida apropiados.

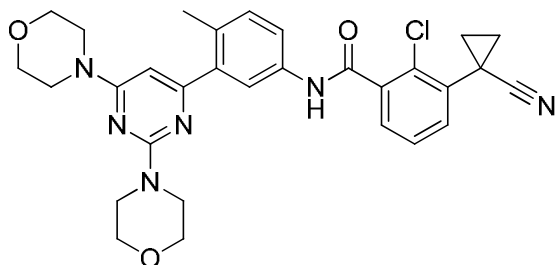
Ejemplo 16: 3-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)benzamida



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,79 (s, 7 H) 2,38 (s, 3 H) 3,80 (s, 13 H) 6,58 (s, 1 H) 7,41 (d, $J=8,36$ Hz, 1 H) 7,53 - 7,68 (m, 2 H) 7,78 (ddd, $J=7,92, 2,05, 1,03$ Hz, 1 H) 7,86 - 7,99 (m, 2 H) 8,10 (t, $J=1,71$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 527,3, R_t = 0,75 min.

5

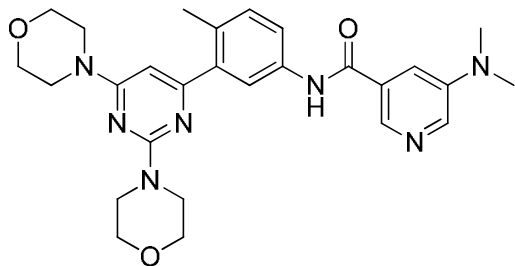
Ejemplo 17: 2-cloro-3-(1-cianociclopil)-N-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)benzamida



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,31 - 1,41 (m, 2 H) 1,65 - 1,76 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 3,69 (s, 17 H) 6,47 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,36$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,44 - 7,50 (m, 2 H) 7,53 (dd, $J=7,65, 1,74$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=2,30$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 560,2, R_t = 0,72 min.

10

Ejemplo 18: 5-(dimetilamino)-N-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)nicotinamida

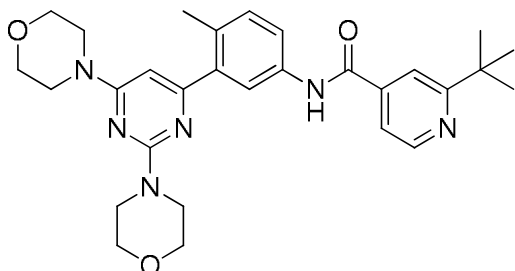


15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 3,17 (s, 6 H) 3,71 - 3,99 (m, 16 H) 6,56 (s, 1 H) 7,43 (d, $J=8,36$ Hz, 1 H) 7,67 (dd, $J=8,31, 2,30$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,03 (dd, $J=2,86, 1,54$ Hz, 1 H) 8,26 (d, $J=2,84$ Hz, 1 H) 8,44 (d, $J=1,22$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 504,3, R_t = 0,53 min.

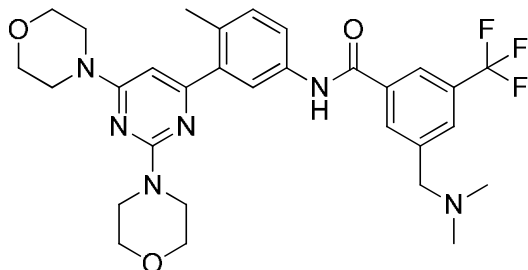
20

Ejemplo 19: 5-(tert-butil)-N-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)nicotinamida



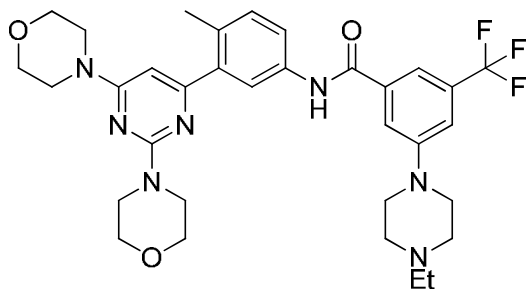
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,40 - 1,48 (m, 9 H) 2,38 (s, 3 H) 3,80 (s, 13 H) 6,58 (s, 1 H) 7,43 (d, $J=8,41$ Hz, 1 H) 7,62 - 7,68 (m, 1 H) 7,72 (d, $J=5,28$ Hz, 1 H) 7,97 (d, $J=2,15$ Hz, 2 H) 8,69 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 517,3, R_t = 0,60 min.

5 **Ejemplo 20:** 3-((dimetilamino)metil)-N-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida



10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,92 (s, 6 H) 3,68 - 3,98 (m, 16 H) 4,51 (s, 2 H) 6,53 (s, 1 H) 7,42 (d, $J=8,41$ Hz, 1 H) 7,66 - 7,73 (m, 1 H) 7,93 (d, $J=2,15$ Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 585,3, R_t = 0,61 min.

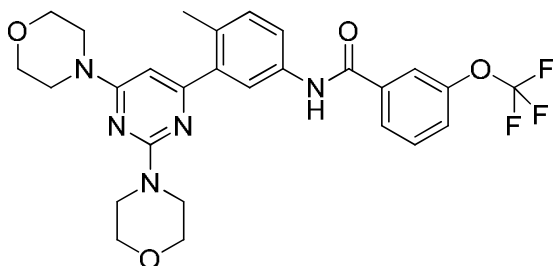
Ejemplo 21: N-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,41 (t, $J=7,34$ Hz, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 3,70 - 3,93 (m, 15 H) 6,52 (s, 1 H) 7,40 (d, $J=8,36$ Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,66 (dd, $J=8,39$, 1,98 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,82 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=2,25$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 640,3, R_t = 0,66 min.

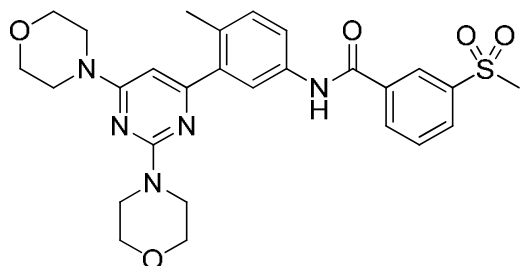
Ejemplo 22: N-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

20



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 3,72 - 3,94 (m, 15 H) 6,57 (s, 1 H) 7,42 (d, $J=8,36$ Hz, 1 H) 7,51 - 7,57 (m, 1 H) 7,60 - 7,69 (m, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 7,94 - 8,00 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 544,3, R_t = 0,84 min.

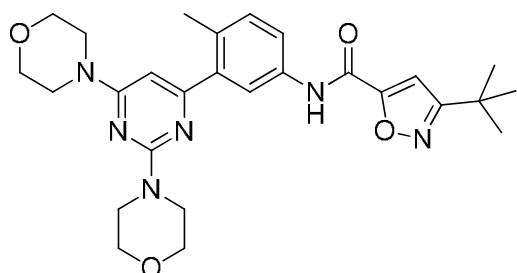
25 **Ejemplo 23:** N-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonil)benzamida



^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 3,65 - 4,06 (m, 16 H) 6,58 (s, 1 H) 7,42 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,65 (dd, $J=8,41, 2,15$ Hz, 1 H) 7,81 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,97 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,19 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 538,3, R_t = 0,64 min.

5

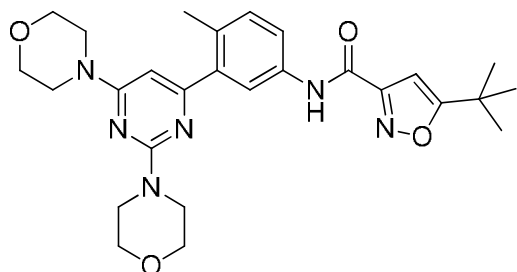
Ejemplo 24: 3-(*tert*-butil)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isoxazol-5-carboxamida



^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 2,37 (s, 3 H) 3,80 (m, 16 H) 6,52 (s, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,42 (d, $J=5,28$ Hz, 1 H) 7,71 (d, $J=5,28$ Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 507,3, R_t = 0,79 min.

10

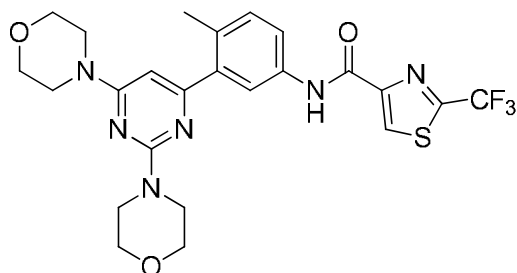
Ejemplo 25: 5-(*tert*-butil)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isoxazol-3-carboxamida



^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,30 (s, 3 H) 3,80 (m, 16 H) 6,52 (m, 2 H) 7,40 (d, $J=5,28$ Hz, 1 H) 7,71 (d, $J=5,28$ Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 507,3, R_t = 0,84 min.

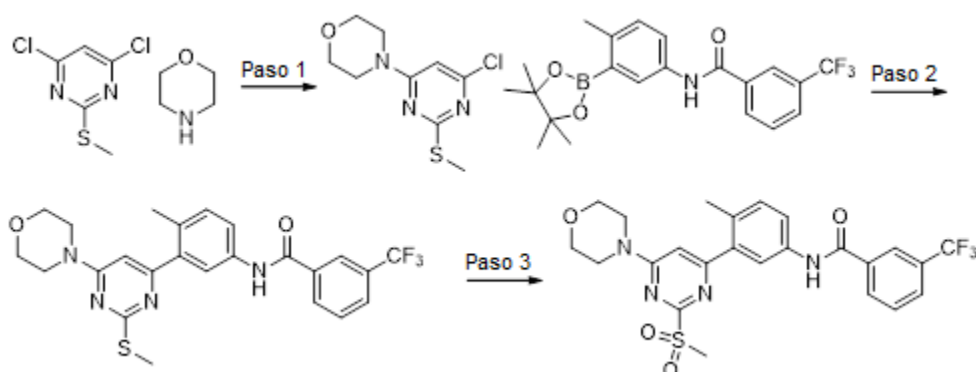
15

Ejemplo 26 *N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida



20

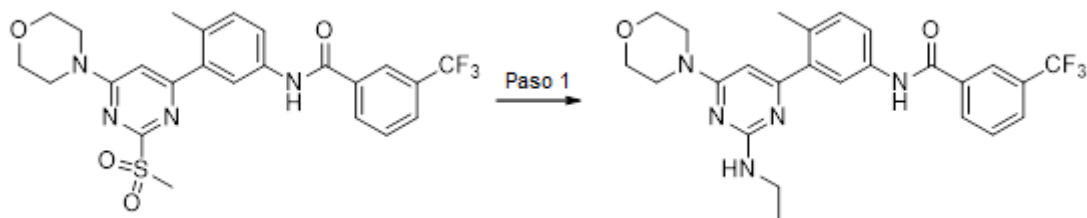
LCMS (m/z) ($M+H$) = 535,2, R_t = 0,78 min. ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,71 - 4,00 (m, 16 H) 6,57 (s, 1 H) 7,42 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,77 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,92 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H).

Ejemplo 27 *N*-(4-metil-3-(2-(metilsulfonyl)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 **Paso 1.** A una disolución de 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (1,0 equiv.) y trietilamina (0,8 equiv.) en EtOH (0,256 M) a TA se añadió morfolina (1,0 equiv.) en una porción. La mezcla resultante se agitó a TA durante 6 horas; se formó un precipitado durante este tiempo. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado. El precipitado se filtró y se lavó con EtOH. Se aisló 4-(6-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-il)morfolina como un sólido blanco con un rendimiento del 76%. LCMS (m/z) (M+H) = 245,1, Rt=0,73 min.

10 **Paso 2.** A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.), *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,05 equiv.) en DME/carbonato de sodio 2M (3:1, 0,20M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.). La reacción se purgó con N₂ durante 5 min, el vial se selló y se sometió a irradiación de microondas durante 10 min a 120 °C. El LCMS mostró la formación total del producto deseado. La reacción se repartió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se lavó posteriormente con EtOAc (2x100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptanos y un gradiente de acetato de etilo de 0-60%. Se aisló *N*-(4-metil-3-(2-(metiltio)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco con un rendimiento del 60%. LCMS (m/z) (M+H) = 489,1, Rt =0,81 min.

20 **Paso 3.** A una disolución de *N*-(4-metil-3-(2-(metiltio)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DCM (0,1 M) se añadió *m*-CPBA (2,2 equiv.) en porciones. La reacción se agitó a TA durante 4 horas. Después de este tiempo, el LCMS mostró la oxidación total al producto deseado. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con Na₂CO₃ 0,5M. La emulsión resultante se filtró a través de un lecho de Celite y el residuo de filtración se lavó con DCM. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(4-metil-3-(2-(metilsulfonyl)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 33%. LCMS (m/z) (M+H) = 521,2, Rt = 0,97 min. 1H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 3,68 - 3,81 (m, 9 H) 4,03 (s a., 2 H) 7,14 (s, 1 H) 7,35 (d, J=9,00 Hz, 1 H) 7,76 - 7,82 (m, 1 H) 7,82 - 7,87 (m, 2 H) 7,98 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 10,57 (s, 1 H).

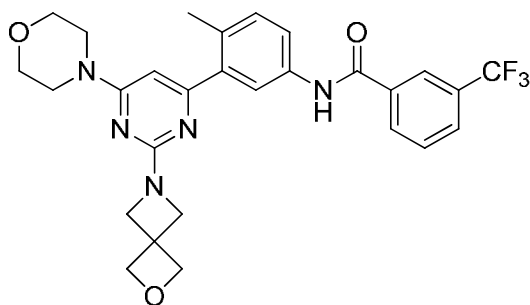
Ejemplo 28 Síntesis de *N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

35 **Paso 1.** A una disolución de *N*-(4-metil-3-(2-(metilsulfonyl)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (1,0 equiv.) en THF (0,20M) se añadió trietilamina (3,5 equiv.) y se dejó agitar a 75 °C durante 48 horas. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado. Los volátiles se eliminaron al vacío. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 21%. 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,28 (t, J=7,24 Hz, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 3,52 (c, J=6,65 Hz, 2 H) 3,80 (s a., 6 H)

4,05 (s a., 2 H) 6,50 (s, 1 H) 7,41 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,66 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,91 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,21 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 486,3, Rt = 0,86 min.

5 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 28 utilizando los materiales de partida apropiados.

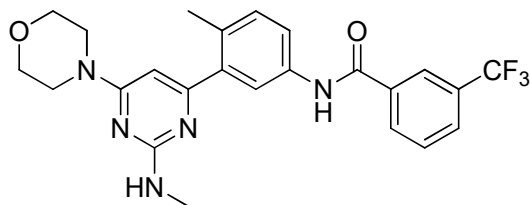
Ejemplo 29 *N*-(4-metil-3-(6-morfolino-2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



10 LCMS (m/z) (M+H) = 540,3, Rt = 0,81 min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 3,69 - 3,83 (m, 12 H) 4,44 (s, 4 H) 6,51 (s, 1 H) 7,41 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,63 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,92 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,21 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

Ejemplo 30 *N*-(4-metil-3-(2-(metilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

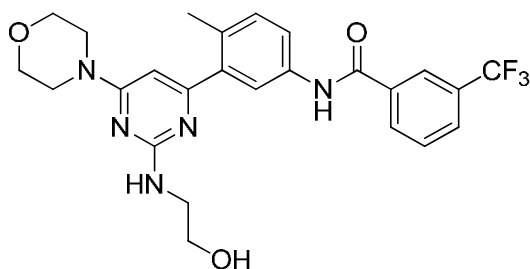
15



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 3,80 (s a., 6 H) 4,08 (s a., 2 H) 6,50 (s, 1 H) 7,41 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,66 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,91 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,21 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 472,3, Rt = 0,82 min.

20

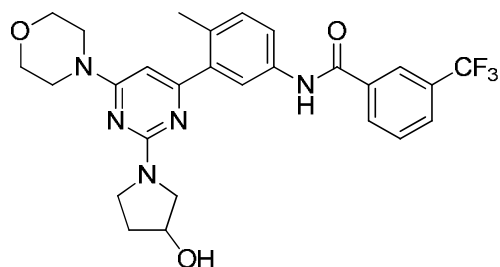
Ejemplo 31 *N*-(3-(2-((2-hidroxietil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,02 - 2,26 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 3,62 - 3,85 (m, 9 H) 4,04 (s a., 2 H) 4,56 (s a., 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,41 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,66 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,92 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,94 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,21 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 502,3, Rt = 0,77 min.

25

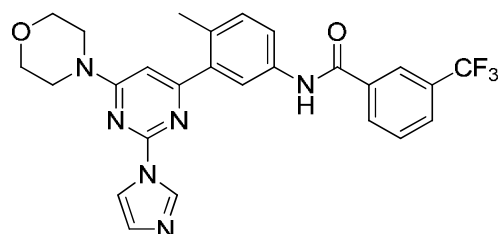
Ejemplo 32 *N*-(3-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,02 - 2,27 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 3,63 - 3,87 (m, 10 H) 4,05 (s a., 2 H) 4,56 (s a., 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,41 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,66 (dd, $J=8,41, 2,15$ Hz, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,92 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,94 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,21 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 528,3, Rt = 0,79 min.

5

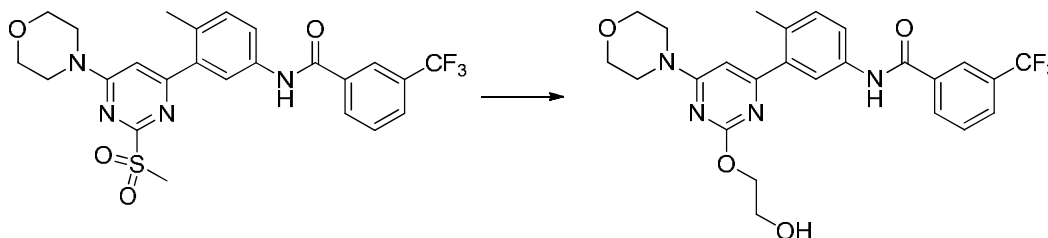
Ejemplo 33 *N*-(3-(2-(1H-imidazol-1-yl)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 3,78 - 3,93 (m, 8 H) 6,99 (s, 1 H) 7,36 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,63 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,91 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,99 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,61 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 509,4, Rt = 0,84 min.

10

Ejemplo 34 Síntesis de *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



15

A una disolución de *N*-(4-metil-3-(2-(metilsulfonil)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y etilenglicol (1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,10M) se añadió carbonato de potasio (1,0 equiv.), y se dejó agitar a 120 °C durante 24 horas. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado. Los volátiles se eliminaron al vacío. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(4-metil-3-(2-(metilsulfonamido)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 6%. LCMS (m/z) (M+H) = 536,3, Rt = 0,80 min, 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,79 - 3,85 (m, 4 H) 3,86 - 3,97 (m, 6 H) 4,60 - 4,65 (m, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 7,41 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,67 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,74 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,94 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,21 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 503,1, Rt = 0,73 min.

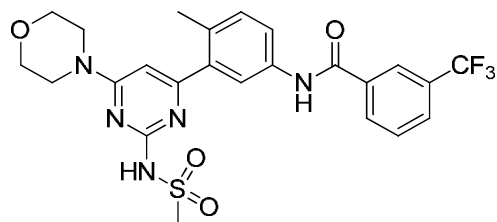
20

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos anteriormente utilizando los materiales de partida apropiados.

25

Ejemplo 35 *N*-(4-metil-3-(2-(metilsulfonamido)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

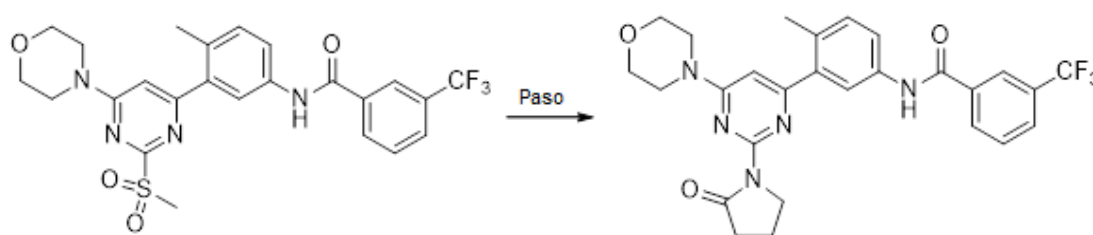
30



LCMS (m/z) ($M+H$) = 536,3, R_t = 0,80 min. 1H RMN (400 MHz, $<cd3od>$) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,76 - 3,83 (m, 4 H) 3,86 (s a., 4 H) 6,50 (s, 1 H) 7,38 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,78 (m, 2 H) 7,84 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,21 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H).

5

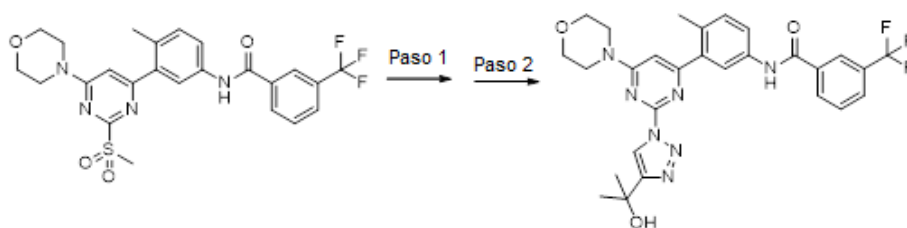
Ejemplo 36 Síntesis de *N*-(4-metil-3-(6-morfolino-2-(2-oxopirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



A una disolución de *N*-(4-metil-3-(2-(metilsulfonil)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y pirrolidin-2-ona (2,0 equiv.) en dioxano (0,10M) se añadió carbonato de cesio (1,0 equiv.), y se dejó agitar a 120 °C durante 24 horas. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado. Los volátiles se eliminaron al vacío. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(4-metil-3-(6-morfolino-2-(2-oxopirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 12%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 526,3, R_t = 0,83 min. 1H RMN (400 MHz, $<cd3od>$) δ ppm 2,25 (quin, $J=7,73$ Hz, 2 H) 2,47 (s, 3 H) 2,81 (t, $J=8,02$ Hz, 2 H) 3,82 - 3,87 (m, 8 H) 4,15 (t, $J=7,43$ Hz, 2 H) 7,03 (s, 1 H) 7,47 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,71 (dd, $J=8,41$, 2,15 Hz, 1 H) 7,75 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,92 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,11 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H).

Ejemplo 37 Síntesis de *N*-(3-(2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

20



Paso 1. Una disolución de *N*-(4-metil-3-(2-(metilsulfonil)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y azida sódica en DMF (0,2 M) se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió posteriormente hasta temperatura ambiente y se desactivó con agua, entonces la capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (x 2). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener *N*-(3-(2-azido-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto se utilizó en la reacción subsiguiente sin purificación posterior. LCMS (m/z) ($M+H$) = 484,0/485,1, R_t = 0,96 min.

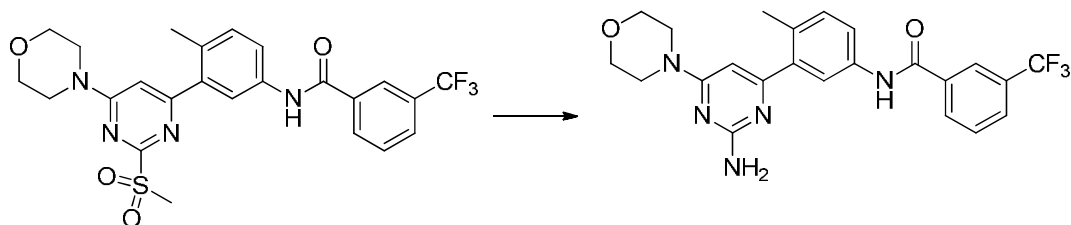
Paso 2. A una mezcla de *N*-(3-(2-azido-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), 2-metilbut-3-in-2-ol (5,0 equiv.) y trietilamina (2,0 equiv.) en dioxano (0,25 M) se añadió óxido de cobre (I) en carbón (0,2 equiv.). La mezcla resultante se calentó hasta 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se filtró, se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(3-(2-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 14%. 1H RMN (400 MHz, $<cd3od>$) δ ppm 1,66 (s, 6 H) 2,55 (s, 3 H) 2,66 (s, 1 H) 3,71 - 4,06 (m, 8 H) 6,99 (s, 1 H) 7,43 (d, $J=7,83$ Hz,

35

1 H) 7,47 - 7,61 (m, 2 H) 7,92 - 8,02 (m, 2 H) 8,11 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 568,3, Rt = 0,96 min.

Ejemplo 38 Síntesis de *N*-(3-(2-amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

5

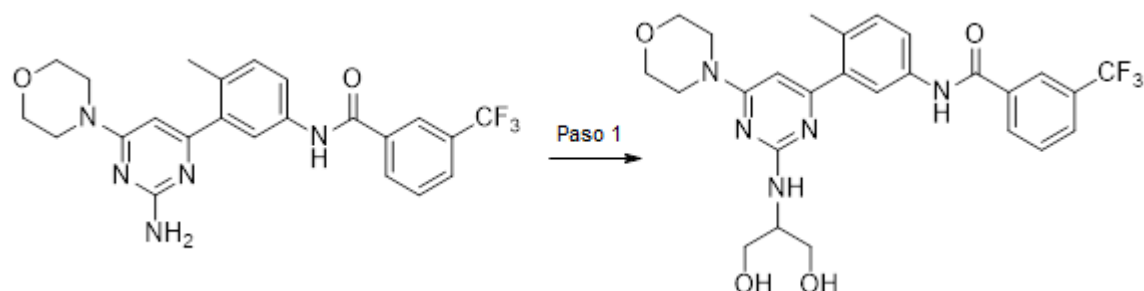


10

A una disolución de *N*-(4-metil-3-(2-(metilsulfonyl)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DMSO (0,05M) se añadió acetato de amonio (2 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 100 °C durante 15 min en el microondas. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(3-(2-amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 23%. LCMS (m/z) (M+H) = 458,0, Rt = 0,79 min. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,48 (s, 3 H) 3,79 (s a., 8 H) 6,57 (s, 1 H) 7,45 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,54 - 7,60 (m, 2 H) 7,94 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,08 (dd, $J=8,02, 1,76$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H).

15

Ejemplo 39 Síntesis de *N*-(3-(2-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



20

A una disolución de *N*-(4-metil-3-(2-(metilsulfonyl)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y 2-aminopropano-1,3-diol (1,0 equiv.) en DMF (0,05M) se añadió hidruro sódico al 60% (1,0 equiv.) a 0 °C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(3-(2-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 28%. LCMS (m/z) (M+H) = 532,1, Rt = 0,68 min. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 3,64 - 3,71 (m, 1 H) 3,79 (s, 10 H) 3,85 - 3,91 (m, 1 H) 4,53 - 4,59 (m, 1 H) 4,63 - 4,69 (m, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 7,44 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 7,51 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,56 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 7,93 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,96 - 8,01 (m, 3 H) 8,16 (s, 1 H).

30

Paso 2. A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en DCM (0,10 M) se añadió mCPBA (2,2 equiv.) en porciones. La reacción se agitó a TA durante 3 horas. Después de este tiempo, el LCMS mostró la oxidación total al producto deseado. La reacción se diluyó con DCM (150mL) y se lavó con Na₂CO₃ 0,5M. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se aisló 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina con un rendimiento del 100%. LCMS (m/z) (M+H) = 277,9, Rt = 0,49 min.

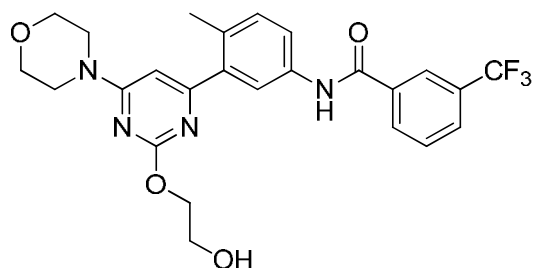
35

Paso 3. A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv) en dioxano (0,20M) se añadió etano-1,2-diol (90 equiv.). A esta disolución en agitación se añadió NaH al 60% (1,0 equiv.) a 0 °C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente agitando durante 24 horas. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado. La reacción se repartió entre NH₄Cl y EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, agua, entonces se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se aisló 2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)oxi)etanol con un rendimiento del 75%. LCMS (m/z) (M+H) = 260,0, Rt = 0,49 min. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 3,71 - 3,82 (m, 8 H) 3,91 - 3,98 (m, 2 H) 4,40 - 4,47 (m, 2 H) 6,18 - 6,24 (m, 1 H).

40

Ejemplo 40 *N*-(3-(2-(2-hidroxi)etoxi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida.

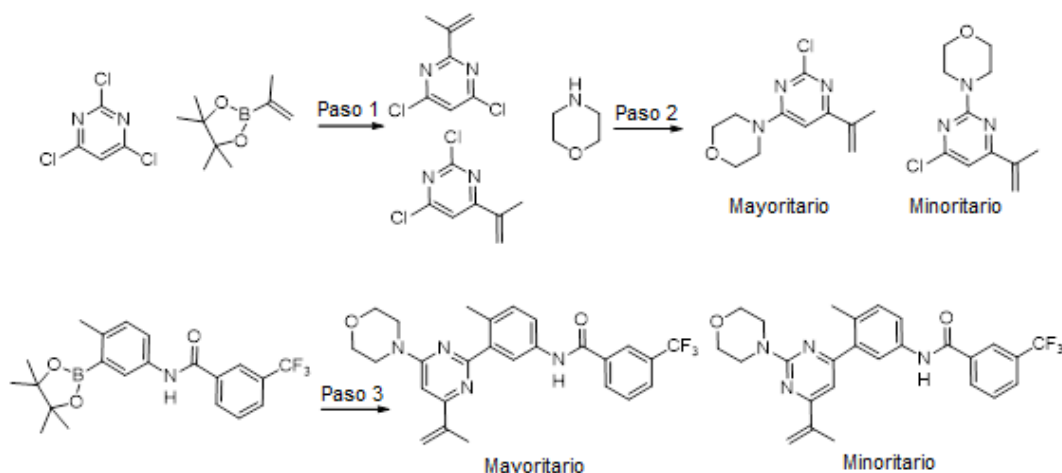
45



5 A una disolución de 2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)oxi)etanol (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,2 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,2 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(3-(2-(2-hidroxi)etoxi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 18%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,79 - 3,85 (m, 4 H) 3,86 - 3,97 (m, 6 H) 4,60 - 4,65 (m, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 7,41 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,74 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,94 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,1, Rt = 0,73 min.

15 **Ejemplo 42 y Ejemplo 43:** Síntesis de *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida y *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

15



20 **Paso 1.** A una disolución de 2,4,6-tricloropirimidina (1,0 equiv.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,05 equiv.) en dioxano y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,31 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,05 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (x 2). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de regioisómeros se utilizó en las reacciones subsiguientes sin purificación posterior. LCMS (*m/z*) (M+H) = 189,0/191,1, Rt = 0,92 min dos se solapan.

25 **Paso 2.** A una disolución de 2,4-dicloro-6-(prop-1-en-2-il)pirimidina y 4,6-dicloro-2-(prop-1-en-2-il)pirimidina (1,0 equiv. en total) en *t*-Butanol (0,2 M) se añadió morfolina (1,0 equiv.) seguida de *N,N*-diisopropiletilamina (1,20 equiv.). La mezcla resultante se calentó hasta 120 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta TA, se concentró al vacío y se utilizó en las reacciones subsiguientes sin purificación posterior. LCMS Mayoritario (*m/z*) (M+H) = 240,1/242,1, Rt = 0,74 min y Minoritario (*m/z*) (M+H) = 240,1/242,1, 0,94 min.

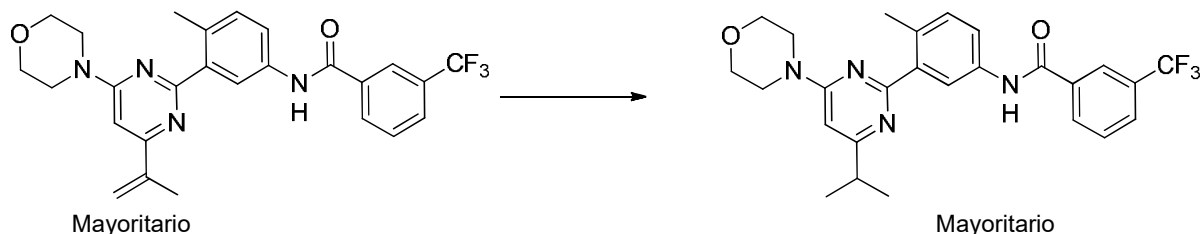
30 **Paso 3.** A una disolución de 4-(2-cloro-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4-il)morfolina y 4-(4-cloro-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-2-il)morfolina (1,0 equiv. en total) y el Intermedio A (1,1 equiv.) en dioxano y carbonato de sodio 2M (4:1, 0,17 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,150 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aislaron dos regioisómeros en orden de elución, el mayoritario *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 4%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,13 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,69 (s, 8 H) 5,38 (s, 1 H) 6,15 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,26 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,72 - 7,84 (m, 2 H) 7,95 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,16 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,22 - 8,34 (m, 2 H) 10,48 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2, Rt = 0,87 min y el minoritario *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida 2% como la sal de TFA con un rendimiento del 2%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,75 (d,

40

J=4,70 Hz, 8 H) 5,45 (s, 1 H) 6,12 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,30 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,73 - 7,87 (m, 3 H) 7,95 (s, 1 H) 8,21 - 8,35 (m, 2 H) 10,49 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2, Rt = 1,22 min.

Ejemplo 44: Síntesis de *N*-(3-(4-isopropil-6-morfolinopirimidin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

5



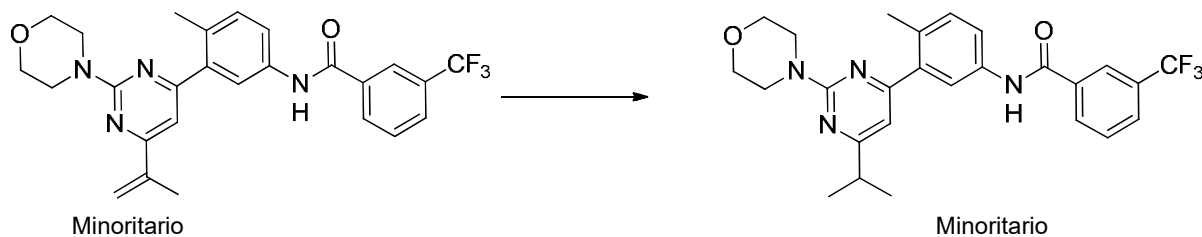
Se hizo el vacío en una disolución de *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida en Metanol (0,083 M) y se volvió a llenar de argón (x3). A continuación se añadió Pd/C (1,00 eq.) a la disolución, y se hizo el vacío en la mezcla y se volvió a llenar de hidrógeno (x 3). La mezcla se agitó entonces a TA sometida a una presión positiva de hidrógeno atmosférico (globo) durante 2 h. El hidrógeno gaseoso se extrajo haciendo el vacío y la reacción se volvió a llenar de argón. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, *N*-(3-(4-isopropil-6-morfolinopirimidin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 30%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,29 (d, J=6,65 Hz, 6 H) 2,38 (s a., 3 H) 2,91 - 3,07 (m, 1 H) 3,71 (s a., 8 H) 7,27 - 7,47 (m, 1 H) 7,74 - 7,88 (m, 2 H) 7,93 - 8,01 (m, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,28 (s, 2 H) 10,54 - 10,70 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 485,4, Rt = 0,85 min.

10

15

Ejemplo 45: Síntesis de *N*-(3-(6-isopropil-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

20



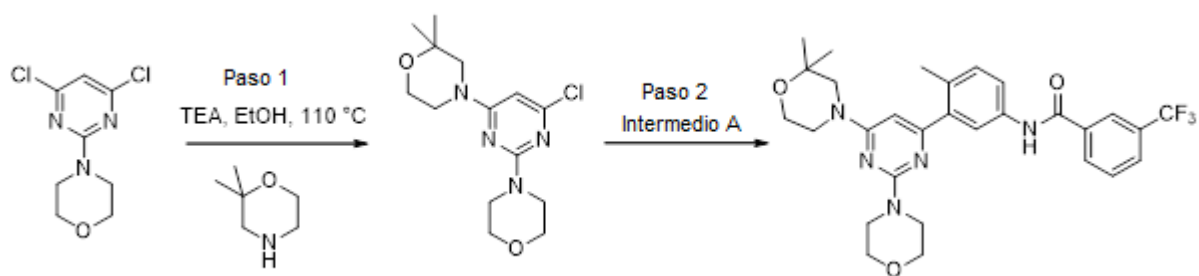
Se hizo el vacío en una disolución de *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida en Metanol (0,083 M) y se volvió a llenar de argón (x3). A continuación se añadió Pd/C (1,00 eq.) a la disolución, y se hizo el vacío en la mezcla y se volvió a llenar de hidrógeno (x 3). La mezcla se agitó entonces a TA sometida a una presión positiva de hidrógeno atmosférico (globo) durante 2 h. El hidrógeno gaseoso se extrajo haciendo el vacío y la reacción se volvió a llenar de argón. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se obtuvo *N*-(3-(6-isopropil-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 43%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,22 (d, J=6,65 Hz, 6 H) 2,34 (s, 3 H) 2,86 (dt, J=13,69, 6,85 Hz, 1 H) 3,62 - 3,79 (m, 8 H) 6,70 (s, 1 H) 7,29 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,74 - 7,84 (m, 3 H) 7,95 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,21 - 8,33 (m, 2 H) 10,49 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 485,4, Rt = 1,09 min.

25

30

Ejemplo 46 Síntesis de *N*-(3-(6-(2,2-dimetilmorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

35



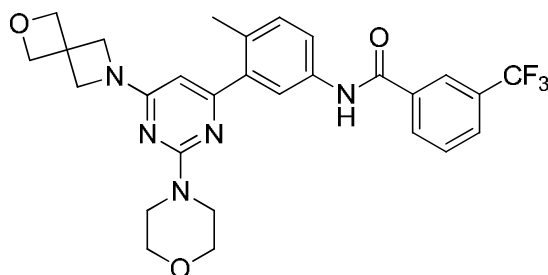
Paso 1: Una mezcla de 2,2-dimetilmorfolina (2,0 equiv.), 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (1 equiv.) y trietilamina (6 equiv.) en EtOH (0,2 M) se calentó hasta 110 °C durante 25 min en el microondas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio. La disolución resultante se concentró y se secó al

vacío para dar 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-2,2-dimetilmorfolina y se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (m/z) ($M+H$) = 313,2, R_t = 0,86 min.

5 **Paso 2:** Una mezcla de 4-(6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)-2,2-dimetilmorfolina (1,0 equiv.), *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,2 equiv.), carbonato de sodio (2 M, 8 equiv.) y $PdCl_2(dppf)$ (0,5 equiv.) en DME (0,1 M) se calentó hasta 108 °C durante 13 min en el microondas. Después de eliminar la porción soluble de DME y concentrar, el sólido resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y después se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(3-(6-(2,2-dimetilmorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 36%. 1H RMN (400 MHz, $<dmsO>$) δ ppm 1,08 - 1,18 (m, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,39 - 3,90 (m, 14 H) 7,34 (d, $J=6,26$ Hz, 1 H) 7,45 - 7,65 (m, 1 H) 7,70 - 7,88 (m, 3 H) 7,92 - 8,03 (m, 1 H) 8,18 - 8,36 (m, 2 H) 10,58 (s a., 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 556,4, R_t = 0,87 min.

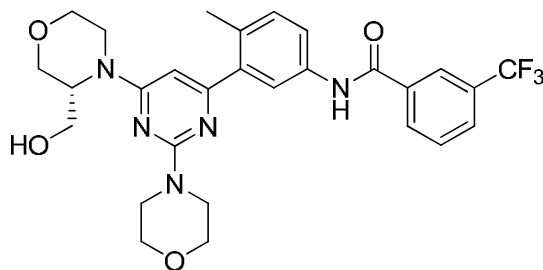
15 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos anteriormente utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 47: *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



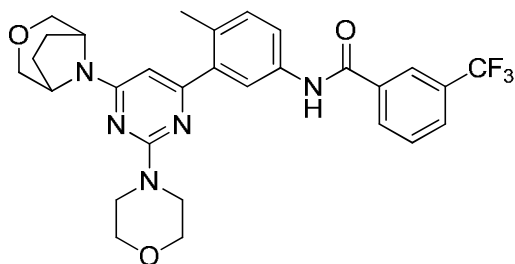
20 LCMS (m/z) ($M+H$) = 540,2, R_t = 0,79 min.

Ejemplo 48: (*R*)-*N*-(3-(6-(3-(hidroximetil)morfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



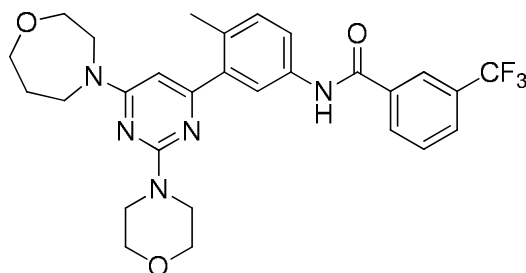
25 1H RMN (400 MHz, $<dmsO>$) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 3,16 (s a., 1 H) 3,36 - 3,55 (m, 3 H) 3,68 (d, $J=7,43$ Hz, 10 H) 3,85 - 4,04 (m, 3 H) 6,43 (s a., 1 H) 7,34 (d, $J=6,65$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,88 (m, 3 H) 7,97 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,20 - 8,35 (m, 2 H) 10,57 (s a., 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 558,3, R_t = 0,75 min.

30 **Ejemplo 49:** *N*-(3-(6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

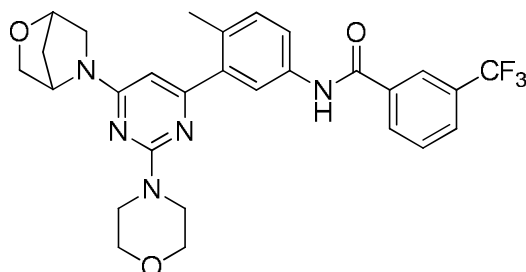


1H RMN (400 MHz, $<dmsO>$) δ ppm 1,82 - 2,06 (m, 4 H) 2,31 (s, 3 H) 3,58 - 3,73 (m, 14 H) 7,33 (s a., 1 H) 7,45 - 7,67 (m, 1 H) 7,71 - 7,88 (m, 3 H) 7,91 - 8,02 (m, 1 H) 8,16 - 8,39 (m, 2 H) 10,55 (s a., 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 554,3, R_t = 0,85 min.

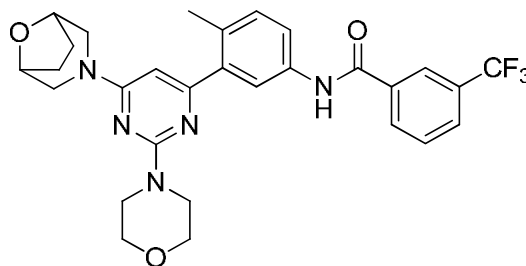
35

Ejemplo 50: *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(1,4-oxazepan-4-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,85 (s a., 2 H) 2,30 (s, 3 H) 3,58 - 3,80 (m, 16 H) 7,35 (s a., 1 H) 7,44 - 7,69 (m, 1 H) 7,72 - 7,90 (m, 3 H) 7,97 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,18 - 8,36 (m, 2 H) 10,57 (s a., 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 542,3, R_t = 0,85 min.

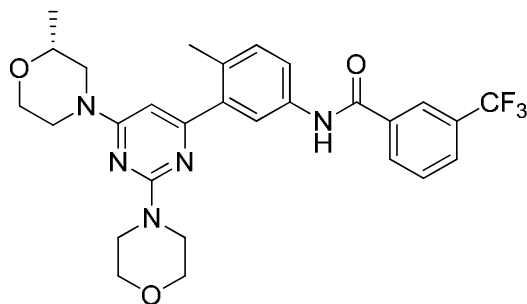
Ejemplo 51: *N*-(3-(6-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

10 LCMS (m/z) ($M+H$) = 540,4, R_t = 0,79 min.

Ejemplo 52: *N*-(3-(6-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

15 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,58 - 1,72 (m, 2 H) 1,74 - 1,92 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 2,94 - 3,29 (m, 2 H) 3,68 (d, $J=7,04$ Hz, 8 H) 4,42 (s a., 2 H) 7,33 (d, $J=7,04$ Hz, 1 H) 7,46 - 7,68 (m, 1 H) 7,70 - 7,86 (m, 3 H) 7,97 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,19 - 8,34 (m, 2 H) 10,56 (s a., 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 554,4, R_t = 0,83 min.

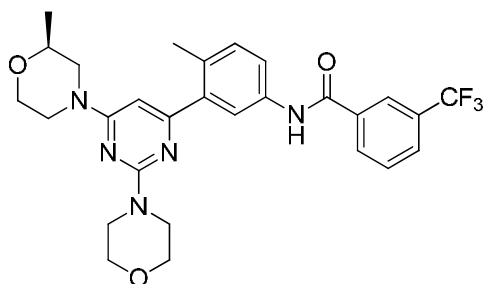
Ejemplo 53: (*R*)-*N*-(4-metil-3-(6-(2-metilmorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,00 - 1,26 (m, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,41 - 3,57 (m, 2 H) 3,68 (d, *J*=8,61 Hz, 8 H) 3,89 (d, *J*=10,96 Hz, 1 H) 7,32 (s a., 1 H) 7,42 - 7,66 (m, 1 H) 7,70 - 7,87 (m, 3 H) 7,92 - 8,02 (m, 1 H) 8,19 - 8,33 (m, 2 H) 10,54 (s a., 1 H). LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 542,3, *Rt* = 0,85 min.

5

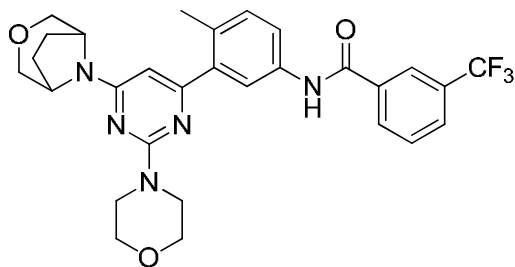
Ejemplo 54: *(S)*-*N*-(4-metil-3-(6-(2-metilmorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,13 (d, *J*=6,26 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,52 (s, 2 H) 3,41 - 3,61 (m, 2 H) 3,68 (d, *J*=9,39 Hz, 8 H) 3,90 (d, *J*=10,17 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 7,42 - 7,62 (m, 1 H) 7,69 - 7,88 (m, 3 H) 7,93 - 8,03 (m, 1 H) 8,20 - 8,35 (m, 2 H) 10,57 (s a., 1 H). LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 542,4, *Rt* = 0,85 min.

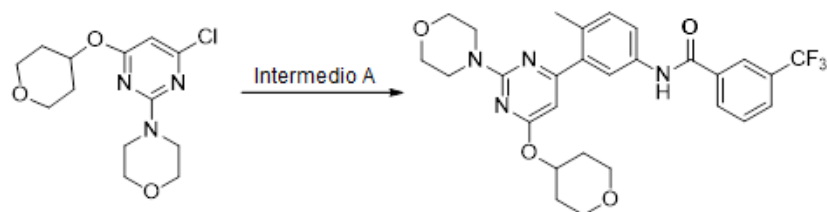
10

Ejemplo 55: *N*-(3-(6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



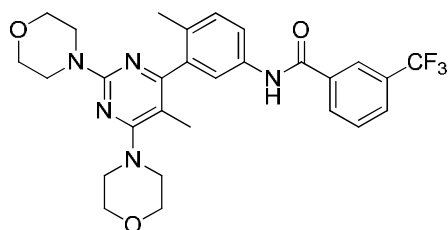
¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,82 - 2,06 (m, 4 H) 2,31 (s, 3 H) 3,58 - 3,73 (m, 14 H) 7,33 (s a., 1 H) 7,45 - 7,67 (m, 1 H) 7,71 - 7,88 (m, 3 H) 7,91 - 8,02 (m, 1 H) 8,16 - 8,39 (m, 2 H) 10,55 (s a., 1 H). LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 554,3, *Rt* = 0,79 min.

15

Ejemplo 56: Síntesis de *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 Una mezcla de 4-(4-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)pirimidin-2-il)morfolina (preparada de acuerdo con el documento WO2007/084786) (1,0 equiv.), *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,2 equiv.), carbonato de sodio (2 M, 8 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,5 equiv.) en DME (0,1 M) se calentó hasta 108 °C durante 13 min en el microondas. Después de eliminar la porción soluble de DME y concentrar, el sólido resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y después se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(3-(6-(2,2-dimetilmorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 44%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,59 - 1,71 (m, 2 H) 1,95 - 2,09 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 3,64 - 3,72 (m, 10 H) 3,80 - 3,91 (m, 2 H) 5,24 (dt, *J*=8,71, 4,45 Hz, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 7,27 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,72 - 7,87 (m, 3 H) 7,96 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,18 - 8,38 (m, 2 H) 10,45 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,3, Rt = 0,96 min.

15

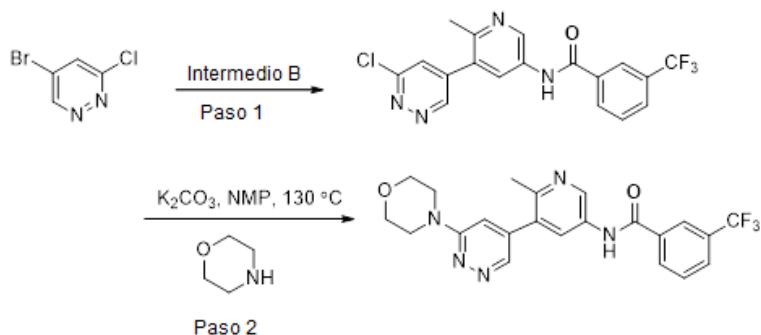
Ejemplo 57: Síntesis de *N*-(4-metil-3-(5-metil-2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

20 **Paso 1.** A una disolución de 4-(4,6-dicloro-5-metilpirimidin-2-il)morfolina en EtOH (0,15 M) se añadió morfolina (2,0 equiv.) seguida de trietilamina (4,00 equiv.). La mezcla resultante se calentó con irradiación de microondas a 125 °C durante 50 min (2 x 25 min). La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío para producir 4,4'-(6-cloro-5-metilpirimidin-2,4-diil)dimorfolina como un sólido blanco con un rendimiento del 96% que se utilizó sin purificación posterior en la reacción subsiguiente. LCMS (*m/z*) (M+H) = 299,1, Rt = 0,85 min.

25 **Paso 2.** A una disolución de 4,4'-(6-cloro-5-metilpirimidin-2,4-diil)dimorfolina (1,0 equiv.) y el Intermedio A (1,20 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,2 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,500 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 110 °C durante 10 min con irradiación de microondas. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(4-metil-3-(5-metil-2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 6%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,81 (s, 3 H) 2,10 (s a., 3 H) 3,63 (s a., 11 H) 3,70 (d, *J*=3,91 Hz, 5 H) 7,30 (s a., 1 H) 7,65 - 7,82 (m, 2 H) 7,95 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,15 - 8,35 (m, 3 H) 10,48 (s a., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,2, Rt = 0,85 min.

Ejemplo 58: Síntesis de *N*-(6-metil-5-(6-morfolinopiridazin-4-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

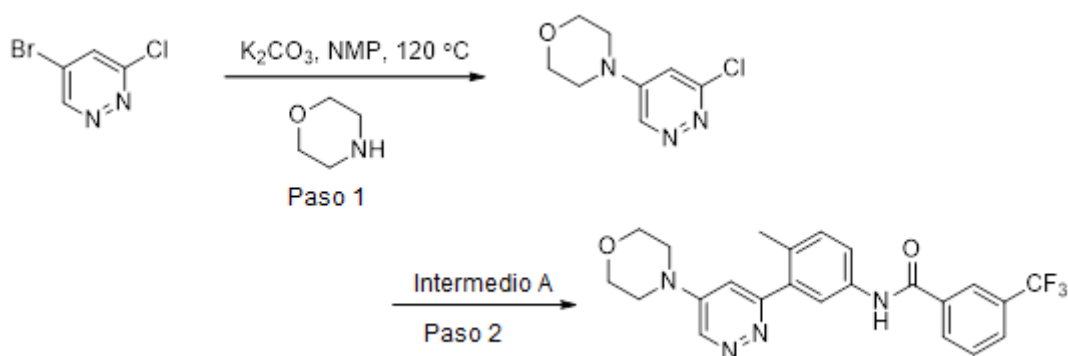
35



Paso 1: Una mezcla de 5-bromo-3-cloropiridazina (1,0 equiv.), *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,2 equiv.), carbonato de sodio (2 M, 8 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,5 equiv.) en DME (0,1 M) se calentó hasta 108 °C durante 13 min en el microondas. Después de eliminar la porción soluble de DME y concentrar, el sólido resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de sodio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Los volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria y la disolución acuosa remanente se basificó con bicarbonato de sodio. Esta disolución se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. La disolución se concentró y se secó al vacío para dar *N*-(5-(6-cloropiridazin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida bruta y se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (*m/z*) (M+H) = 393,1, Rt = 0,73 min.

Paso 2: Una mezcla de *N*-(5-(6-cloropiridazin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), morfolina (5 equiv.) y carbonato de potasio (10 equiv.) en NMP (0,15 M) se calentó hasta 130 °C durante 18 h en un baño de aceite. La mezcla de reacción se centrifugó y la porción soluble se separó de los sólidos. La porción soluble se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(6-metil-5-(6-morfolinopiridazin-4-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 1%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 444,2, Rt = 0,63 min.

Ejemplo 59: Síntesis de *N*-(4-metil-3-(5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

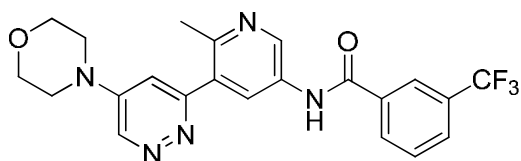


Paso 1: Una mezcla de 5-bromo-3-cloropiridazina (1,0 equiv.), morfolina (1 equiv.) y carbonato de potasio (6 equiv.) en NMP (0,2 M) se calentó hasta 110 °C durante 4 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en fase normal. Las fracciones combinadas se concentraron y se secaron al vacío para dar 4-(6-cloropiridazin-4-il)morfolina bruta y se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (*m/z*) (M+H) = 200,0, Rt = 0,34 min.

Paso 2: Una mezcla de 4-(6-cloropiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.), *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), carbonato de sodio (2 M, 10 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,5 equiv.) en DME (0,1 M) se calentó hasta 110 °C durante 15 min en el microondas. Después de eliminar la porción soluble de DME y concentrar, el sólido resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y después se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(4-metil-3-(5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 14%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,73 - 3,86 (m, 8 H) 7,46 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,55 - 7,69 (m, 2 H) 8,01 - 8,10 (m, 2 H) 8,14 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 9,07 (d, J=2,74 Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 443,1, Rt = 0,74 min.

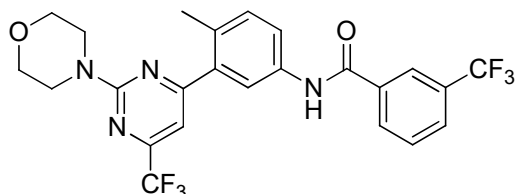
Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos anteriormente utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 60: *N*-(6-metil-5-(5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



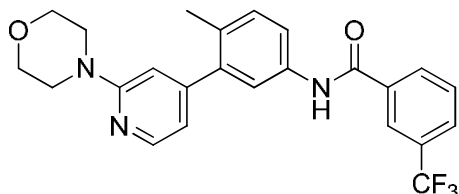
^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 3,73 - 3,90 (m, 9 H) 7,55 (s a., 1 H) 7,76 - 7,88 (m, 1 H) 8,01 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,38 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,95 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,07 (d, $J=3,13$ Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 444,0, Rt = 0,62 min.

5 **Ejemplo 61:** *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



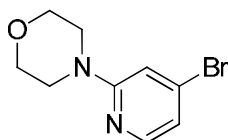
10 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 3,65 - 3,85 (m, 8 H) 7,19 (s, 1 H) 7,35 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,87 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,97 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,22 - 8,34 (m, 2 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 511,2, Rt = 1,23 min.

Ejemplo 62: Síntesis de *N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



15

Síntesis de 4-(4-bromopiridin-2-il)morfolina

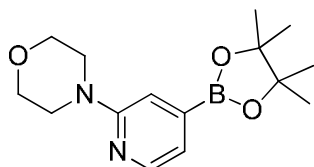


20

A una disolución de trietilamina (1,0 equiv.) y 2-fluoro-4-bromopiridina (1,0 equiv.) a TA se añadió morfolina (1,0 equiv) en una porción, la mezcla resultante se calentó entonces en un baño de aceite a 100 °C durante 66 h. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado ($m/z=244,9$, Rt=0,36 min). La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 4-(4-bromopiridin-2-il)morfolina como un sólido marrón claro, (>100%, impureza de TEA). LCMS (m/z) (M+H) = 244,9, Rt = 0,36 min. ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 3,39 - 3,55 (m, 4 H) 3,59 - 3,75 (m, 4 H) 6,87 (dd, $J=5,28$, 1,37 Hz, 1 H) 7,05 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 8,00 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H).

25

Síntesis de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina



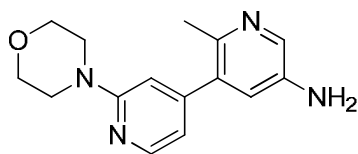
30

Se añadieron 4-(4-bromopiridin-2-il)morfolina (1,10 equiv), bis(pinacolato)diboro (1,0 equiv.), acetato de potasio (4,0 equiv) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,05 equiv.) a un matraz de fondo redondo que se purgó con nitrógeno. Se añadió DMF (0,20 M) y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta ta, se desactivó con agua y el producto se extrajo a EtOAc (3X). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El bruto se cargó en gel de sílice y se purificó mediante ISCO para producir 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-

2-il)morfolina como una espuma marrón clara (56%). ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,33 (s, 12 H) 3,49 - 3,55 (m, 4 H) 3,79 - 3,83 (m, 4 H) 6,98 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 8,21 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H).

Síntesis de 2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-amina

5



10

A una disolución de 5-bromo-6-metilpiridin-3-amina (1,0 equiv.) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina (1,7 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (4:1, 0,14 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 110 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (DCM con un gradiente de metanol de 0-20%). Las fracciones puras se concentraron al vacío para obtener 2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-amina con un rendimiento cuantitativo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 271,1, Rt = 0,26 min.

15

Síntesis de *N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una disolución de 4-(4-bromopiridin-2-il)morfolina (1,0 equiv.) y el Intermedio **A** (1,2 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,08 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 16%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 442,3, Rt = 0,76 min. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 3,44 - 3,59 (m, 5 H) 3,64 - 3,87 (m, 22 H) 6,82 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,27 - 7,41 (m, 1H) 7,67 - 7,82 (m, 3 H) 7,90 - 8,03 (m, 1 H) 8,17 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,26 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 10,40 - 10,61 (m, 1 H).

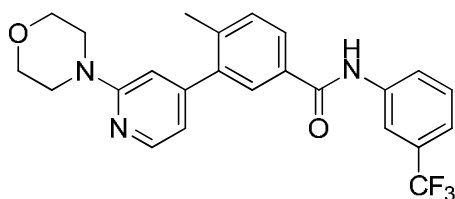
20

25

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 62 utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 63: 4-Metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

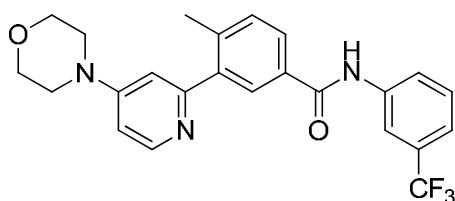
30



¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,28 - 2,38 (m, 3 H) 3,50 - 3,58 (m, 5 H) 3,61 - 3,93 (m, 36 H) 6,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 6,97 (s a., 1 H) 7,37 - 7,69 (m, 6 H) 7,89 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,96 (dd, *J*=7,83, 1,57 Hz, 1 H) 8,06 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 10,50 (s, 1H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 442,3, Rt = 0,79 min.

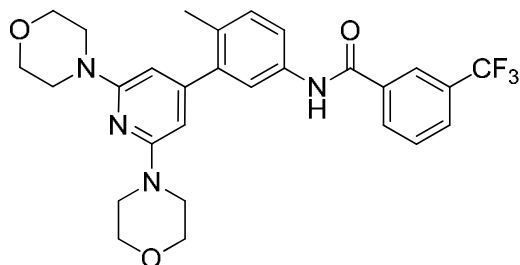
35

Ejemplo 64: 4-metil-3-(4-morfolinopiridin-2-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida



¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,54 (s, 1 H) 7,27 (dd, *J*=7,24, 2,54 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 2 H) 8,03 - 8,10 (m, 2 H) 8,14 (dd, *J*=8,02, 1,76 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,36 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 10,50 - 10,65 (m, 1 H) 13,75 (s a., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 442,3, Rt = 0,74 min.

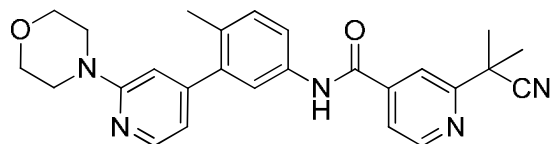
40

Ejemplo 65: *N*-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,14 - 2,27 (m, 3 H) 3,28 - 3,51 (m, 8 H) 3,54 - 3,82 (m, 8 H) 5,97 - 6,12 (m, 2 H) 7,21 - 7,33 (m, 1 H) 7,56 - 7,63 (m, 2 H) 7,68 - 7,74 (m, 1 H) 7,78 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,17 - 8,27 (m, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 10,36 - 10,50 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 527,4, Rt = 1,04 min.

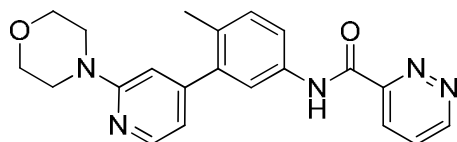
Ejemplo 66: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)isonicotinamida

10



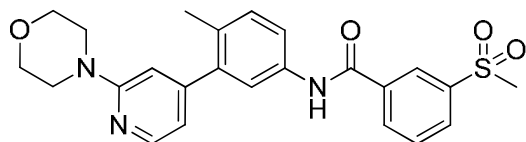
15 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 3,45 - 3,61 (m, 4 H) 3,67 - 3,79 (m, 4 H) 6,81 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 6,98 (s a., 1 H) 7,35 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,73 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,86 (dd, $J=5,09$, 1,17 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,17 (d, $J=5,87$ Hz, 1 H) 8,81 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 442,4, Rt = 0,67 min.

15

Ejemplo 67: *N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)piridazin-3-carboxamida

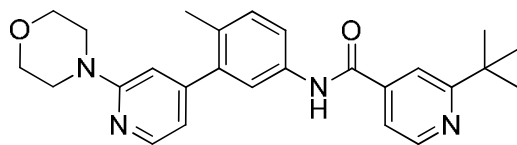
20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,17 - 2,34 (m, 3 H) 3,49 - 3,65 (m, 4 H) 3,69 - 3,82 (m, 4 H) 6,88 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,27 - 7,44 (m, 1 H) 7,86 - 7,95 (m, 2 H) 7,98 (dd, $J=8,61$, 5,09 Hz, 1 H) 8,13 - 8,22 (m, 1 H) 8,27 - 8,37 (m, 1 H) 9,38 - 9,55 (m, 1 H) 11,03 - 11,24 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 376,3,0, Rt = 0,56 min.

20

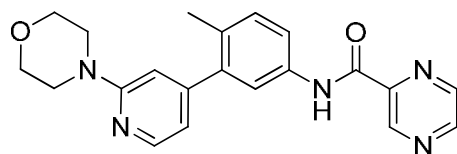
Ejemplo 68: *N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(metilsulfonyl)benzamida

25 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,17 - 2,30 (m, 3 H) 3,23 - 3,35 (m, 3 H) 3,52 - 3,64 (m, 4 H) 3,69 - 3,85 (m, 4 H) 6,85 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 7,06 (s a., 1 H) 7,35 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,65 - 7,79 (m, 2 H) 7,79 - 7,89 (m, 1 H) 8,09 - 8,20 (m, 2 H) 8,29 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,43 - 8,53 (m, 1H) 10,50 - 10,65 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 452,1, Rt = 0,61 min.

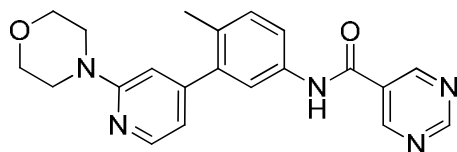
25

Ejemplo 69: 2-(*tert*-butil)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)isonicotinamida

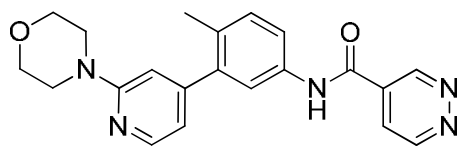
5 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,29 - 1,42 (m, 9 H) 2,25 (s, 3 H) 3,51 - 3,65 (m, 4 H) 3,69 - 3,81 (m, 4 H) 6,85 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 6,95 - 7,13 (m, 1 H) 7,35 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,59 - 7,78 (m, 3 H) 7,86 (s, 1 H) 8,16 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 8,72 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,52 (s, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 431,3, Rt = 0,54 min.

Ejemplo 70: *N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)pirazin-2-carboxamida

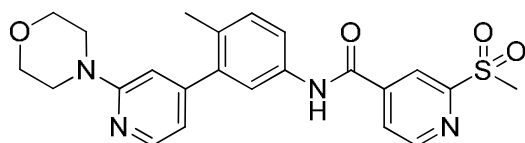
10 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,18 - 2,31 (m, 3 H) 3,48 - 3,65 (m, 4 H) 3,68 - 3,83 (m, 4 H) 6,85 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 6,95 - 7,13 (m, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 1 H) 7,79 - 7,92 (m, 2 H) 8,05 - 8,22 (m, 1 H) 8,81 (dd, $J=2,35, 1,57$ Hz, 1 H) 8,94 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,23 - 9,37 (m, 1 H) 10,79 (s, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 376,2, Rt = 0,57 min.

Ejemplo 71: *N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)pirimidin-5-carboxamida

15 20 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,19 - 2,28 (m, 3 H) 3,49 - 3,63 (m, 4 H) 3,68 - 3,81 (m, 4 H) 6,85 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 6,97 - 7,12 (m, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,65 - 7,78 (m, 2 H) 8,11 (dd, $J=5,28, 2,15$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 9,50 (dd, $J=5,48, 0,78$ Hz, 1 H) 9,64 (d, $J=0,78$ Hz, 1 H) 10,68 - 10,86 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 376,2, Rt = 0,52 min.

Ejemplo 72: *N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)piridazin-4-carboxamida

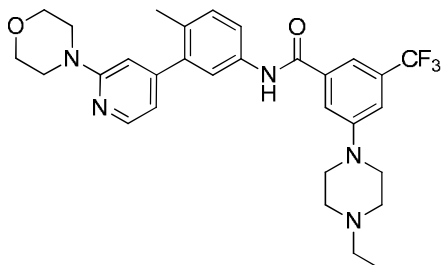
25 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,19 - 2,29 (m, 3 H) 3,58 (d, $J=3,91$ Hz, 4 H) 3,67 - 3,82 (m, 4 H) 6,83 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 7,03 (s a., 1 H), 7,29 - 7,42 (m, 1 H) 7,64 - 7,76 (m, 2 H) 8,10 - 8,24 (m, 1 H) 9,27 (s, 2 H) 9,37 (s, 1 H) 10,66 (s, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 376,2, Rt = 0,50 min.

Ejemplo 73: *N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)-2-(metilsulfonyl)isonicotinamida

30

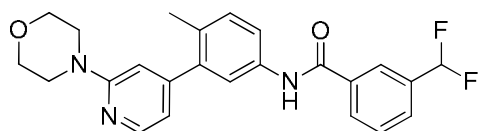
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,18 - 2,34 (m, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 3,47 - 3,63 (m, 4 H) 3,69 - 3,84 (m, 4 H) 6,72 - 6,88 (m, 1 H) 6,95 - 7,07 (m, 1 H) 7,37 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,76 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 8,17 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,20 - 8,26 (m, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,94 - 9,05 (m, 1 H) 10,75 - 10,90 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 453,3, Rt = 0,57 min.

5 **Ejemplo 74:** 3-(4-etilpiperazin-1-il)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida



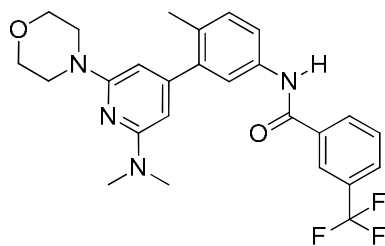
10 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,27 (t, *J*=7,24 Hz, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,54 (s, 1 H) 3,13 (d, *J*=8,22 Hz, 5 H) 3,18 - 3,28 (m, 3 H) 3,44 - 3,56 (m, 6 H) 3,61 (d, *J*=6,26 Hz, 3 H) 3,66 - 3,81 (m, 6 H) 4,11 (d, *J*=8,61 Hz, 3 H) 6,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,73 (s, 2 H) 7,75 - 7,81 (m, 2 H) 8,18 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,72 (s a., 1 H) 10,42 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 554,4, Rt = 0,61 min.

Ejemplo 75: 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)benzamida



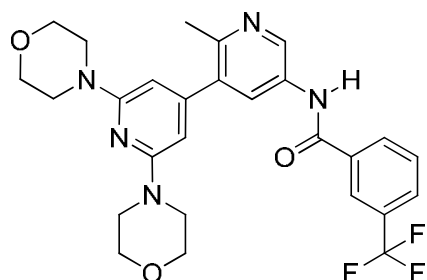
15 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,54 (s, 1 H) 3,46 - 3,63 (m, 4 H) 3,66 - 3,82 (m, 4 H) 6,84 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,03 (s a., 1 H), 7,15 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,62 - 7,84 (m, 4 H) 8,06 - 8,20 (m, 3 H) 10,46 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 424,1, Rt = 0,73 min.

20 **Ejemplo 76:** *N*-(3-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



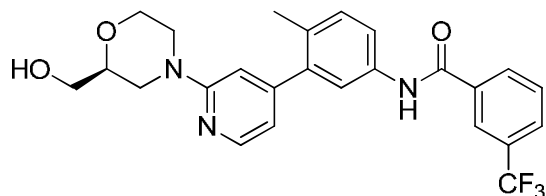
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,21 (s, 3 H) 2,99 (s, 6 H) 3,30 - 3,49 (m, 4 H) 5,89 (d, *J*=19,95 Hz, 2 H) 7,12 - 7,32 (m, 1 H) 7,63 - 7,84 (m, 2 H) 7,90 - 8,04 (m, 1 H) 8,17 - 8,35 (m, 2 H) 10,30 - 10,53 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) 485,4, Rt = 0,93 min.

Ejemplo 77: *N*-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



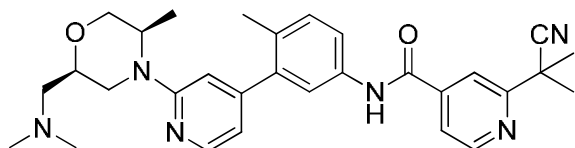
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,13 - 2,32 (m, 1 H) 2,54 - 2,66 (m, 2 H) 3,54 - 3,70 (m, 9 H) 7,65 - 8,11 (m, 4 H) 7,83 - 8,02 (m, 3 H) 8,26 (s, 3 H) 8,76 - 8,94 (m, 1 H) 10,53 - 10,79 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) 528,3, Rt = 0,8 min.

Ejemplo 78: (S)-N-(3-(2-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



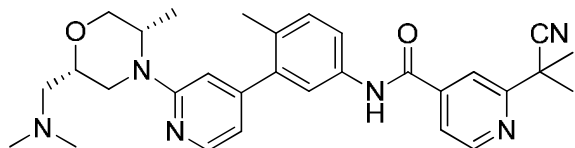
¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,13 (t, *J*=11,54 Hz, 1 H) 3,60 - 3,73 (m, 3 H) 3,77 (td, *J*=11,74, 2,74 Hz, 1 H) 4,02 (d, *J*=13,30 Hz, 1 H) 4,11 (d, *J*=12,91 Hz, 2 H) 7,02 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,37 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 1 H) 7,81 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,3, Rt = 0,74 min.

Ejemplo 79: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-((2*R*,5*R*)-2-((dimetilamino)metil)-5-metilmorfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



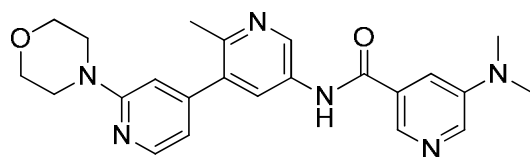
¹H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 1,18 (d, *J*=6,26 Hz, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,81 (s a., 6 H) 3,11 (s a., 1 H) 3,43 (dd, *J*=13,69, 4,70 Hz, 1 H) 3,52 (dd, *J*=11,74, 2,35 Hz, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 3,91 (d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 4,04 (dd, *J*=11,93, 3,33 Hz, 1 H) 4,22 - 4,31 (m, 1 H) 4,37 (d, *J*=10,56 Hz, 1 H) 6,70 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 6,75 (s, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,62 - 7,76 (m, 2 H) 7,80 - 7,88 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,56 - 10,66 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 513,5, Rt = 0,59 min.

Ejemplo 80: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-((2*S*,5*S*)-2-((dimetilamino)metil)-5-metilmorfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

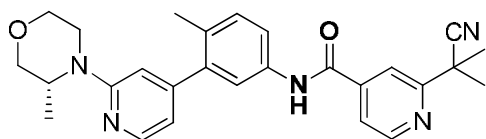


¹H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 1,14 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 2,75 - 2,89 (m, 7 H) 3,23 - 3,36 (m, 2 H) 3,79 - 3,85 (m, 2 H) 3,92 (t, *J*=9,78 Hz, 1 H) 4,11 (d, *J*=12,52 Hz, 1 H) 4,40 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 6,68 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 7,32 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,84 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,18 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,79 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 513,4, Rt = 0,57 min.

Ejemplo 81: 5-(dimetilamino)-N-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)nicotinamida

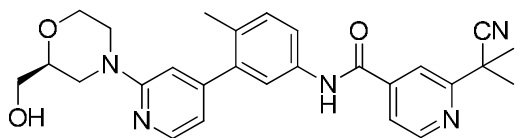


¹H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 2,49 (s, 9 H) 3,50 - 3,62 (m, 4 H) 3,68 - 3,77 (m, 4 H) 6,86 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,87 (s a., 1 H) 8,18 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,22 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,34 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,97 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,96 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 419,3, Rt = 0,37 min.

Ejemplo 82: *(R)*-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-(3-metilmorfolino)piridin-4-il)fenil)isonicotinamida

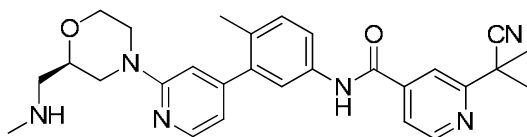
LCMS (m/z) ($M+H$) = 456,3, R_t = 0,66 min.

5

Ejemplo 83: *(S)*-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

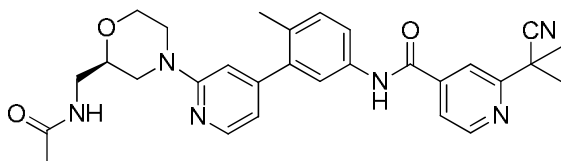
1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,76 (t, $J=11,35$ Hz, 1 H) 2,99 (t, $J=10,96$ Hz, 1 H) 3,36 - 3,66 (m, 4 H) 3,96 (dd, $J=11,54$, 2,15 Hz, 1 H) 4,07 (d, $J=12,91$ Hz, 1 H) 4,19 (d, $J=12,52$ Hz, 1 H) 6,81 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 6,99 (s a., 1 H) 7,34 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,68 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,72 (dd, $J=8,41$, 2,15 Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J=5,09$, 1,17 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,15 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 8,80 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 472,1, R_t = 0,63 min.

10

Ejemplo 84: *(R)*-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-(2-(metilamino)metil)morfolino)piridin-4-il)fenil)isonicotinamida

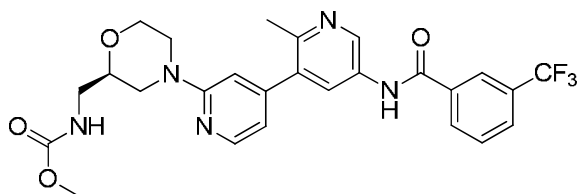
1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,75 (s, 7 H) 2,22 (s, 3 H) 2,58 (t, $J=5,28$ Hz, 3 H) 2,62 - 2,73 (m, 2 H) 2,87 - 2,99 (m, 1 H) 3,00 - 3,22 (m, 2 H) 3,76 - 3,87 (m, 2 H) 4,01 (d, $J=11,35$ Hz, 1 H) 4,11 (d, $J=12,52$ Hz, 1 H) 4,26 (d, $J=12,13$ Hz, 1 H) 6,72 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 7,33 (d, $J=9,00$ Hz, 1 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 7,84 (dd, $J=5,09$, 1,17 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,19 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,80 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 485,3, R_t = 0,60 min.

20

Ejemplo 85: *(R)*-*N*-(3-(2-(2-(acetamidometil)morfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida

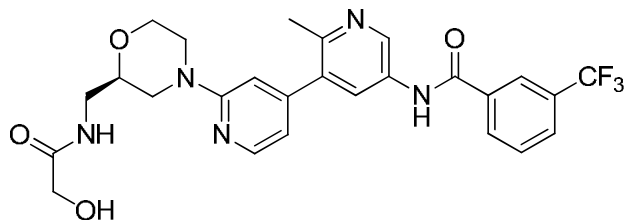
LCMS (m/z) ($M+H$) = 513,2, R_t = 0,64 min.

25

Ejemplo 86: *(R)*-((4-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)-[3,4'-bipiridin]-2'-il)morfolin-2-il)metil)carbamato de metilo

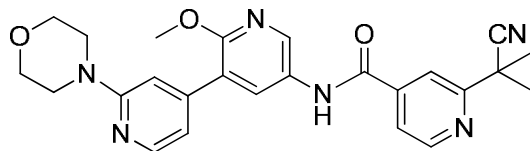
LCMS (m/z) ($M+H$) = 530,2, R_t = 0,65 min.

30

Ejemplo 87: *(R)-N-(2'-(2-((2-hidroxiacetamido)metil)morfolino)-2-metil-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida*

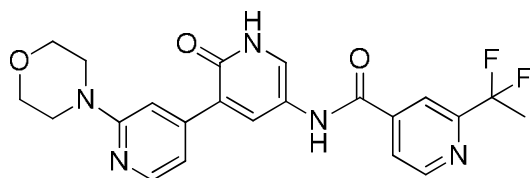
5 A una disolución de (S)-2-hidroxi-*N*-(morfolin-2-ilmetil)acetamida (1,0 equiv.) y *N*-(2'-fluoro-2-metil-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (2,0 equiv.) en NMP (0,13 M) se añadió carbonato de potasio (6,0 equiv.). La mezcla se calentó a 120 °C durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC en fase inversa para producir *(R)*-*N*-(2'-(2-((2-hidroxiacetamido)metil)morfolino)-2-metil-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (5%, 99% de pureza por LC) como un sólido cristalino blanco. LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 530,1, *R*_t = 0,56 min.

10

Ejemplo 88: *2-(2-cianopropan-2-il)-N-(2-metoxi-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida*

15 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 3,53 (t, *J*=4,30 Hz, 4 H) 3,67 - 3,76 (m, 4 H) 3,90 (s, 3 H) 6,98 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 7,15 (s a., 1 H) 7,88 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,11 - 8,23 (m, 2 H) 8,58 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 459,2, *R*_t = 0,69 min.

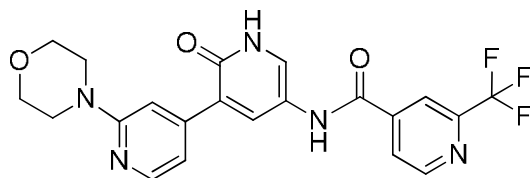
15

Ejemplo 89: *2-(1,1-difluoroetil)-N-(2'-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida*

20

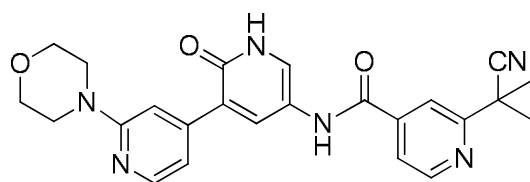
20 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,94 - 2,12 (m, 3 H) 3,54 (d, *J*=4,70 Hz, 4 H) 3,68 - 3,79 (m, 4 H) 7,19 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 7,56 (s a., 1 H) 8,00 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,04 - 8,15 (m, 3 H) 8,17 (s, 1 H) 8,88 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 442,2, *R*_t = 0,60 min.

25

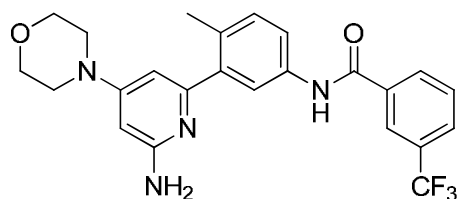
Ejemplo 90: *N-(2'-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida*

30

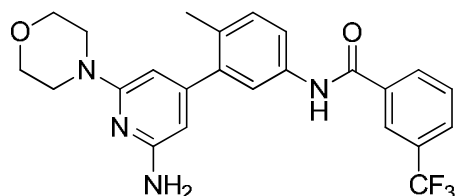
30 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 3,53 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 3,68 - 3,77 (m, 4 H) 7,17 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 7,52 (s a., 1 H) 8,00 - 8,14 (m, 3 H) 8,17 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,00 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 446,2, *R*_t = 0,61 min.

Ejemplo 91: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(2'-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

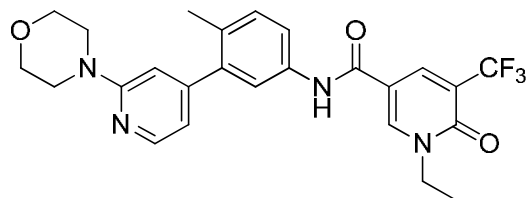
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 3,69 - 3,79 (m, 4 H) 7,05 - 7,21 (m, 1 H) 7,50 (s a., 1 H) 7,84 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,03 (s a., 1 H) 8,06 - 8,15 (m, 2 H) 8,81 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 445,2, R_t = 0,59 min.

Ejemplo 92: N-(3-(6-amino-4-morfolinopiridin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

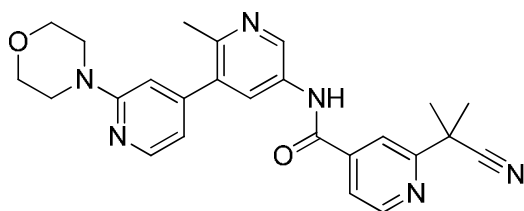
10 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 3,49 - 3,60 (m, 4 H) 3,75 - 3,86 (m, 4 H) 6,07 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 6,61 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,65 (dd, $J=8,41$, 2,15 Hz, 1 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 7,87 - 7,96 (m, 2 H) 8,21 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 447,2, R_t = 0,87 min.

Ejemplo 93: N-(3-(2-amino-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

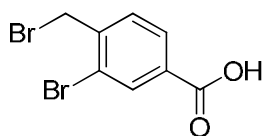
20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,44 - 3,55 (m, 4 H) 3,80 - 3,88 (m, 4 H) 6,13 - 6,24 (m, 1 H) 7,34 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,58 (dd, $J=8,22$, 2,35 Hz, 1 H) 7,69 - 7,81 (m, 2 H) 7,90 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 447,2, R_t = 0,87 min.

Ejemplo 94: 1-etil-N-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

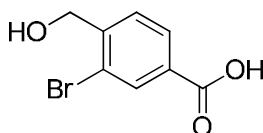
25 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,41 (t, $J=7,24$ Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,61 - 3,74 (m, 4 H) 3,80 - 3,94 (m, 4 H) 4,16 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,02 (d, $J=5,87$ Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,36 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,55 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=6,26$ Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,70 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 487,2, R_t = 0,72 min.

Ejemplo 95: Síntesis de 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

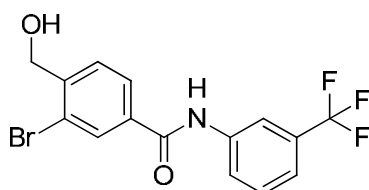
5 A una disolución 0,2 M de 2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-amina (1,0 equiv.) en DMF se añadió ácido 2-(2-cianopropan-2-il)isonicotínico (1,0 equiv.), EDC-HCl (1,1 equiv.) y aza-HOBt (1,1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La disolución se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 51%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,47 (s a., 3 H) 3,45 - 3,63 (m, 4 H) 3,64 - 3,79 (m, 4 H) 6,84 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 7,03 (s a., 1 H) 7,87 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,14 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 8,83 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,92 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H); LCMS (m/z) (M+H) = 443,2, Rt = 0,50 min.

Síntesis de ácido 3-bromo-4-(bromometil)benzoico

15 A una disolución de ácido 3-bromo-4-metilbenzoico (1,0 equiv.) y AIBN (0,05 equiv.) en trifluorotolueno (0,28 M) se añadió NBS (1,1 equiv.). La mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa orgánica se lavó con NaCl (sat.), se secó con MgSO₄, se filtró, se concentró para producir ácido 3-bromo-4-(bromometil)benzoico con un rendimiento del 60%. LC/MS (m/z) = 294,8 (MH⁺), Rt = 0,80 min.

Síntesis de ácido 3-bromo-4-(hidroximetil)benzoico

20 A una disolución del ácido 3-bromo-4-(bromometil)benzoico producido (1,0 equiv.) en Agua (0,56 M) a 95 °C se añadió carbonato de potasio K₂CO₃ (5,0 equiv.). La mezcla de reacción homogénea se agitó a 95 °C en un baño de aceite durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se neutralizó con HCl 6 M, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se utilizó en el siguiente paso. LC/MS (m/z) = 294,8 (MH⁺), Rt = 0,80 min.

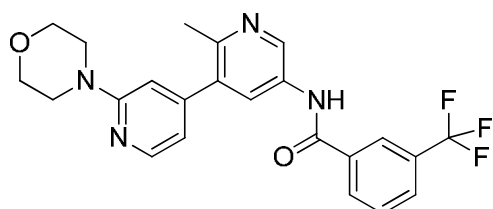
Síntesis de 3-bromo-4-(hidroximetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

35 Se añadió EDC (1,3 equiv.) a una disolución de ácido 3-bromo-4-(hidroximetil)benzoico (1,0 equiv), 3-(trifluorometil)anilina (1,1 equiv.), HOAt (1,3 equiv.) en DMF (0,43 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con

hidróxido de sodio acuoso 1M y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante ISCO (50% de EtOAc/Heptano) para producir 3-bromo-4-(hidroximetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida con un rendimiento del 35%. LC/MS (m/z) = 374,0 (MH^+), R_t = 0,93 min.

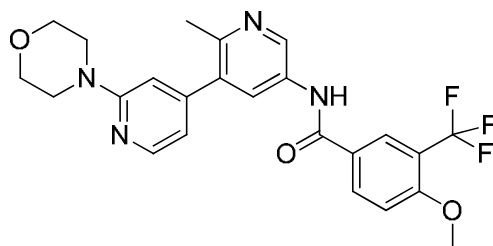
- 5 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 95 utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 96: *N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



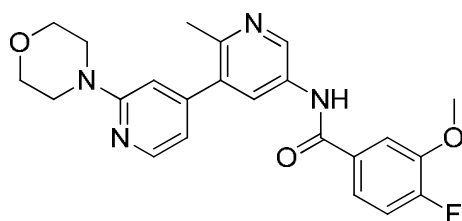
- 10 1H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 2,47 (s a., 3 H) 3,49 - 3,59 (m, 4 H) 3,67 - 3,75 (m, 4 H) 6,85 (d, J =4,65 Hz, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,81 (t, J =7,83 Hz, 1 H) 8,00 (d, J =7,87 Hz, 1 H) 8,18 (d, J =2,40 Hz, 1 H) 8,21 (d, J =5,67 Hz, 1 H) 8,27 (d, J =7,92 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,96 (d, J =2,40 Hz, 1 H) 10,82 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 443,3, R_t = 0,61 min.

- 15 **Ejemplo 97:** 4-metoxi-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

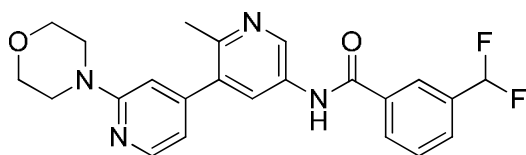


- 20 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 3,63 - 3,73 (m, 4 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 4,01 (s, 3 H) 6,98 - 7,06 (m, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,36 (d, J =8,22 Hz, 1 H) 8,14 (d, J =5,87 Hz, 1 H) 8,22 - 8,33 (m, 2 H) 8,42 (d, J =2,35 Hz, 1 H) 9,04 (d, J =2,35 Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 473,3, R_t = 0,59 min.

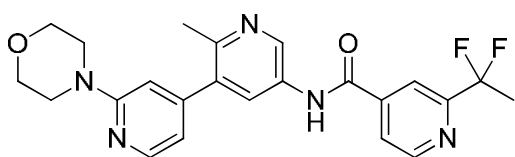
Ejemplo 98: 4-fluoro-3-metoxi-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida



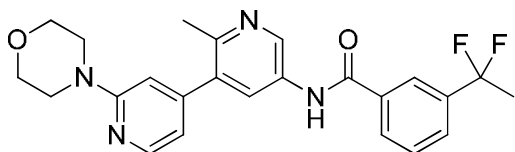
- 25 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 3,62 - 3,73 (m, 4 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 3,97 (s, 3 H) 7,01 (dd, J =6,06, 0,98 Hz, 1 H) 7,20 - 7,33 (m, 2 H) 7,60 (ddd, J =8,41, 4,11, 2,35 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J =8,02, 2,15 Hz, 1 H) 8,14 (d, J =6,26 Hz, 1 H) 8,39 (d, J =2,35 Hz, 1 H) 9,02 (d, J =2,35 Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 423,3, R_t = 0,51 min.

Ejemplo 99: 3-(difluorometil)-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida

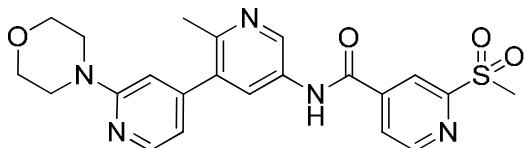
5 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 3,65 - 3,70 (m, 4 H) 3,84 - 3,89 (m, 4 H) 6,75 (s, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,03 (d, *J*=3,13 Hz, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,66 - 7,72 (m, 1 H) 7,81 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,11 - 8,16 (m, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,01 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 425,1, *R*_t = 0,56 min.

Ejemplo 100: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

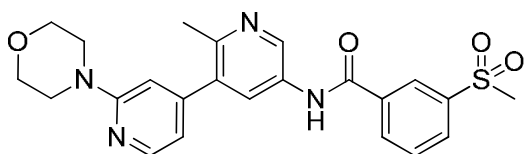
10 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,05 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 3,67 - 3,73 (m, 4 H) 3,84 - 3,91 (m, 4 H) 7,05 (dd, *J*=6,26, 1,17 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 8,00 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,13 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,85 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,98 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 440,1, *R*_t = 0,51 min.

Ejemplo 101: 3-(1,1-difluoroetil)-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida

20 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,99 (t, *J*=18,39 Hz, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 3,66 - 3,71 (m, 4 H) 3,84 - 3,89 (m, 4 H) 7,03 (dd, *J*=6,26, 1,17 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 7,81 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,15 (d, *J*=6,26 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,05 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 439,1, *R*_t = 0,59 min.

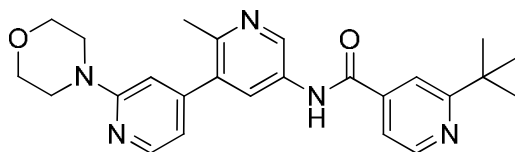
Ejemplo 102: *N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

25 ¹H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 3,27 - 3,42 (m, 3 H) 3,48 - 3,64 (m, 4 H) 3,67 - 3,84 (m, 4 H) 6,90 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 8,10 - 8,34 (m, 3 H) 8,57 (s, 1 H) 8,99 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,04 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 11,19 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 454,2, *R*_t = 0,40 min.

Ejemplo 103: *N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(metilsulfonil)benzamida

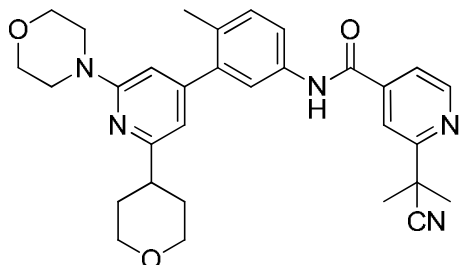
^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 3,45 - 3,63 (m, 4 H) 3,66 - 3,82 (m, 4 H) 5,67 (s a., 1 H) 6,81 - 6,96 (m, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,87 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,13 - 8,26 (m, 2 H) 8,27 - 8,37 (m, 2 H) 8,53 (s, 1 H) 9,00 - 9,13 (m, 1 H) 10,96 - 11,11 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 453,2, R_t = 0,43 min.

5 **Ejemplo 104:** 2-(*tert*-butil)-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



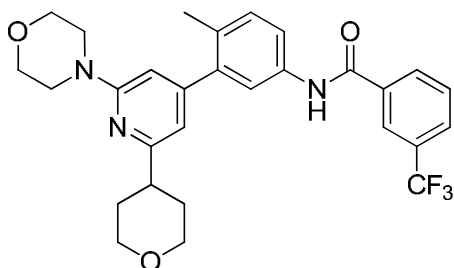
10 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,51 - 2,54 (m, 3 H) 3,52 - 3,63 (m, 4 H) 3,68 - 3,79 (m, 4 H) 6,85 - 6,97 (m, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 7,74 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 8,23 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 8,25 - 8,30 (m, 1 H) 8,77 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,00 - 9,06 (m, 1 H) 10,98 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 432,3, R_t = 0,46 min.

Ejemplo 106: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-4-il)fenil)isonicotinamida

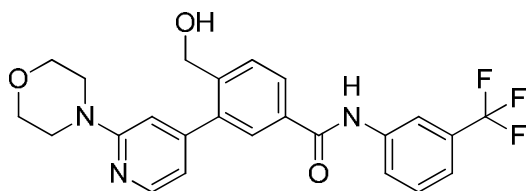


15 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 1,85 - 2,01 (m, 4 H) 2,31 (s, 3 H) 3,02 - 3,17 (m, 1 H) 3,48 - 3,61 (m, 2 H) 3,65 - 3,76 (m, 3 H) 3,80 - 3,92 (m, 4 H) 4,01 - 4,14 (m, 2 H) 6,87 (s, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,37 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,73 - 7,86 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 8,76 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 526,3, R_t = 0,76 min.

20 **Ejemplo 107:** *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

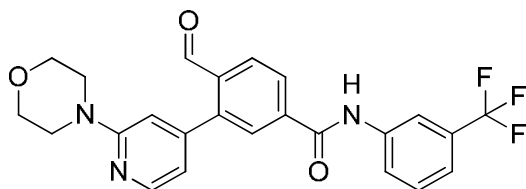


25 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,81 - 2,02 (m, 4 H) 2,31 (s, 3 H) 3,05 - 3,18 (m, 1 H) 3,45 - 3,62 (m, 2 H) 3,66 - 3,75 (m, 4 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 4,03 - 4,15 (m, 2 H) 6,89 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,36 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,60 (dd, $J=8,22$, 2,35 Hz, 1 H) 7,69 - 7,83 (m, 2 H) 7,90 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 526,2, R_t = 0,86 min.

Ejemplo 108: 4-(hidroximetil)-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

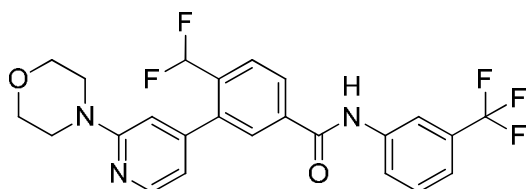
5 Se siguió el método utilizado para preparar el ejemplo 62 utilizando 3-bromo-4-(hidroximetil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina para obtener 4-(hidroximetil)-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida con un rendimiento del 91%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 3,61 - 3,73 (m, 4 H), 3,83 - 3,90 (m, 4 H), 4,63 (s, 2 H), 7,09 - 7,15 (m, 1 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H), 7,53 - 7,60 (m, 1 H), 7,75 - 7,82 (m, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 2 H), 8,04 - 8,13 (m, 2 H), 8,14 - 8,19 (m, 1 H). LC/MS (m/z) = 458,1 (MH⁺), R_t = 0,73 min.

10

4-formil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

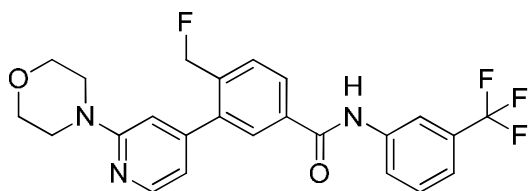
15 Se añadió MnO₂ (8,0 equiv.) a una disolución de 4-(hidroximetil)-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida (1,0 equiv.) en DCM (0,05 M). La suspensión se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se filtró en Celite y se concentró para producir 4-formil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida con un rendimiento del 100%. LC/MS (m/z) = 456,1 (MH⁺), R_t = 0,76 min.

20

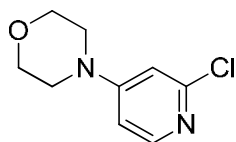
Ejemplo 109: 4-(difluorometil)-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

25 A una disolución enfriada de 4-formil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida (1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (0,05 M), se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (3,5 equiv.) con agitación enérgica. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se desactivó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con Salmuera, se filtró con Na₂SO₄ y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC prep para producir 4-(difluorometil)-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida con un rendimiento del 12%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,65 (s, 1 H), 3,63 - 3,73 (m, 4 H), 3,80 - 3,90 (m, 4 H), 6,70 - 7,05 (m, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 1 H), 7,53 - 7,61 (m, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 2 H), 8,01 - 8,05 (m, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 1 H), 8,15 - 8,23 (m, 2 H). LC/MS (m/z) = 478,1 (MH⁺), R_t = 0,85 min.

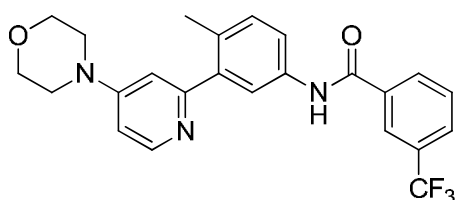
30

Ejemplo 110: Síntesis de 4-(fluorometil)-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

5 A una disolución enfriada de 4-(difluorometil)-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida (1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (0,05 M), se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (3,5 equiv.) en porciones con agitación enérgica. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 3 h. La reacción se desactivó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con Salmuera, se filtró con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC PREP para producir 4-(fluorometil)-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida con un rendimiento del 16%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 3,68 (d, J=5,09 Hz, 4 H), 3,86 (d, J=5,09 Hz, 4 H), 5,40 (s, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 7,01 - 7,11 (m, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 7,41 - 7,48 (m, 1 H), 7,52 - 7,60 (m, 1 H), 7,77 - 7,83 (m, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 1 H), 7,99 - 8,04 (m, 1 H), 8,07 - 8,19 (m, 3 H). LC/MS (*m/z*) = 460,1 (MH⁺), R_t = 0,85 min.

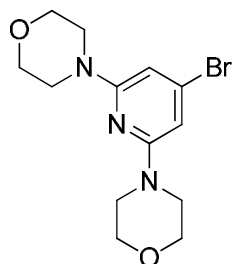
Síntesis de 4-(2-cloropiridin-4-il)morfolina

15 A una disolución de trietilamina (1,0 equiv.) y 2,4-dicloropiridina (1,0 equiv.) a TA se añadió morfolina (1,0 equiv) en una porción, la mezcla resultante se agitó entonces a TA durante 45 h. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado (M+H = 199, Rt=0,29 min, mayoritario) y el isómero no deseado (M+H = 199, Rt = 0,33 min, minoritario). La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante ISCO para producir 4-(2-cloropiridin-4-il)morfolina como un sólido marrón claro (28%). LCMS (*m/z*) (M+H) = 299,0, Rt = 0,29 min. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 3,18 - 3,37 (m, 4 H) 3,72 - 3,91 (m, 4 H) 6,51 - 6,61 (m, 1 H) 6,61 - 6,69 (m, 1 H) 8,05 (d, J=6,26 Hz, 1 H)

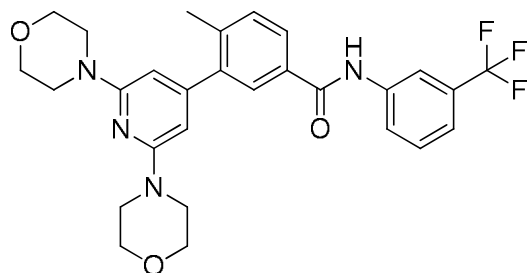
Ejemplo 111: N-(4-metil-3-(4-morfolinopiridin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

25 A una disolución de 4-(2-cloropiridin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y el Intermedio **A** (1,2 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,08 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló N-(4-metil-3-(4-morfolinopiridin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 16%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 2,17 - 2,30 (m, 3 H) 7,17 - 7,29 (m, 2 H) 7,44 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,74 - 7,86 (m, 2 H) 7,93 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,17 - 8,41 (m, 3 H) 10,68 (s, 1 H) 13,74 (s a., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 442,3, Rt = 0,73 min.

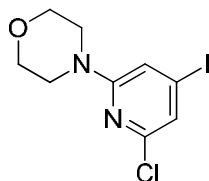
35

Síntesis de 4,4'-(4-bromopiridin-2,6-diil)dimorfolina

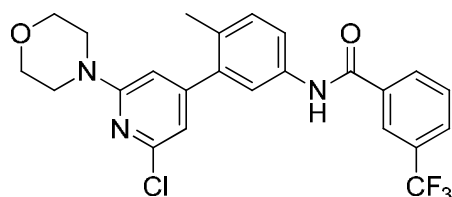
- 5 A una disolución de Morfolina (5,0 equiv.) y 4-bromo-2,6-dicloropiridina (1,0 equiv.) en DMF (0,275 M) se añadió carbonato de cesio (2,0 equiv.). La mezcla se calentó a 100 °C durante 45 horas. El análisis de LCMS indicó la formación de varios productos que incluían el deseado (M+H = 288, Rt = 0,87 min). La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío para producir una espuma vidriosa. A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió mediante ISCO para proporcionar 4,4'-(4-bromopiridin-2,6-diil)dimorfolina (44%, 80% de pureza por LC) como un sólido cristalino blanco. LCMS (*m/z*) (M+H) = 288,0, Rt = 0,87 min.
- 10

Ejemplo 112: 3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

- 15 A una disolución de 4-bromo-2,6-dicloropiridina (1,0 equiv.) y el Intermedio **D** (1,2 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,08 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló 3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 8%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 527,3, Rt = 1,07 min. 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,27 (s, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 3,53 - 3,71 (m, 16 H) 6,08 (s, 2 H) 7,30 - 7,72 (m, 6 H) 7,80 - 7,98 (m, 2 H) 8,22 (s, 2 H) 10,44 (s, 1 H).
- 20

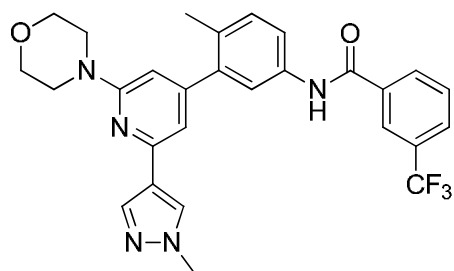
Síntesis de 4-(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)morfolina

- 25
- 30 A una disolución de trietilamina (1,0 equiv.) y 2,6-dicloro-4-yodopiridina (1,0 equiv.) a TA se añadió morfolina (1,0 equiv) en una porción, la mezcla resultante se calentó entonces en un baño de aceite a 100 °C durante 18 horas. El análisis de LCMS indicó la formación del producto deseado (M+H = 324,9/326,8, Rt=0,98 min). A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cromatografió mediante ISCO para producir 4-(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)morfolina como un sólido marrón claro (63%). LCMS (*m/z*) (M+H) = 324,9/326,8, Rt = 0,98 min.

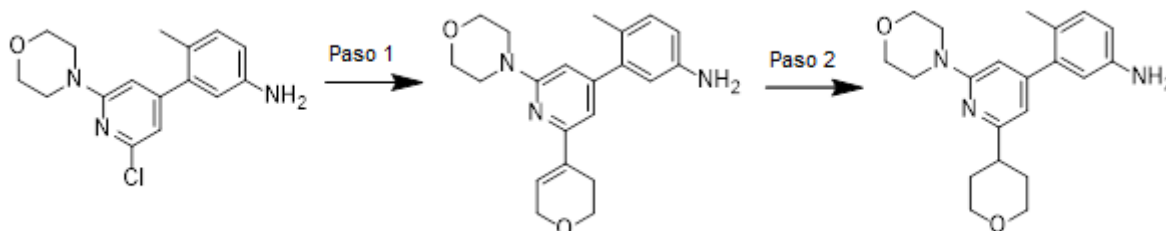
Síntesis de *N*-(3-(2-cloro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 A una disolución de 4-(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (1,0 equiv.) y el Intermedio **A** (1,2 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,08 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) en un vial provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 80 °C durante 18 horas. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió mediante ISCO para producir *N*-(3-(2-cloro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como un sólido marrón claro (>100%, 90% de pureza por UV). LCMS (*m/z*) (M+H) = 476,0, Rt = 1,16 min.

10

Ejemplo 113: *N*-(4-metil-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

15 A una disolución de *N*-(3-(2-cloro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), éster pinacólico del ácido 1-metil-4-pirazol-1H-borónico (2,0 equiv.), fluoruro de potasio (3,0 equiv.) y P(*t*-Bu)₃ (0,1 equiv./1,0 M en PhMe) en THF y agua (1:1, 0,12 M) se añadió Pd₂(dba)₃ (0,1 equiv.) en un vial de microondas purgado con nitrógeno provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 80 °C durante 2 horas. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(4-metil-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 6%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,64 - 3,69 (m, 4 H) 3,82 - 3,88 (m, 4 H) 3,96 (s, 3 H) 6,79 (s, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 7,35 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 2 H) 7,90 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,18 - 8,24 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 522,1, Rt = 0,89 min.

25 Síntesis de 3-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metil-anilina

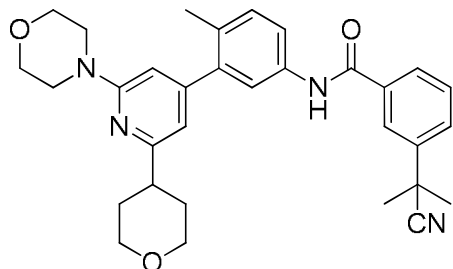
30 **Paso 1:** A una disolución de 3-(2-cloro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metil-anilina (1,0 equiv.) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,2 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,1 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.). La disolución se calentó hasta 100 C durante 5 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 0-50% de acetato de etilo y heptanos). Las fracciones puras se concentraron para producir 3-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metil-anilina con un rendimiento del 69%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 352,3, Rt = 0,50 min.

35

Paso 2: A una disolución de 3-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metil-anilina (1,0 equiv.) en etanol desgasificado (0,09 M) se añadió Pd/C (0,1 equiv.) y la disolución se agitó expuesta a un balón de hidrógeno durante 1 h. Una vez finalizada, la disolución se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a sequedad para dar 4-metil-3-(2-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-4-il)anilina como el producto deseado con un rendimiento del 87%. LCMS (m/z) (M+H) = 354,3, Rt = 0,42 min.

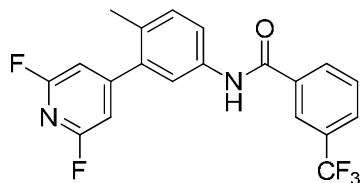
5

Ejemplo 114: 3-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-4-il)fenil)benzamida



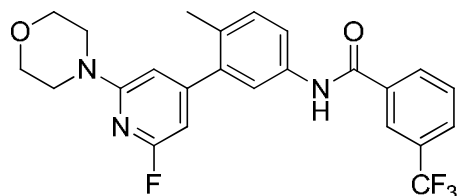
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,79 (s, 6 H) 1,85 - 1,96 (m, 4 H) 2,31 (s, 3 H) 3,05 - 3,17 (m, 1 H) 3,48 - 3,62 (m, 2 H) 3,66 - 3,76 (m, 4 H) 3,82 - 3,92 (m, 4 H) 4,07 (d, $J=11,35$ Hz, 2 H) 6,89 (s, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,36 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,54 - 7,64 (m, 2 H) 7,77 (d, $J=5,09$ Hz, 2 H) 7,91 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 525,3, Rt = 0,82 min.

15 **Síntesis de N-(3-(2,6-difluoropiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida**



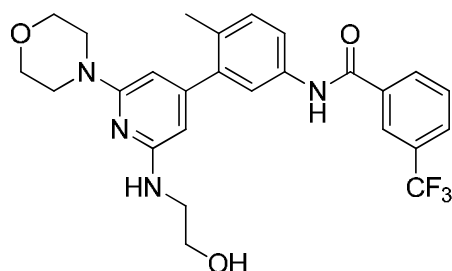
A una disolución de ácido (2,6-difluoropiridin-4-il)borónico (1,5 equiv.) y el Intermedio X (1,0 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,2 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) en un vial provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 80 °C durante 18 horas. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió mediante ISCO para producir N-(3-(2,6-difluoropiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como un sólido marrón claro (37%). LCMS (m/z) (M+H) = 393,0, Rt = 1,09 min.

25 **Síntesis de N-(3-(2-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida**



A una disolución de trietilamina (3,0 equiv.) y N-(3-(2,6-difluoropiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) a TA en MeOH (0,12 M) se añadió morfina (2,0 equiv) en una porción, la mezcla resultante se calentó entonces a 55 °C durante 8 horas. El análisis de LCMS indicó una conversión del 90% en el producto deseado (M+H = 460,1, Rt=0,43 min/apolar). A continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para producir N-(3-(2-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como un sólido marrón claro (>100%). LCMS (m/z) (M+H) = 460,1, Rt=0,43 min/apolar.

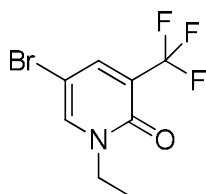
35

Ejemplo 115: *N*-(3-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 En un vial de microondas purgado con nitrógeno que estaba provisto de un imán agitador, se calentó *N*-(3-(2-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), en etanolamina (276 equiv.) hasta 180 °C durante 15 minutos. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(3-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 27%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 3,35 - 3,50 (m, 6 H) 3,63 - 3,81 (m, 6 H) 6,08 - 6,18 (m, 1 H) 7,24 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,59 - 7,71 (m, 2 H) 7,80 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,1, Rt = 0,80 min.

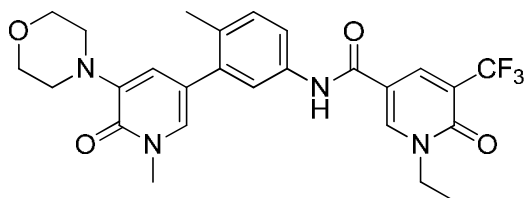
Síntesis de 5-bromo-1-etil-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona

15



20 En un matraz de fondo redondo provisto de un imán agitador y purgado con nitrógeno se añadieron 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (1,0 equiv.), carbonato de potasio (2,0 equiv.) y DMF (0,2 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió yodoetano (1,2 equiv.) a través de una jeringa. La mezcla se calentó hasta 35 °C durante 4 horas momento en el que el LCMS indicó una conversión total. La reacción se trató repartiendo entre agua y acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo 3 veces más con acetato de etilo, los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 5-bromo-1-etil-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (67%). ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,32 - 1,50 (m, 3 H) 4,04 (c, J=7,17 Hz, 2 H) 7,63 (s a., 1 H) 7,78 (s a., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 269,1/271,1, Rt = 0,72 min

25

Ejemplo 116: 1-etil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

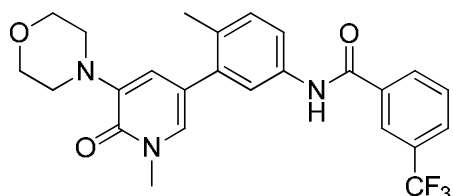
30 En un tubo de microondas se añadieron 5-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.), 5-bromo-1-etil-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (2,0 equiv.), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.), Mo(CO)₆ (1,0 equiv.) y THF (0,3 M). La mezcla se tapó y se agitó mientras se añadía DBU (3,0 equiv.), se produjo burbujeo y el tubo se calentó subsiguientemente en el microondas a 150 °C durante 15 min momento en el que el LCMS indicó una conversión total en producto (M+H = 517). La reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir 1-etil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida (rendimiento del 15 %). ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,42 (t, J=7,24 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,08 - 3,21 (m, 4 H) 3,64

35

(s, 3 H) 3,80 - 3,92 (m, 4 H) 4,16 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 6,93 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,47 - 7,60 (m, 2 H) 8,48 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,70 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 517,1, Rt = 0,81 min.

Ejemplo 117: Síntesis de *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

5



A una disolución de 5-bromo-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.) y el Intermedio **A** (1,2 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,08 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 10 min en el microondas. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 11%. LCMS (m/z) (M+H) = 472,2, Rt = 0,87 min. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,13 - 3,21 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 7,01 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,57 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 1 H) 7,89 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,19 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H).

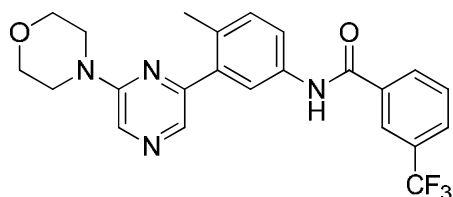
10

15

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon mediante métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 117 utilizando el haluro de arilo e intermedios (A-G) correspondientes.

Ejemplo 118: *N*-(4-metil-3-(6-morfolinopirazin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

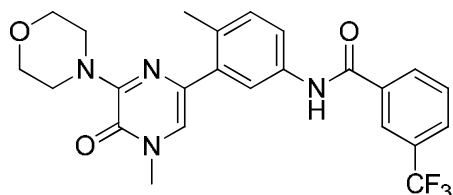
20



¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 3,60 - 3,73 (m, 4 H) 3,75 - 3,88 (m, 4 H) 7,33 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,59 - 7,78 (m, 2 H) 7,81 - 7,96 (m, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,14 - 8,40 (m, 3 H). LCMS (m/z) (M+H) = 443,2, Rt = 0,93 min.

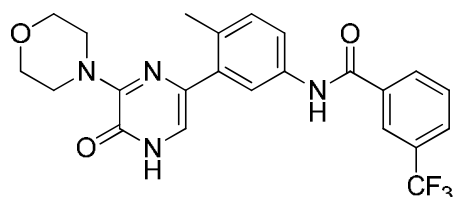
25

Ejemplo 119: *N*-(4-metil-3-(4-metil-6-morfolino-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

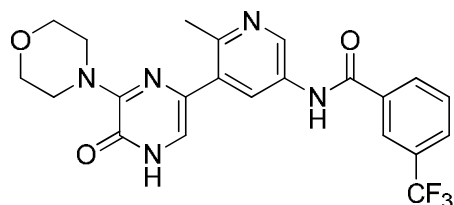


¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 3,56 (s, 3 H) 3,80 (s, 9 H) 7,18 (s, 1 H) 7,26 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,56 (dd, $J=8,22$, 2,35 Hz, 1 H) 7,67 - 7,80 (m, 2 H) 7,89 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 473,1, Rt = 0,92 min.

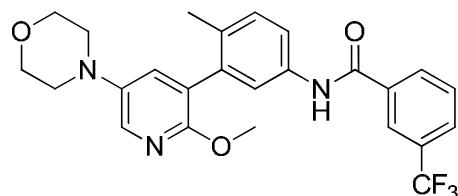
30

Ejemplo 120: *N*-(4-metil-3-(6-morfolino-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

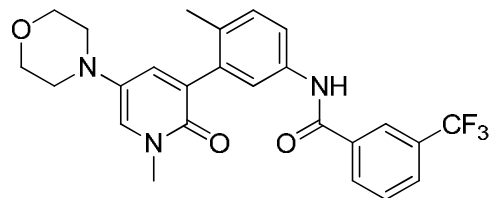
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 3,72 (d, $J=4,70$ Hz, 9 H) 6,85 (s, 1 H) 7,16 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,47 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,58 - 7,69 (m, 2 H) 7,79 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,05 - 8,20 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 459,3, R_t = 0,86 min.

Ejemplo 121: *N*-(6-metil-5-(6-morfolino-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

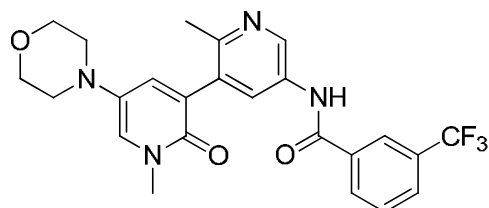
10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,71 (s, 3 H) 3,59 - 3,91 (m, 9 H) 7,11 (s, 1 H) 7,69 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,08 - 8,30 (m, 2 H) 8,54 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,11 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 460,2, R_t = 0,66 min.

Ejemplo 122: *N*-(3-(2-metoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

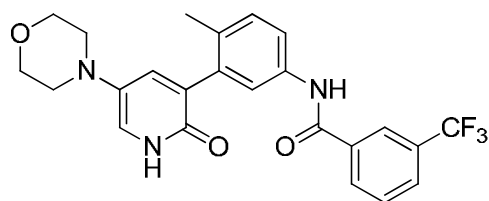
15 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 3,21 (dd, $J=5,48, 3,91$ Hz, 4 H) 3,81 - 3,92 (m, 7 H) 7,27 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,45 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,68 - 7,77 (m, 1 H) 7,83 - 7,97 (m, 2 H) 8,10 - 8,36 (m, 2 H). LCMS (m/z) (M+H) = 472,2, R_t = 0,93 min.

Ejemplo 123: *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

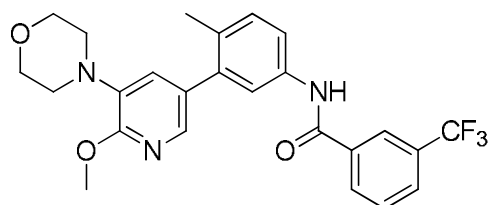
25 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,87 - 3,06 (m, 4 H) 3,63 (s, 3 H) 3,74 - 3,87 (m, 4 H) 7,14 - 7,30 (m, 2 H) 7,43 - 7,63 (m, 3 H) 7,67 - 7,77 (m, 1 H) 7,88 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,12 - 8,28 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 472,3, R_t = 0,80 min.

Ejemplo 124: *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

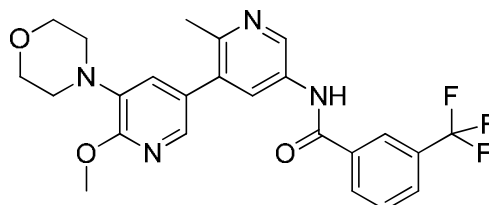
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,61 (s, 3 H) 2,92 - 3,08 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,77 - 3,92 (m, 4 H) 7,42 (d, $J=3,13$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,83 (m, 2 H) 7,96 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,17 - 8,37 (m, 2 H) 8,47 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,37 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) = 473,2, Rt = 0,63 min.

Ejemplo 125: *N*-(4-metil-3-(5-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

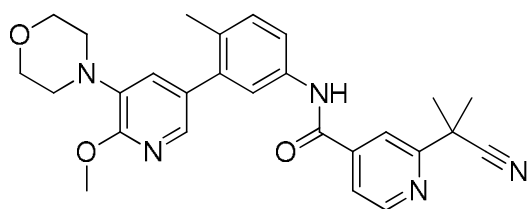
10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 2,84 - 2,98 (m, 4 H) 3,66 - 3,79 (m, 4 H) 6,93 (d, $J=3,13$ Hz, 1 H) 7,18 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,39 - 7,55 (m, 3 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,79 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,02 - 8,22 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) = 458,2, Rt = 0,78 min.

Ejemplo 126: *N*-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

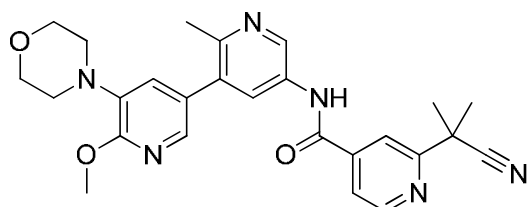
20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,04 - 3,22 (m, 4 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 4,04 (s, 3 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,61 (dd, $J=4,11, 2,15$ Hz, 2 H) 7,68 - 7,76 (m, 1 H) 7,80 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,88 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) = 472,4, Rt = 1,04 min.

Ejemplo 127: *N*-(6'-metoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

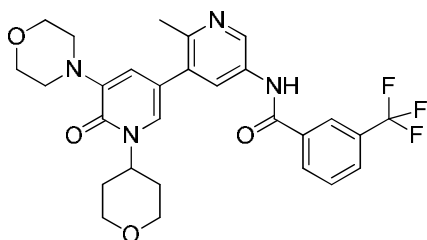
25 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,67 (s, 3 H) 3,09 - 3,18 (m, 4 H) 3,80 - 3,91 (m, 4 H) 4,05 (s, 3 H) 7,31 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,78 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,88 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,43 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,32 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) = 473,3, Rt = 0,72 min.

Ejemplo 128: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

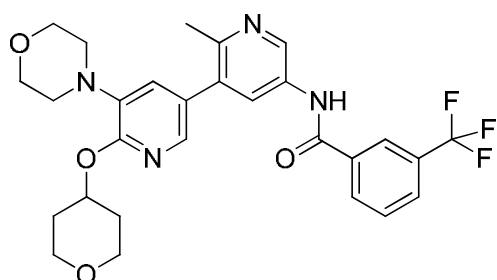
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,09 - 3,17 (m, 4 H) 3,81 - 3,89 (m, 4 H) 4,02 (s, 3 H) 7,24 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,60 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,63 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,81 (dd, $J=4,89, 1,37$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,75 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 472,4, Rt = 0,87 min.

Ejemplo 129: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(6'-metoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,69 (s, 3 H) 3,07 - 3,21 (m, 4 H) 3,78 - 3,92 (m, 4 H) 4,05 (s, 3 H) 7,31 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,82 - 7,94 (m, 2 H) 8,14 (s, 1 H) 8,45 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,34 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 473,3, Rt = 0,62 min.

Ejemplo 130: N-(2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1'-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,87 (dd, $J=11,98, 2,15$ Hz, 2 H) 2,01 (cd, $J=12,22, 4,52$ Hz, 2 H) 3,09 - 3,21 (m, 4 H) 3,62 (td, $J=11,77, 1,83$ Hz, 2 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 4,10 (dd, $J=11,27, 4,33$ Hz, 2 H) 5,19 (tt, $J=12,06, 4,00$ Hz, 1 H) 6,94 (d, $J=2,25$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=2,30$ Hz, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,96 (dd, $J=7,87, 0,68$ Hz, 1 H) 8,27 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H) 8,34 (d, $J=0,64$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J=2,40$ Hz, 1 H) 9,22 (d, $J=2,40$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 543,1, Rt = 0,70 min.

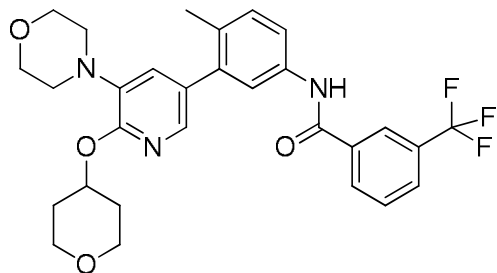
Ejemplo 131: N-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

25

^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,77 - 1,91 (m, 2 H) 2,06 - 2,20 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (ddd, $J=11,59, 8,22, 3,28$ Hz, 2 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 3,92 - 4,03 (m, 2 H) 5,45 (tt, $J=7,92, 3,91$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 7,87 (d, $J=2,15$ Hz, 1 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,29 (d, $J=7,87$ Hz, 1 H) 8,35 (d, $J=1,22$ Hz, 1 H) 8,50 (d, $J=2,30$ Hz, 1 H) 9,40 (d, $J=2,40$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 543,1, R_t = 0,80 min.

5

Ejemplo 132: *N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

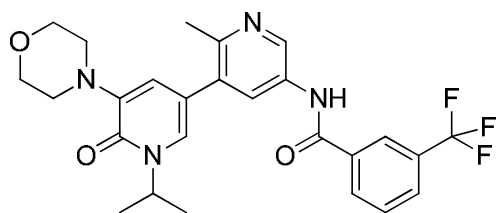


^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ 1,84 (dtd, $J=12,67, 8,34, 8,34, 3,91$ Hz, 2 H) 2,03 - 2,20 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 3,06 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (ddd, $J=11,64, 8,31, 3,13$ Hz, 2 H) 3,78 - 3,91 (m, 4 H) 3,92 - 4,04 (m, 2 H) 5,39 (tt, $J=7,83, 3,91$ Hz, 1 H) 7,24 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,56 - 7,66 (m, 2 H) 7,68 - 7,78 (m, 2 H) 7,88 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 542,1, R_t = 1,06 min.

10

Ejemplo 133: *N*-(1'-isopropil-2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

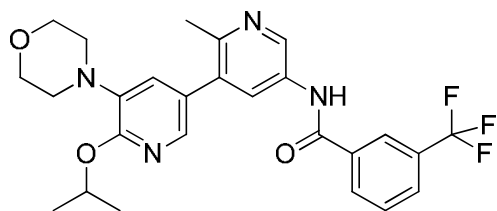
15



^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,45 (d, $J=6,80$ Hz, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,12 - 3,23 (m, 4 H) 3,81 - 3,95 (m, 4 H) 5,35 (quin, $J=6,87$ Hz, 1 H) 6,95 (d, $J=2,15$ Hz, 1 H) 7,56 (d, $J=2,10$ Hz, 1 H) 7,80 (t, $J=7,73$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=7,19$ Hz, 1 H) 8,30 (d, $J=7,87$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,41 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,26 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 501,3, R_t = 0,78 min.

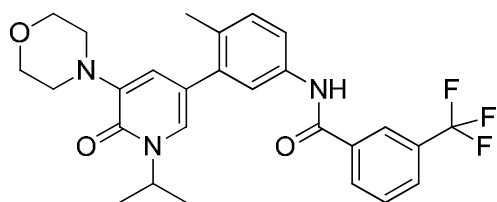
20

Ejemplo 134: *N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

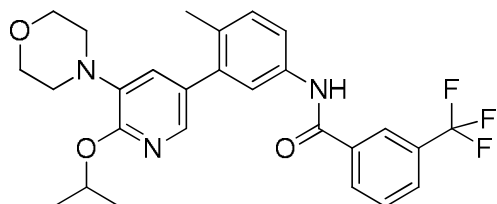


^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,43 (d, $J=6,16$ Hz, 6 H) 2,69 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 4 H) 3,82 - 3,92 (m, 4 H) 5,47 (quin, $J=6,17$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=2,10$ Hz, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 1 H) 7,87 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=7,87$ Hz, 1 H) 8,30 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,43 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,31 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 501,3, R_t = 0,90 min.

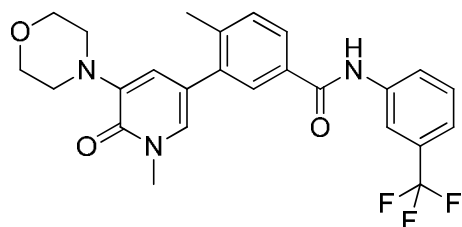
25

Ejemplo 135: *N*-(3-(1-isopropil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

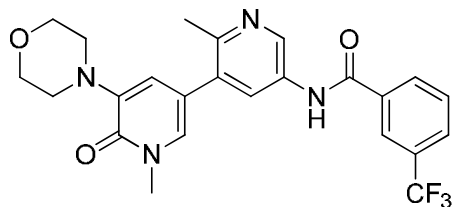
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,44 (d, $J=6,80$ Hz, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,12 - 3,23 (m, 4 H) 3,84 - 3,93 (m, 4 H) 5,35 (quin, $J=6,86$ Hz, 1 H) 6,98 (d, $J=2,10$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=8,02$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=2,10$ Hz, 1 H) 7,58 - 7,66 (m, 2 H) 7,71 - 7,79 (m, 1 H) 7,91 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H) 8,23 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) = 500,3, R_t = 1,02 min.

Ejemplo 136: *N*-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

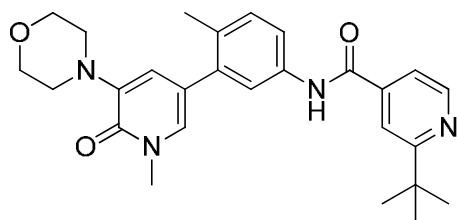
10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,43 (d, $J=6,16$ Hz, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,15 - 3,25 (m, 4 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 5,42 (spt, $J=6,18$ Hz, 1 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,59 - 7,66 (m, 2 H) 7,70 - 7,77 (m, 1 H) 7,79 (d, $J=1,86$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J=7,87$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=7,68$ Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) = 500,4, R_t = 1,17 min.

Ejemplo 137: 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

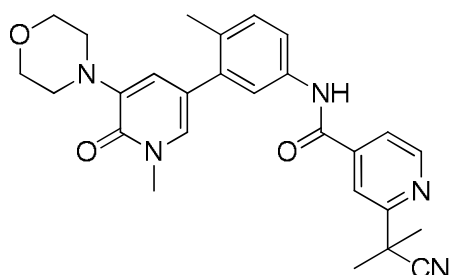
20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 6,99 (d, $J=2,25$ Hz, 1 H) 7,42 (d, $J=2,25$ Hz, 1 H) 7,43 - 7,50 (m, 2 H) 7,57 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=2,01$ Hz, 1 H) 7,89 (dd, $J=7,92$, 2,01 Hz, 1 H) 7,95 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) = 472,1, R_t = 0,91 min.

Ejemplo 138: *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

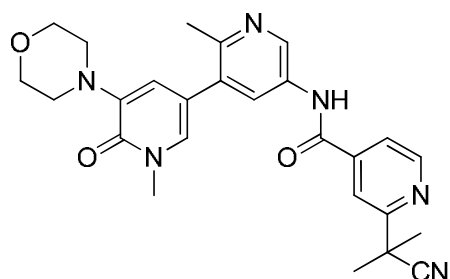
25 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,71 (s, 3 H) 3,12 - 3,21 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,82 - 3,90 (m, 4 H) 6,96 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,96 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,45 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,27 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) = 473,3, R_t = 0,64 min.

Ejemplo 139: 2-(*tert*-butil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida

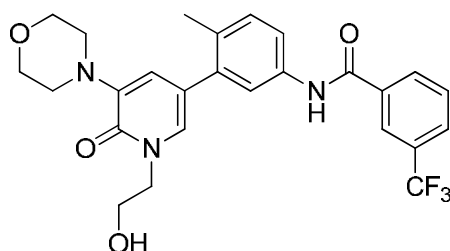
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,50 (s, 9 H) 2,31 (s, 3 H) 3,08 - 3,19 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,79 - 3,94 (m, 4 H) 6,93 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,24 - 7,38 (m, 2 H) 7,57 - 7,71 (m, 2 H) 7,98 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,76 (d, $J=5,87$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 461,4, R_t = 0,66 min.

Ejemplo 140: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,10 - 3,23 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,82 - 3,95 (m, 4 H) 7,01 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,58 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,80 (dd, $J=5,09, 1,17$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,76 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 472,2, R_t = 0,73 min.

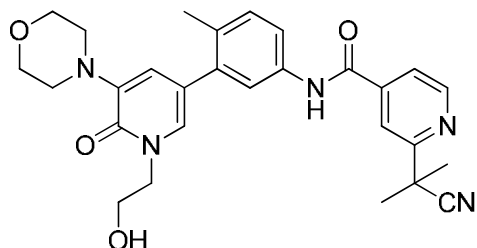
Ejemplo 141: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,78 - 1,86 (m, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,16 (s a., 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,85 (s a., 4 H) 6,90 - 6,99 (m, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 7,82 - 7,89 (m, 1 H) 8,09 - 8,16 (m, 1 H) 8,38 - 8,45 (m, 1 H) 8,78 - 8,85 (m, 1 H) 9,20 - 9,26 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 473,2, R_t = 0,54 min.

Ejemplo 142: *N*-(3-(1-(2-hidroxietil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

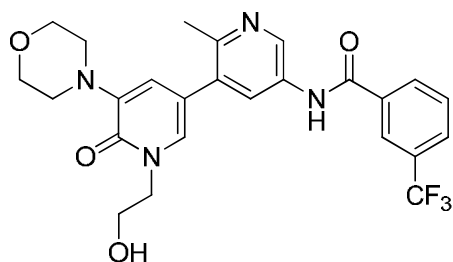
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,13 (d, $J=3,91$ Hz, 4 H) 3,80 - 3,95 (m, 6 H) 4,17 (t, $J=5,28$ Hz, 2 H) 6,93 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,54 - 7,63 (m, 2 H) 7,72 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 502,2, R_t = 0,78 min.

5 **Ejemplo 143:** 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(1-(2-hidroxi-etil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



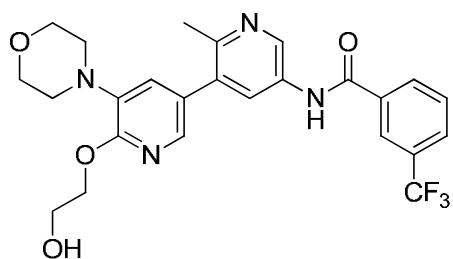
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,80 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 2,97 - 3,18 (m, 4 H) 3,74 - 3,94 (m, 7 H) 4,17 (t, $J=5,28$ Hz, 2 H) 6,98 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,24 - 7,42 (m, 2 H) 7,54 - 7,65 (m, 2 H) 7,80 (dd, $J=5,09$, 1,17 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,75 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 502,2, R_t = 0,71 min.

Ejemplo 144: *N*-(1'-(2-hidroxi-etil)-2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



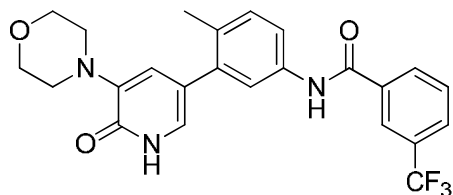
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,72 (s, 3 H) 3,07 - 3,20 (m, 4 H) 3,80 - 3,99 (m, 6 H) 4,19 (t, $J=5,09$ Hz, 2 H) 6,98 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,50 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,78 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,47 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,30 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 503,2, R_t = 0,63 min.

20 **Ejemplo 145:** *N*-(6'-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



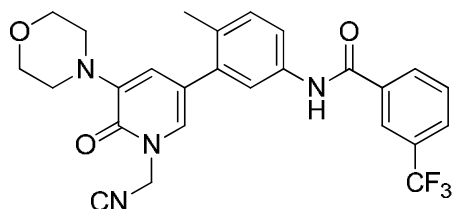
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,67 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 4 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 3,91 - 3,99 (m, 2 H) 4,47 - 4,58 (m, 2 H) 7,32 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,82 (m, 1 H) 7,85 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,30 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 503,2, R_t = 0,67 min.

Ejemplo 146: *N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



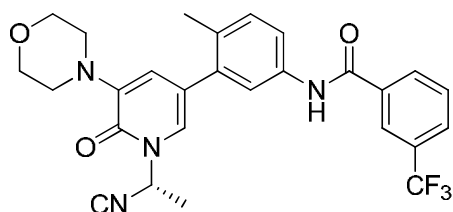
^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 2,98 - 3,12 (m, 4 H) 3,67 - 3,84 (m, 4 H) 6,89 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 6,99 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,45 - 7,54 (m, 2 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,79 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,10 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 458,3, Rt = 0,82 min.

5 **Ejemplo 147:** *N*-(3-(1-(cianometil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



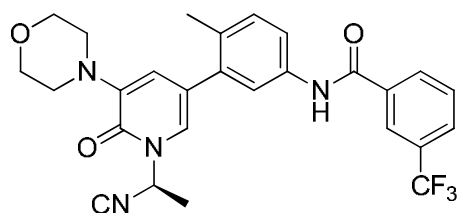
10 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,11 - 3,22 (m, 4 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 5,05 (s, 2 H) 6,93 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,59 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,64 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,89 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 497,3, Rt = 0,95 min.

Ejemplo 148: (*R*)-*N*-(3-(1-(1-cianoetil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



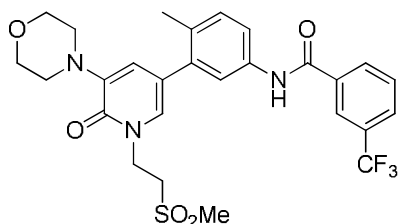
15 ^1H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 1,72 (d, $J=7,04$ Hz, 6 H) 2,25 (s, 6 H) 3,11 (s a., 8 H) 3,71 (s a., 8 H) 5,87 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 6,73 (d, $J=1,17$ Hz, 2 H) 7,28 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,43 (d, $J=1,57$ Hz, 2 H) 7,63 (s, 2 H) 7,71 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,77 (t, $J=7,83$ Hz, 2 H) 7,95 (d, $J=7,43$ Hz, 2 H) 8,21 - 8,32 (m, 5 H) 10,45 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 511,2, Rt = 1,00 min.

20 **Ejemplo 149:** (*S*)-*N*-(3-(1-(1-cianoetil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



25 ^1H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 1,80 (d, $J=7,43$ Hz, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 3,20 (s a., 4 H) 3,78 (d, $J=4,30$ Hz, 4 H) 5,95 (c, $J=7,04$ Hz, 1 H) 6,81 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,51 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,71 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,79 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,83 - 7,90 (m, 1 H) 8,04 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,28 - 8,44 (m, 2 H) 10,53 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 511,3, Rt = 1,01 min.

Ejemplo 150: *N*-(4-metil-3-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

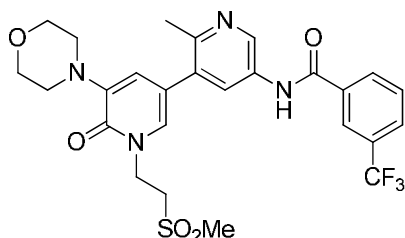


30

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 3,14 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (t, $J=6,46$ Hz, 2 H) 3,83 - 3,90 (m, 4 H) 4,50 (t, $J=6,46$ Hz, 2 H) 6,99 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,42 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,57 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,89 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 564,3, R_t = 0,90 min.

5

Ejemplo 151: *N*-(2-metil-1'-(2-(metilsulfonil)etil)-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

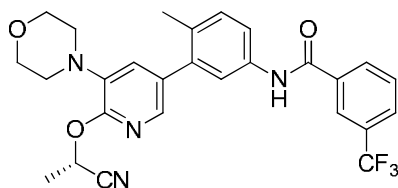


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,71 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 4 H) 3,70 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H) 3,80 - 3,95 (m, 4 H) 4,53 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H) 6,94 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,56 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,78 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,27 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,44 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,28 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 565,2, R_t = 0,68 min.

10

Ejemplo 152: (*S*)-*N*-(3-(6-(1-cianoetoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

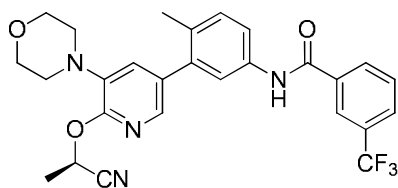
15



^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,73 (d, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,06 (d, $J=5,09$ Hz, 4 H) 3,74 (t, $J=4,50$ Hz, 4 H) 5,78 (c, $J=6,91$ Hz, 1 H) 7,26 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,70 - 7,82 (m, 3 H) 7,95 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,22 - 8,30 (m, 2 H) 10,44 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 511,5, R_t = 1,13 min.

20

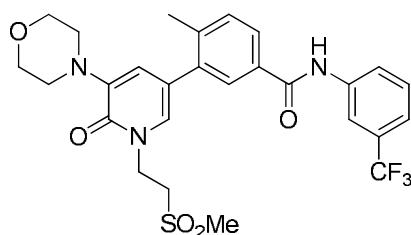
Ejemplo 153: (*R*)-*N*-(3-(6-(1-cianoetoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,73 (d, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,06 (d, $J=5,09$ Hz, 4 H) 3,74 (t, $J=4,50$ Hz, 4 H) 5,78 (c, $J=6,65$ Hz, 1 H) 7,26 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,83 (m, 3 H) 7,95 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,19 - 8,32 (m, 2 H) 10,44 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 511,2, R_t = 1,00 min.

25

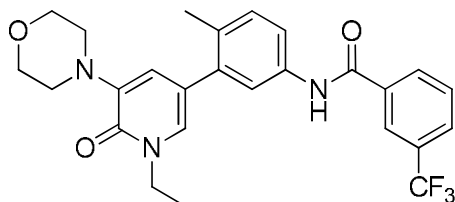
Ejemplo 154: 4-metil-3-(1-(2-(metilsulfonil)etil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida



30

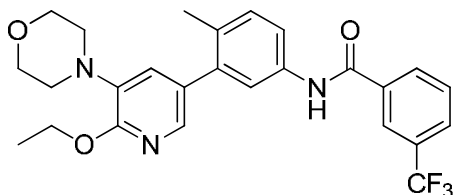
¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 4 H) 3,68 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 4,51 (t, *J*=6,46 Hz, 2 H) 7,00 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 2 H) 7,54 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 2 H) 7,93 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 564,3, Rt = 0,93 min.

5 **Ejemplo 155:** *N*-(3-(1-etil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



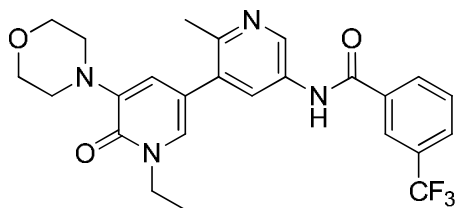
10 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,38 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,11 - 3,21 (m, 4 H) 3,82 - 3,91 (m, 4 H) 4,11 (c, *J*=7,30 Hz, 2 H) 6,96 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,89 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,2, Rt = 0,95 min.

Ejemplo 156: *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



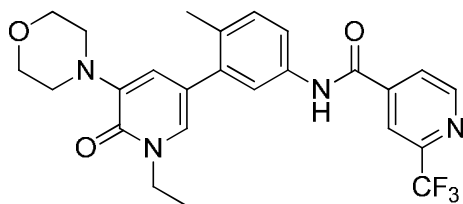
15 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,12 - 3,23 (m, 4 H) 3,81 - 3,96 (m, 4 H) 4,47 (c, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,24 - 7,33 (m, 2 H) 7,57 - 7,64 (m, 2 H) 7,69 - 7,75 (m, 1 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,3, Rt = 1,09 min.

20 **Ejemplo 157:** *N*-(1'-etil-2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



25 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,39 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 3,07 - 3,21 (m, 4 H) 3,76 - 3,89 (m, 4 H) 4,13 (c, *J*=7,30 Hz, 2 H) 6,95 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,46 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,30 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,2, Rt = 0,70 min.

Ejemplo 158: *N*-(3-1-etil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

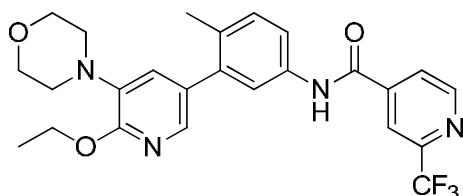


30 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,29 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,03 - 3,13 (m, 4 H) 3,71 - 3,82 (m, 4 H) 4,03 (c, *J*=7,04 Hz, 2 H) 6,93 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,22 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,51 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1

H) 7,56 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,81 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 487,2, Rt = 0,89 min.

Ejemplo 159: *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

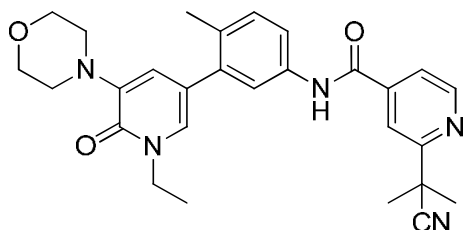
5



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,01 - 3,22 (m, 4 H) 3,75 - 3,99 (m, 4 H) 4,47 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,25 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,50 - 7,67 (m, 2 H) 7,74 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,90 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 487,2, Rt = 1,03 min.

10

Ejemplo 160: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(1-etil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

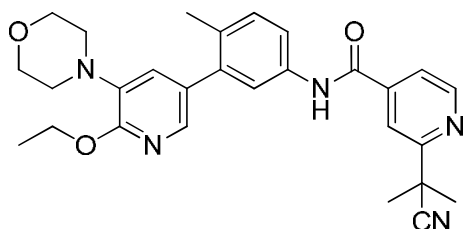


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,38 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,81 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,20 (d, $J=3,91$ Hz, 4 H) 3,80 - 3,94 (m, 4 H) 4,12 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,02 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,81 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,76 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 486,3, Rt = 0,79 min.

15

Ejemplo 161: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

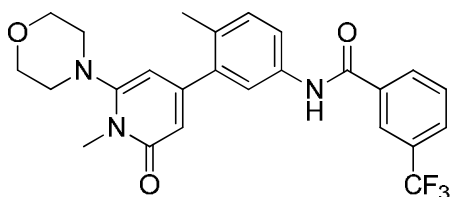
20



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,46 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,81 (s, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,12 - 3,25 (m, 4 H) 3,75 - 3,94 (m, 4 H) 4,49 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,24 - 7,36 (m, 2 H) 7,47 - 7,67 (m, 2 H) 7,75 - 7,90 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 8,75 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 486,3, Rt = 0,93 min.

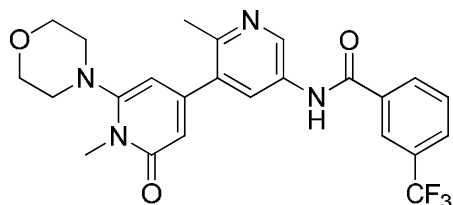
25

Ejemplo 162: *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



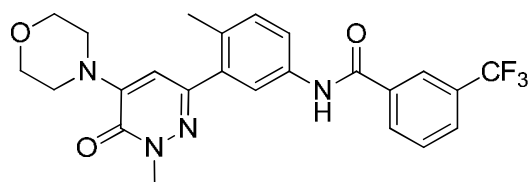
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,05 (d, $J=3,91$ Hz, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,82 - 3,91 (m, 4 H) 6,13 (d, $J=0,78$ Hz, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 7,31 (d, $J=9,00$ Hz, 1 H) 7,61 - 7,67 (m, 2 H) 7,72 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 472,3, R_t = 0,96 min.

5 **Ejemplo 163:** *N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



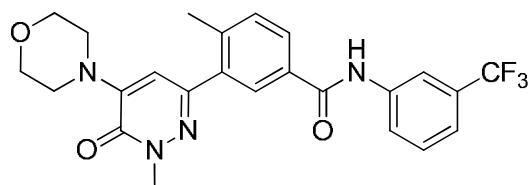
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 2,99 - 3,11 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,80 - 3,96 (m, 4 H) 6,12 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,35 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 7,73 - 7,81 (m, 1 H) 7,95 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,21 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 473,2, R_t = 0,69 min.

Ejemplo 164: *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



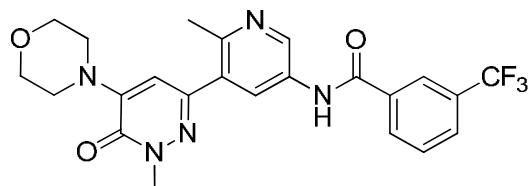
15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 3,37 - 3,51 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,77 (m, 5 H) 6,59 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,83 (m, 3 H) 7,95 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,21 - 8,27 (m, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 473,1, R_t = 0,94 min.

20 **Ejemplo 165:** 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

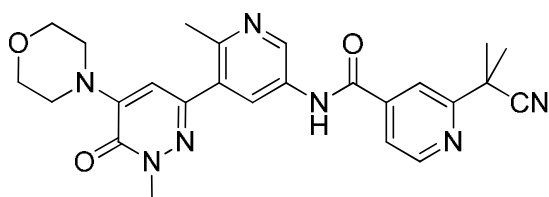


25 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 3,26 (s a., 12 H) 3,43 (s a., 4 H) 3,64 (s a., 7 H) 6,62 (s, 1 H) 7,32 - 7,46 (m, 3 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,89 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,00 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 473,1, R_t = 1,00 min.

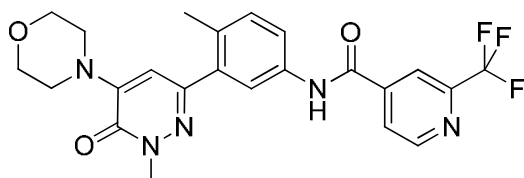
Ejemplo 166: *N*-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



30 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,40 - 3,54 (m, 4 H) 3,62 - 3,77 (m, 8 H) 6,72 (s, 1 H) 7,75 - 7,87 (m, 1 H) 8,00 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,25 - 8,31 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,99 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 474,3, R_t = 0,72 min.

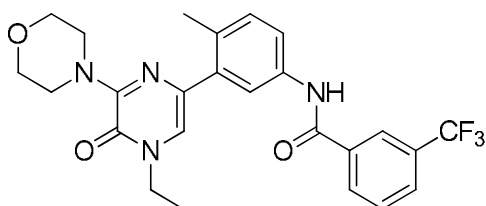
Ejemplo 167: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,76 (s, 6 H) 2,54 (s, 3 H) 3,39 - 3,53 (m, 4 H) 3,65 - 3,75 (m, 7 H) 6,71 (s, 1 H) 7,81 - 7,92 (m, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,22 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,83 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,94 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 474,2, R_t = 0,68 min.

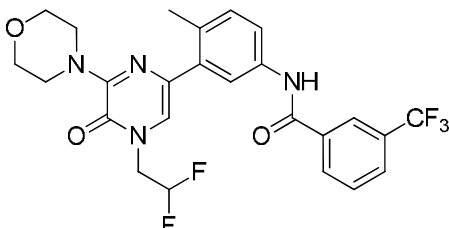
Ejemplo 168: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 3,43 - 3,52 (m, 8 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,76 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,31 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 2 H) 8,18 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,98 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,69 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 474,2, R_t = 0,94 min.

15 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos en el Método 1 utilizando los materiales de partida apropiados y se purificaron mediante HPLC preparativa para producir la sal de TFA correspondiente al liofilizar.

Ejemplo 169: N-(3-(4-etil-6-morfolino-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

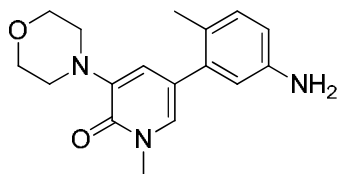
25 Se siguió el Método 1 utilizando N-(4-metil-3-(6-morfolino-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), yodoetano (1,2 equiv.) y carbonato de potasio (2,0 equiv.) a temperatura ambiente. ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,38 (t, $J=7,24$ Hz, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 3,80 (s, 8 H) 4,02 (c, $J=7,30$ Hz, 2 H) 7,02 - 7,31 (m, 2 H) 7,57 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,65 - 7,81 (m, 2 H) 7,89 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,13 - 8,38 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 487,4, R_t = 1,02 min.

Ejemplo 170: N-(3-(4-(2,2-difluoroetil)-6-morfolino-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

30

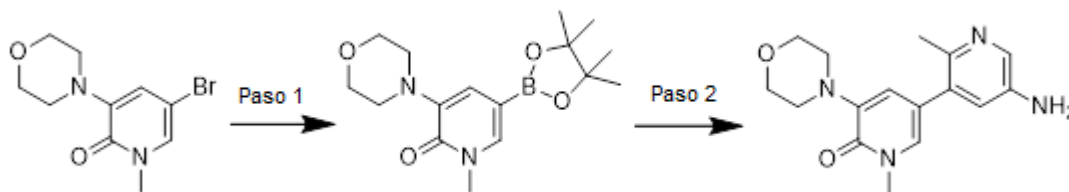
Se siguió el Método 1 utilizando *N*-(4-metil-3-(6-morfolino-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), 1,1-difluoro-2-yodoetano (1,2 equiv.) y carbonato de potasio (2,0 equiv.) a 60 °C. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 3,81 (d, *J*=5,09 Hz, 8 H) 4,38 (td, *J*=14,09, 3,91 Hz, 2 H) 6,02 - 6,44 (m, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,26 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,67 - 7,79 (m, 2 H) 7,89 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,16 - 8,34 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 523,3, Rt = 1,05 min.

Síntesis de 5-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona



A una disolución de 5-bromo-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,2 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,14 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 15 min en el microondas. La disolución se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 100% de acetato de etilo seguido de un 10% de metanol en acetato de etilo. Las fracciones puras se concentraron y se secaron al vacío para obtener 5-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona con un rendimiento del 31%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 300,2, Rt = 0,41 min.

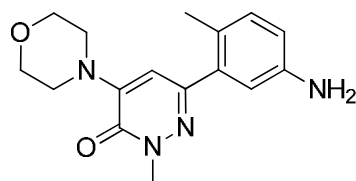
Síntesis de 5'-amino-1,2'-dimetil-5-morfolino-[3,3'-bipiridin]-6(1H)-ona



Paso 1: A una disolución 0,18 M de 5-bromo-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,00 equiv.) en 1,4-dioxano se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,50 equiv.), acetato de potasio (2,00 equiv.) y aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,10 equiv.). La reacción se irradió a 120 °C durante 20 min. La reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se filtró. El filtrado se concentró para dar 5'-amino-1,2'-dimetil-5-morfolino-[3,3'-bipiridin]-6(1H)-ona como una mezcla con el ácido borónico correspondiente como un sólido marrón oscuro pegajoso con un rendimiento cuantitativo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 321,0, Rt = 0,65 min.

Paso 2: A una disolución 0,18 M de 5'-amino-1,2'-dimetil-5-morfolino-[3,3'-bipiridin]-6(1H)-ona (1,00 equiv.) en DME y 5-bromo-6-metilpiridin-3-amina (1,00 equiv.) se añadieron aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,10 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.). La mezcla de reacción se irradió a 125 °C durante 20 min. El LC-MS mostró principalmente la conversión en P. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con 2:1 de DCM:MeOH y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo con un gradiente de metanol de 0-15%) para dar 5'-amino-1,2'-dimetil-5-morfolino-[3,3'-bipiridin]-6(1H)-ona como un sólido marrón. LCMS (*m/z*) (M+H) = 301,0, Rt = 0,33 min.

Síntesis de 6-(5-amino-2-metilfenil)-2-metil-4-morfolinopiridazin-3(2H)-ona



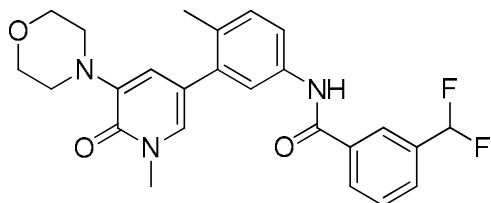
A una disolución de 6-cloro-2-metil-4-morfolinopiridazin-3(2H)-ona (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,1 equiv.) en DME y agua (2:1, 0,2 M) se añadieron aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,5 equiv.)

5 y carbonato de sodio (6,6 equiv.). La disolución se calentó en el microondas durante 40 min a 120 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución se diluyó con acetato de etilo y agua, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces más, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para producir un sólido marrón. Se aisló 6-(5-amino-2-metilfenil)-2-metil-4-morfolinopiridazin-3(2H)-ona como el producto deseado. LCMS (m/z) (M+H) = 301,1, Rt = 0,49 min.

Método 3:

10 A una disolución de la amina (1,0 equiv.) y el ácido carboxílico correspondiente (1,0-1,2 equiv.) en DMF (0,1 M) se añadieron EDC (1,0-1,2 equiv.) y HOAt (1,0-1,2 equiv.), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6-24 horas. Una vez finalizada, la disolución se filtró a través de un filtro de HPLC y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Como alternativa, la disolución se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio o sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para producir un material bruto que se purificó posteriormente mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló el producto deseado como la sal de TFA.

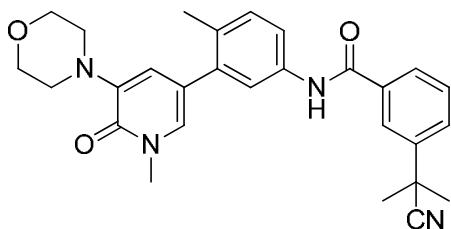
Ejemplo 171: Síntesis de 3-(difluorometil)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida



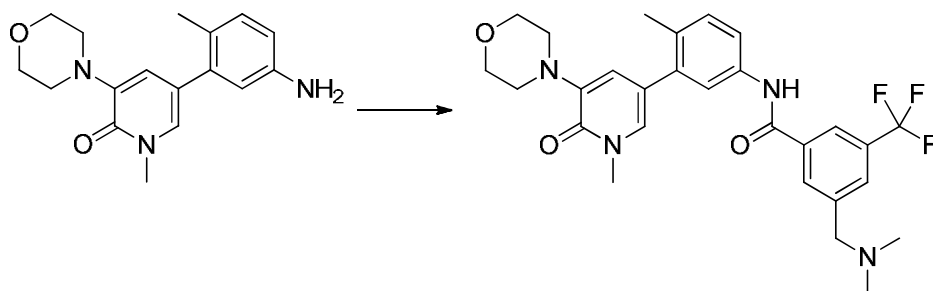
20 A una disolución de 5-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.) en DMF (0,07 M) se añadieron ácido 3-(difluorometil)benzoico (1,2 equiv.), EDC-HCl (1,2 equiv.) y HOAt (1,2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Una vez finalizada, la disolución se filtró a través de un filtro de HPLC y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló 3-(difluorometil)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 45%. LCMS (m/z) (M+H) = 454,2, Rt = 0,79 min. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,08 - 3,22 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,81 - 3,94 (m, 4 H) 6,66 - 7,05 (m, 2 H) 7,29 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,56 (dd, $J=8,41, 2,15$ Hz, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,76 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,05 - 8,15 (m, 1 H).

30 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 171 (Método 3) utilizando los materiales de partida apropiados.

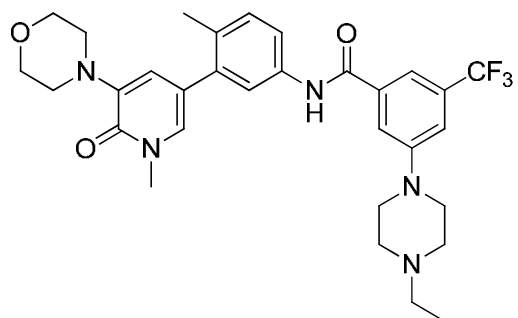
Ejemplo 172: 3-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida



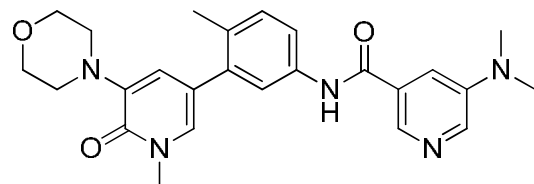
35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,78 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,08 - 3,25 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,82 - 3,95 (m, 4 H) 7,03 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,51 - 7,66 (m, 3 H) 7,76 (d, $J=9,00$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 471,3, Rt = 0,80 min.

Ejemplo 173: 3-((dimetilamino)metil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida

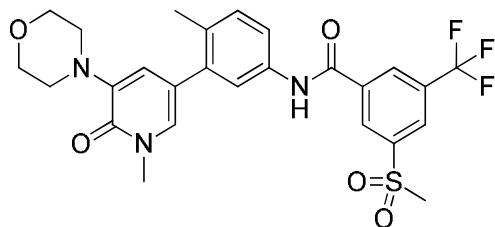
5 A una disolución de ácido 3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)benzoico (1,1 equiv.), clorhidrato de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,1 equiv.), hidrato de 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (1,1 equiv.) en DMF (0,3 M) se añadió 5-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.) y la reacción se agitó durante la noche a ta. Se diluyó con carbonato de sodio acuoso 0,4 M y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron con gel de sílice para dar el producto bruto. El material se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (heptanos con un gradiente de acetato de etilo:metanol:triethylamina 90:10:1,5 de 50-100%) para dar 3-((dimetilamino)metil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida como un sólido amarillo verdoso pálido con un rendimiento del 46%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,92 (s, 6 H) 3,07 - 3,20 (m, 4 H) 3,63 (s, 3 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 4,51 (s, 2 H) 6,92 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,22 - 7,40 (m, 2 H) 7,53 - 7,72 (m, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,30 - 8,46 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 529,4, Rt = 0,65 min.

Ejemplo 174: 3-(4-etilpiperazin-1-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida

20 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,41 (t, *J*=7,24 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,14 (d, *J*=4,30 Hz, 5 H) 3,21 (d, *J*=18,00 Hz, 4 H) 3,63 (s, 3 H) 3,70 (s a., 2 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 4,09 (d, *J*=12,13 Hz, 2 H) 6,91 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H) 7,79 (d, *J*=4,70 Hz, 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 584,4, Rt = 0,70 min.

Ejemplo 175: 5-(dimetilamino)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)nicotinamida

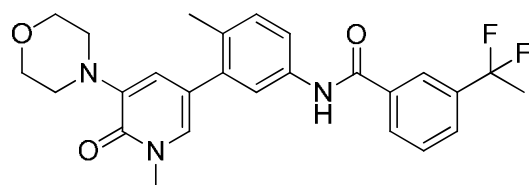
30 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,01 - 3,16 (m, 4 H) 3,20 (s, 6 H) 3,63 (s, 3 H) 3,78 - 3,92 (m, 4 H) 6,91 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,23 - 7,37 (m, 2 H) 7,54 - 7,75 (m, 2 H) 8,14 - 8,30 (m, 2 H) 8,45 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 448,3, Rt = 0,57 min.

Ejemplo 176: Síntesis de *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzamida

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,06 - 3,19 (m, 4 H) 3,27 (s, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,77 - 3,93 (m, 4 H) 6,92 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,23 - 7,39 (m, 2 H) 7,53 - 7,71 (m, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,78 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 550,1, R_t = 0,83.

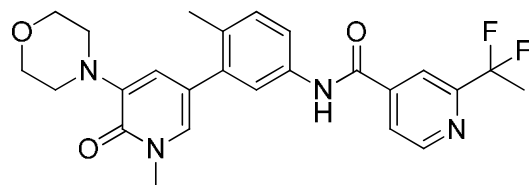
Ejemplo 177: Síntesis de 3-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida

10



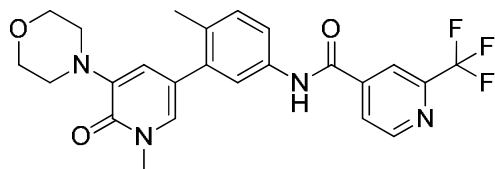
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,98 (t, $J=18,39$ Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,13 - 3,23 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 7,01 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,53 - 7,67 (m, 3 H) 7,76 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 468,1, R_t = 0,85.

15

Ejemplo 178: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida

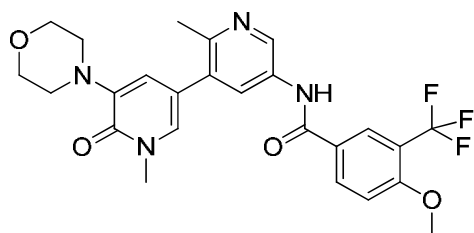
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,04 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,10 - 3,23 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 7,00 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,55 - 7,68 (m, 2 H) 7,96 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,81 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 469,1, R_t = 0,78.

20

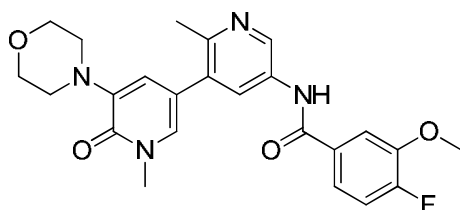
Ejemplo 179: *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,80 - 3,93 (m, 4 H) 6,98 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,60 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,91 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 473,1, R_t = 0,83.

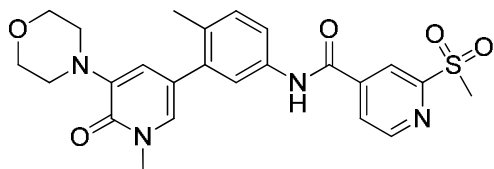
25

Ejemplo 181: *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida

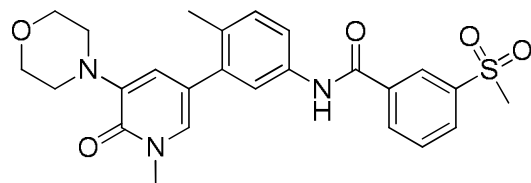
5 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 4,02 (s, 3 H) 6,95 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,37 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,22 - 8,34 (m, 2 H) 8,42 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,24 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 503,1, Rt = 0,67 min.

Ejemplo 182: *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-fluoro-3-metoxibenzamida

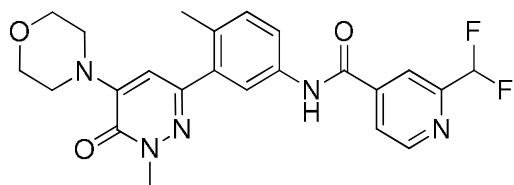
10 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,70 (s, 3 H) 3,12 - 3,20 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 3,97 (s, 3 H) 6,95 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,27 (dd, $J=10,96, 8,61$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,62 (ddd, $J=8,41, 4,11, 1,96$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,25 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 453,0, Rt = 0,58 min.

Ejemplo 184: *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

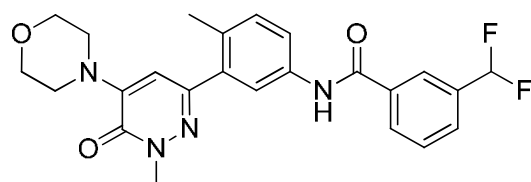
20 1H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,11 (s a., 4 H) 3,35 (s, 5 H) 3,50 (s, 5 H) 3,72 (s a., 4 H) 6,70 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,69 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 9,00 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,76 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 483,3, Rt = 0,65.

Ejemplo 185: *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida

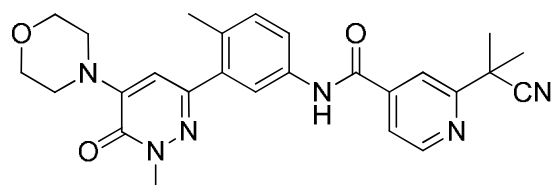
25 1H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,11 (s a., 4 H) 3,29 (s, 3 H) 3,50 (s, 4 H) 3,68 - 3,77 (m, 5 H) 6,71 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,69 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,83 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 10,49 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 482,3, Rt = 0,68.

Ejemplo 189: 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

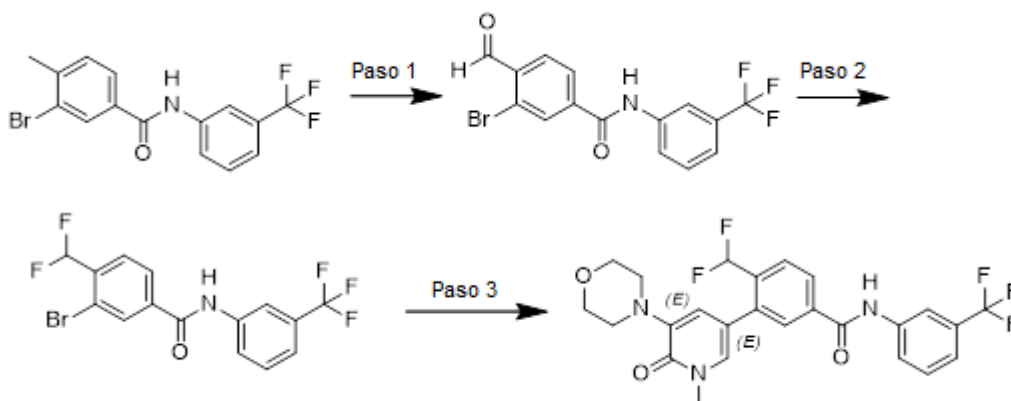
5 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,31 (s a., 1 H) 3,42 - 3,49 (m, 5 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,74 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,74 (s, 2 H) 8,05 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,89 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 456,0, R_t = 0,76 min.

Ejemplo 190: 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)benzamida

10 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,23 - 2,33 (m, 3 H) 3,37 - 3,52 (m, 4 H) 3,61 - 3,77 (m, 7 H) 6,59 (s, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 1 H) 7,60 - 7,71 (m, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 3 H) 8,07 - 8,18 (m, 2 H) 10,41 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 455,0, R_t = 0,87 min.

Ejemplo 191: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

20 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,36 - 3,51 (m, 4 H) 3,57 - 3,76 (m, 7 H) 6,59 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,65 - 7,78 (m, 2 H) 7,85 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 7,94 - 8,06 (m, 1 H) 8,79 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 473,4, R_t = 0,84 min.

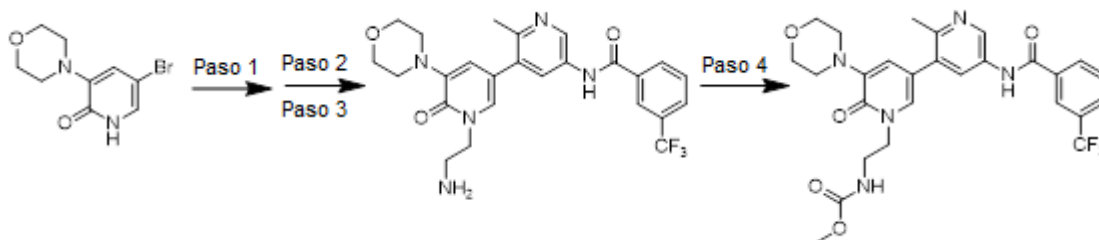
Ejemplo 192: Síntesis de 4-(difluorometil)-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

Paso 1: Se añadió MnO₂ (8,0 equiv.) a una disolución de 3-bromo-4-(hidroximetil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida (1,0 equiv.) en DCM (0,14 M). La suspensión se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se filtró en Celite y se concentró para producir 3-bromo-4-formil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida con un rendimiento del 100%. LC/MS (*m/z*) = 373,9 (MH⁺), R_t = 0,094 min.

Paso 2: A una disolución enfriada de 3-bromo-4-formil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida (1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (0,18 M), se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (3,5 equiv.) con agitación enérgica. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se desactivó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con Salmuera, se filtró con Na₂SO₄ y se concentró para producir 3-bromo-4-(difluorometil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida con un rendimiento del 47%. LC/MS (*m/z*) = 393,9 (MH⁺), R_t = 1,11 min.

Paso 3: Se siguió el Método 2 utilizando 1-metil-3-morfolino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona y 3-bromo-4-(difluorometil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida para dar 4-(difluorometil)-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida con un rendimiento del 8%. LC/MS (*m/z*) = 508,1 (MH⁺), R_t = 0,98 min. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 3,12 - 3,21 (m, 4 H), 3,64 (s, 3 H), 3,80 - 3,90 (m, 4 H), 6,96 (d, *J*=1,96 Hz, 2 H), 7,41 (d, *J*=1,96 Hz, 2 H), 7,52 - 7,62 (m, 1 H), 7,84 - 7,92 (m, 1 H), 7,97 (s a., 2 H), 8,05 - 8,12 (m, 1 H), 8,14 - 8,20 (m, 1 H).

Ejemplo 193: Síntesis de (2-(2'-metil-5-morfolino-6-oxo-5'-(3-(trifluorometil)benzamido)-[3,3'-bipiridin]-1(6H)-il)etil)carbamato de metilo



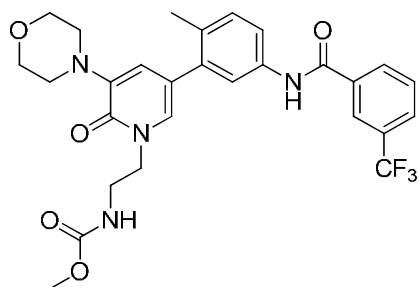
Paso 1: Una disolución 0,3 M de 5-bromo-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,00 equiv.) en DMF se trató con hidruro sódico (1,20 equiv.). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió (2-bromoetil)carbamato de *tert*-butilo (1,20 equiv.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar (2-(5-bromo-3-morfolino-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 402,1/404,1, R_t = 0,78 min.

Paso 2: Se preparó (2-(2'-metil-5-morfolino-6-oxo-5'-(3-(trifluorometil)benzamido)-[3,3'-bipiridin]-1(6H)-il)etil)carbamato de *tert*-butilo utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 192 utilizando los materiales de partida apropiados. LCMS (*m/z*) (M+H) = 602,2, R_t = 0,78 min.

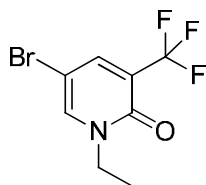
Paso 3: Una disolución 0,1 M de (2-(2'-metil-5-morfolino-6-oxo-5'-(3-(trifluorometil)benzamido)-[3,3'-bipiridin]-1(6H)-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (1,00 equiv.) en 1:1 de DCM:TFA se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se basificó con carbonato de sodio acuoso y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar *N*-(1'-(2-aminoetil)-2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida bruta que se utilizó sin purificación posterior. LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,2, R_t = 0,58 min.

Paso 4: A una disolución 0,2 M de *N*-(1'-(2-aminoetil)-2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DCM se añadió y trietilamina (3,00 equiv.) y clorofornio de metilo (1,10 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se desactivó mediante la adición de agua y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló (2-(2'-metil-5-morfolino-6-oxo-5'-(3-(trifluorometil)benzamido)-[3,3'-bipiridin]-1(6H)-il)etil)carbamato de metilo como la sal de TFA con un rendimiento del 7%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 5 H) 3,47 - 3,62 (m, 5 H) 3,80 - 3,90 (m, 4 H) 4,10 - 4,20 (m, 2 H) 6,93 (d, *J*=2,05 Hz, 1 H) 7,41 (d, *J*=2,10 Hz, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 1 H) 7,96 (dd, *J*=7,87, 0,68 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=7,87 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 9,18 (d, *J*=2,15 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 560,3, R_t = 0,68 min.

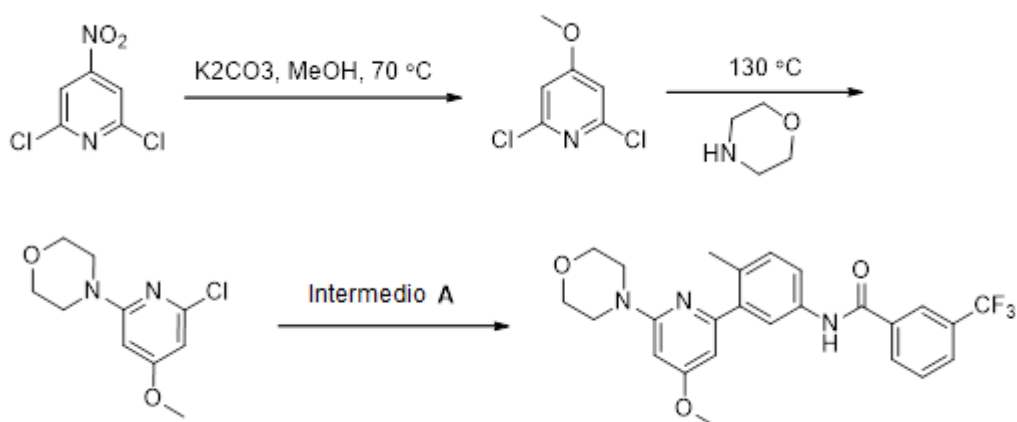
El compuesto enumerado a continuación se preparó utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 193 utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 194: (2-(5-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-3-morfolino-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)carbamato de metilo

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,16 (s a., 4 H) 3,48 - 3,55 (m, 2 H) 3,56 (s, 3 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 4,08 - 4,19 (m, 2 H) 6,97 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,24 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,69 - 7,78 (m, 1 H) 7,89 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 559,3, R_t = 0,89 min.

10 **Síntesis de 5-bromo-1-etil-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona**

15 En un matraz de fondo redondo provisto de un imán agitador y purgado con nitrógeno se añadieron 5-bromo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (1,0 equiv.), carbonato de potasio (2,0 equiv.) y DMF (0,2 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió yodoetano (1,2 equiv.) a través de una jeringa. La mezcla se calentó hasta 35 °C durante 4 horas momento en el que el LCMS indicó una conversión total. La reacción se trató repartiendo entre agua y acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo 3 veces más con acetato de etilo, los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir 5-bromo-1-etil-3-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona (67%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,32 - 1,50 (m, 3 H) 4,04 (c, $J=7,17$ Hz, 2 H) 20 7,63 (s a., 1 H) 7,78 (s a., 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 269,1/271,1, R_t = 0,72 min

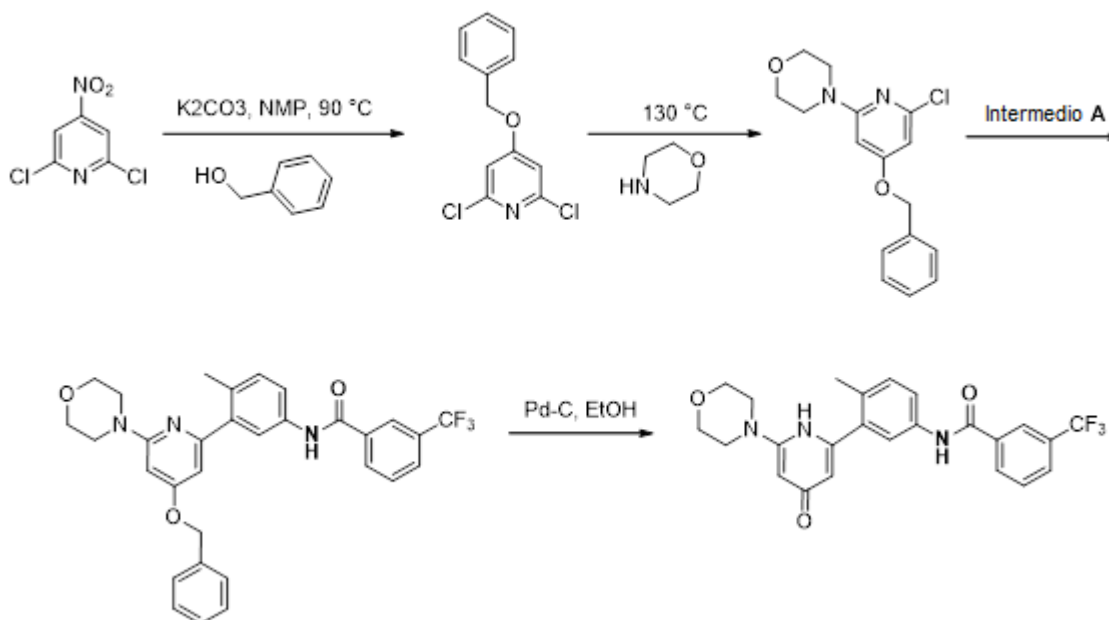
Ejemplo 196: N-(3-(4-metoxi-6-morfolinopiridin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

25 **Paso 1:** Una mezcla de 2,6-dicloro-4-nitropiridina (1,0 equiv.), carbonato de potasio (3 equiv.) y metanol (20 equiv.) se calentó hasta 70 °C durante 25 min en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se decantó de los sólidos remanentes. Después de concentrar, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. La disolución se concentró y se secó al vacío para dar 2,6-dicloro-4-metoxipiridina con un rendimiento del 88%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 177,9/179,9, R_t = 0,72 min.

Paso 2: Una mezcla de 2,6-dicloro-4-metoxipiridina (1,0 equiv.) y morfolina (20 equiv.) se calentó hasta 130 °C durante 40 min en el microondas. La mezcla de reacción se centrifugó y la porción soluble se separó de los sólidos. Se añadió agua a la porción soluble lo cual provocó la precipitación del producto. Esta mezcla se centrifugó y la porción soluble se descartó. Los sólidos remanentes se repartieron entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. La disolución se concentró y se secó al vacío para dar 4-(6-cloro-4-metoxipiridin-2-il)morfolina con un rendimiento del 43%. LCMS (m/z) (M+H) = 229,1, Rt = 0,76 min.

Paso 3: Una mezcla de 4-(6-cloro-4-metoxipiridin-2-il)morfolina (1,0 equiv.), *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,2 equiv.), carbonato de sodio (2 M, 8 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,5 equiv.) en DME (0,1 M) se calentó hasta 108 °C durante 13 min en el microondas. Después de eliminar la porción soluble de DME y concentrar, el sólido resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de magnesio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(3-(4-metoxi-6-morfolinopiridin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 34%. LCMS (m/z) (M+H) = 472,4, Rt = 0,81 min.

Ejemplo 197: *N*-(4-metil-3-(6-morfolino-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



Paso 1: Una mezcla de 2,6-dicloro-4-nitropiridina (1,0 equiv.), carbonato de potasio (2 equiv.) y alcohol bencilico (2,4 equiv.) en NMP (4 M) se calentó hasta 90 °C durante 2 h en el microondas. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. La disolución se concentró y se secó al vacío para dar 4-(benciloxi)-2,6-dicloropiridina bruta y se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 254,0/256,0, Rt = 1,05 min.

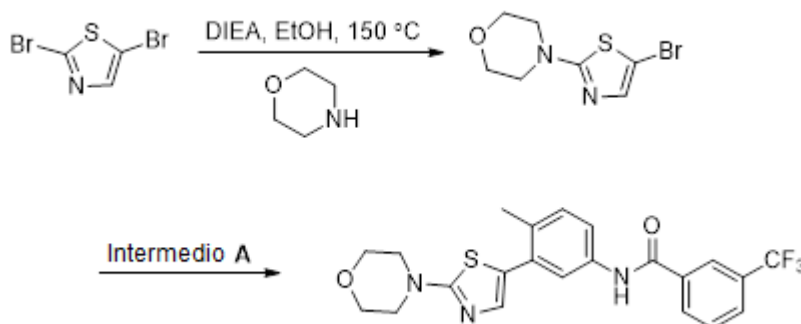
Paso 2: Una mezcla de 4-(benciloxi)-2,6-dicloropiridina (1,0 equiv.) y morfolina (1,2 equiv.) en NMP (2 M) se calentó hasta 130 °C durante 1 h en el microondas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. La disolución se concentró y se secó al vacío para dar 4-(4-(benciloxi)-6-cloropiridin-2-il)morfolina bruta y se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 305,0, Rt = 1,10 min.

Paso 3: Una mezcla de 4-(4-(benciloxi)-6-cloropiridin-2-il)morfolina (1,0 equiv.), *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,2 equiv.), carbonato de sodio (2 M, 8 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,5 equiv.) en DME (0,1 M) se calentó hasta 108 °C durante 13 min en el microondas. Después de eliminar la porción soluble de DME y concentrar, el sólido resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de magnesio. La disolución se concentró y se secó al vacío para dar *N*-(3-(4-(benciloxi)-6-morfolinopiridin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida bruta y se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 548,2, Rt = 0,99 min.

Paso 4: A *N*-(3-(4-(benciloxi)-6-morfolinopiridin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en EtOH purgada con nitrógeno se añadió Pd-C (0,2 equiv.). Esta mezcla se expuso entonces a una atmósfera de hidrógeno. Después de

agitar durante 4 h, la atmósfera de hidrógeno se reemplazó con nitrógeno y la mezcla se filtró en Celite. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(4-metil-3-(6-morfolino-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 10% en cuatro pasos. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,69 (s a., 4 H) 6,20 - 6,50 (m, 1 H) 7,30 (s a., 1 H) 7,61 - 7,85 (m, 3 H) 7,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,17 - 8,37 (m, 2 H) 10,50 (s a., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 458,1, Rt = 0,78 min.

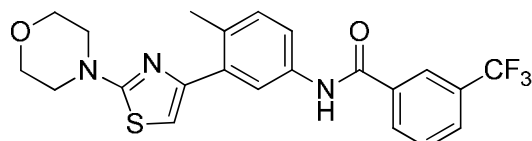
Ejemplo 198: *N*-(4-metil-3-(2-morfolinotiazol-5-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



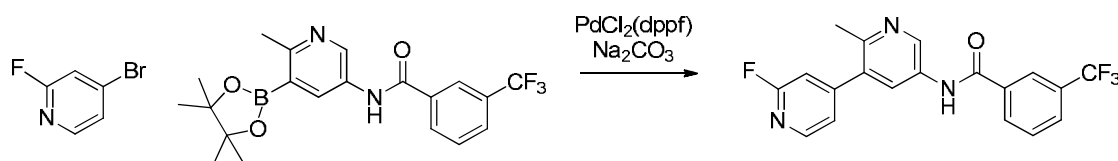
Paso 1: Una disolución de 2,5-dibromotiazol (1,0 equiv.), morfolina (1,5 equiv.) y trietilamina (4 equiv.) se calentó hasta 150 °C durante 2 h en el microondas. Después de concentrar, la mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. La disolución se concentró y se secó al vacío para dar *N*-(4-metil-3-(2-morfolinotiazol-5-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida bruta y se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (*m/z*) (M+H) = 448,2, Rt = 0,83 min.

Paso 2: Una mezcla de 4-(5-bromotiazol-2-il)morfolina (1,0 equiv.), *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,2 equiv.), carbonato de sodio (2 M, 8 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,5 equiv.) en DME (0,1 M) se calentó hasta 108 °C durante 13 min en el microondas. Después de eliminar la porción soluble de DME y concentrar, el sólido resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de magnesio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(4-metil-3-(2-morfolinotiazol-5-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 15%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 3,40 - 3,43 (m, 4 H) 3,70 - 3,74 (m, 4 H) 7,22 - 7,33 (m, 2 H) 7,63 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,72 - 7,84 (m, 2 H) 7,95 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 8,19 - 8,33 (m, 2 H) 10,45 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 448,2, Rt = 0,83 min.

Ejemplo 199: *N*-(4-metil-3-(2-morfolinotiazol-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

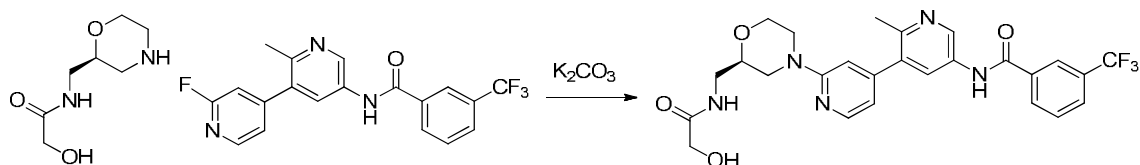
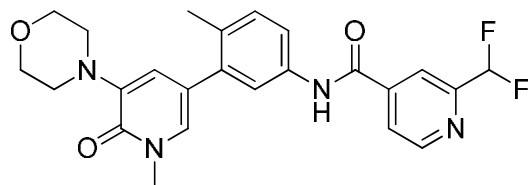


Partiendo de 2,4-dibromotiazol, se sintetizó el producto utilizando el mismo procedimiento que para *N*-(4-metil-3-(2-morfolinotiazol-5-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 3,68 - 3,77 (m, 4 H) 6,94 (s, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 1 H) 7,68 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,77 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,89 - 8,00 (m, 2 H) 8,19 - 8,34 (m, 2 H) 10,43 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 448,2, Rt = 0,85 min.

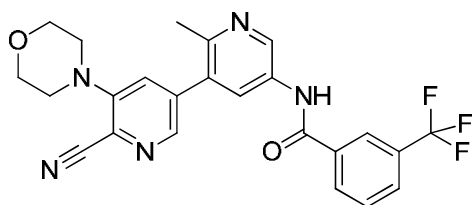


Síntesis de *N*-(2'-fluoro-2-metil-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

A una disolución de 4-bromo-2-fluoropiridina (1,0 equiv.) y *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,08 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 110 °C durante 15 min en el microondas. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto de *N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida se aisló como un sólido y se utilizó en el paso subsiguiente sin purificación. LCMS (*m/z*) (M+H) = 376,0, Rt = 0,71 min.

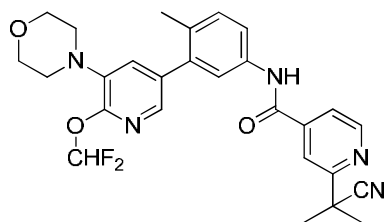
**Ejemplo 215:** 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida

¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,17 - 3,22 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,85 - 3,91 (m, 4 H) 6,67 - 6,98 (m, 1 H) 7,02 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 455,1, Rt = 0,75 min.

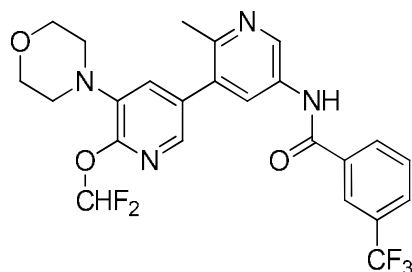
Ejemplo 222: Síntesis de *N*-(6'-ciano-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

A una disolución de 5'-amino-2'-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-6-carbonitrilo (1,0 equiv.) y *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,2 equiv.) en DME (0,1 M) y carbonato de sodio 2 M (3 equiv.) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 10 min en el microondas. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(6'-ciano-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 23%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,62 (s, 3 H) 3,36 - 3,43 (m, 4 H) 3,87 - 3,98 (m, 4 H) 7,75 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,80 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,38 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,20 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 468,1, Rt = 0,74 min.

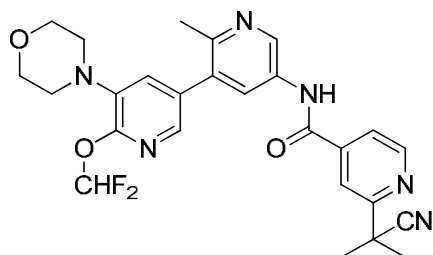
Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 222 utilizando los bromuros y ésteres borónicos correspondientes.

Ejemplo 223: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(6-(difluorometoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

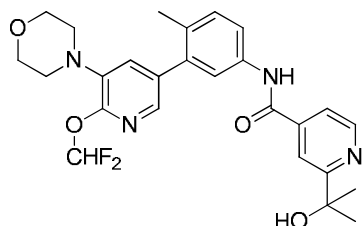
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,12 - 2,27 (m, 3 H) 2,99 - 3,15 (m, 3 H) 3,63 - 3,84 (m, 3 H) 7,29 - 7,34 (m, 1 H) 7,36 - 7,39 (m, 1 H) 7,61 - 7,64 (m, 1 H) 7,68 - 7,72 (m, 1 H) 7,78 - 7,81 (m, 1 H) 7,82 - 7,86 (m, 1 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,69 - 8,87 (m, 1 H) 10,47 - 10,60 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 508,3, Rt = 1,08 min.

Ejemplo 224: N-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

10 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,97 - 3,11 (m, 4 H) 3,69 - 3,72 (m, 4 H) 7,43 - 7,49 (m, 1 H) 7,69 - 7,81 (m, 2 H) 7,83 - 7,87 (m, 1 H) 7,89 - 7,99 (m, 1 H) 8,10 - 8,17 (m, 1 H) 8,21 - 8,30 (m, 2 H) 8,87 - 8,95 (m, 1 H) 10,73 - 10,86 (m, 1 H) LCMS (m/z) (M+H) = 509,2, Rt = 0,86 min.

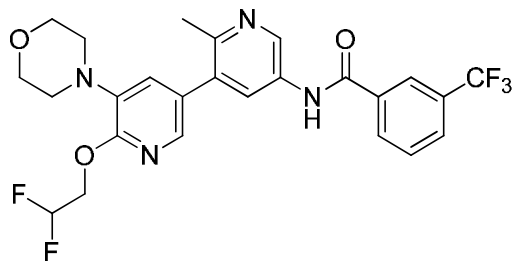
Ejemplo 225: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

20 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,12 - 2,27 (m, 3 H) 2,99 - 3,15 (m, 3 H) 3,63 - 3,84 (m, 3 H) 7,29 - 7,34 (m, 1 H) 7,36 - 7,39 (m, 1 H) 7,61 - 7,64 (m, 1 H) 7,68 - 7,72 (m, 1 H) 7,78 - 7,81 (m, 1 H) 7,82 - 7,86 (m, 1 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,69 - 8,87 (m, 1 H) 10,47 - 10,60 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 508,3, Rt = 1,04 min.

Ejemplo 226: N-(3-(6-(difluorometoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida

LCMS (m/z) (M+H) = 499,2, Rt = 0,79 min.

Ejemplo 227: *N*-(6'-(2,2-difluoroetoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



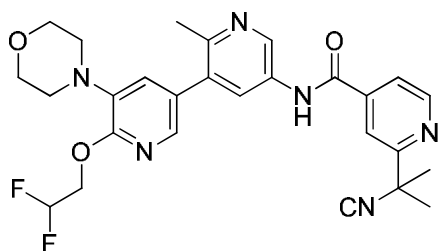
5

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,05 - 3,20 (m, 4 H) 3,76 - 3,96 (m, 4 H) 4,67 (td, $J=14,18, 3,72$ Hz, 2 H) 6,02 - 6,59 (m, 1 H) 7,36 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,84 (m, 1 H) 7,97 (d, $J=7,83$ Hz, 2 H) 8,23 - 8,38 (m, 2 H) 8,47 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,37 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H).

LCMS (m/z) (M+H) = 523,1, Rt = 0,82 min.

10

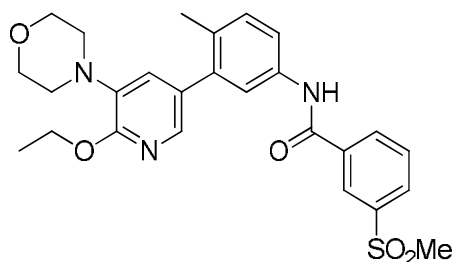
Ejemplo 228: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-(2,2-difluoroetoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



15

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,67 (s, 3 H) 2,98 - 3,24 (m, 4 H) 3,71 - 4,16 (m, 4 H) 4,67 (td, $J=14,18, 3,72$ Hz, 2 H) 6,03 - 6,57 (m, 1 H) 7,36 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,80 - 7,92 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,30 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 523,2, Rt = 0,72 min.

Ejemplo 229: Síntesis de *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonil)benzamida



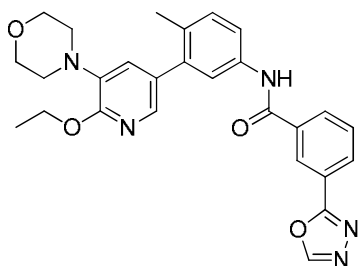
20

A una disolución de 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenilina (1,0 equiv) y ácido 3-(metilsulfonil)benzoico (1,1 equiv.) en DMA (0,1 M) a 25 °C se añadieron HOAT (1,3 equiv.), *i*-Pr₂NEt (3 equiv.) y EDC (1,3 equiv.), y la mezcla se agitó durante 20 h a 25 °C. La mezcla se desactivó con una pequeña cantidad de agua, se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 63%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,35 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 3,05 (s a., 4 H) 3,27 (s, 3 H) 3,66 - 3,82 (m, 4 H) 4,38 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,12 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 7,81 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,27 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 496,1, Rt = 0,88 min.

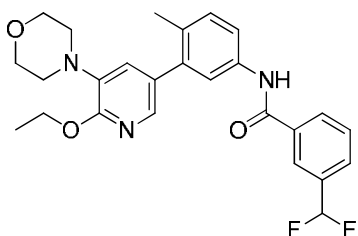
25

30

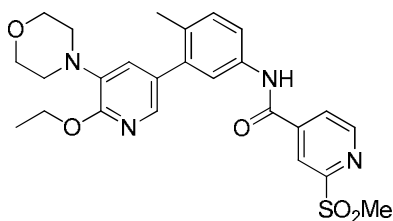
Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 229 utilizando las aminas y ácidos correspondientes:

Ejemplo 230: *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida

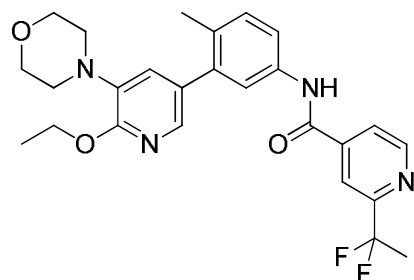
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, $J=6,85$ Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,99 - 3,12 (m, 4 H) 3,63 - 3,80 (m, 4 H) 4,38 (c, $J=6,78$ Hz, 2 H) 7,13 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,70 - 7,81 (m, 3 H) 8,21 (t, $J=7,43$ Hz, 2 H) 8,59 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 486,1, Rt = 0,89 min.

Ejemplo 231: 3-(difluorometil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)benzamida

10 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 3,05 (s a., 4 H) 3,69 - 3,79 (m, 4 H) 4,38 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 6,97 - 7,25 (m, 2 H) 7,27 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,60 - 7,73 (m, 4 H) 7,75 - 7,81 (m, 1 H) 8,09 - 8,16 (m, 2 H) 10,36 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 468,1, Rt = 1,02 min.

Ejemplo 232: *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

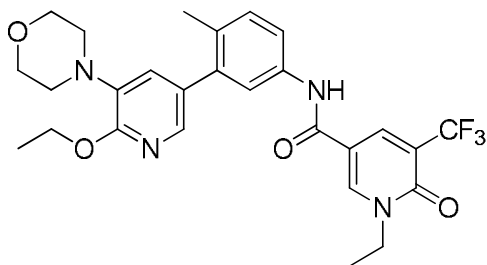
15 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,05 (s a., 4 H) 3,33 (s, 3 H) 3,67 - 3,79 (m, 4 H) 4,38 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,12 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 8,17 - 8,24 (m, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,98 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,75 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 497,1, Rt = 0,87 min.

Ejemplo 233: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,35 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,03 (t, $J=19,17$ Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 3,05 (s a., 4 H) 3,64 - 3,80 (m, 4 H) 4,38 (c, $J=6,91$ Hz, 2 H) 7,12 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 8,01 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,86 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 483,1, R_t = 1,00 min.

5

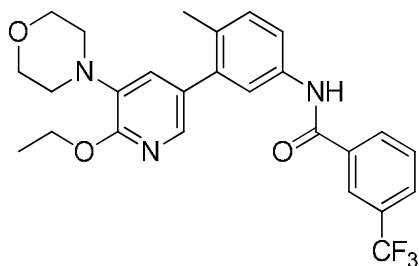
Ejemplo 234: *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-1-etil-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



10 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,29 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,35 (t, $J=6,85$ Hz, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 3,04 (s a., 4 H) 3,72 (d, $J=3,91$ Hz, 4 H) 4,06 (c, $J=6,91$ Hz, 2 H) 4,38 (c, $J=6,91$ Hz, 2 H) 7,11 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,27 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,63 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,45 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,12 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 531,1, R_t = 0,99 min.

15

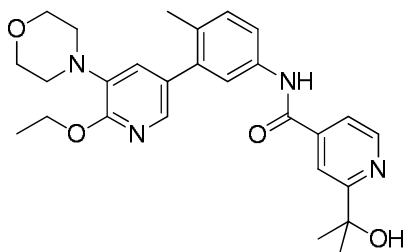
Ejemplo 235: 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida



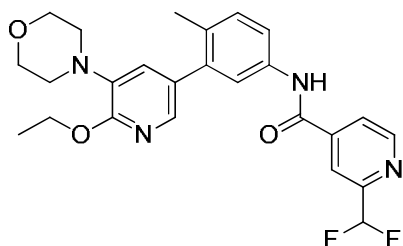
20 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,35 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,07 (d, $J=3,91$ Hz, 4 H) 3,68 - 3,77 (m, 4 H) 4,39 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,18 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,45 (dd, $J=15,85$, 8,02 Hz, 2 H) 7,58 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 7,78 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,85 - 7,92 (m, 2 H) 8,05 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 10,45 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 486,1, R_t = 1,13 min.

25

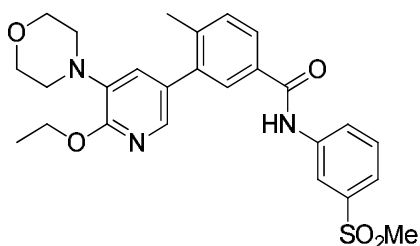
Ejemplo 236: 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-*N*-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-metilbenzamida



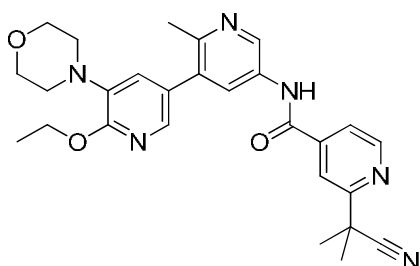
30 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,35 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,41 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,06 (s a., 4 H) 3,69 - 3,77 (m, 4 H) 4,39 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,13 - 7,20 (m, 2 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,44 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,78 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,84 - 7,90 (m, 2 H) 10,11 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 476,2, R_t = 0,91 min.

Ejemplo 237: 2-(difluorometil)-N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

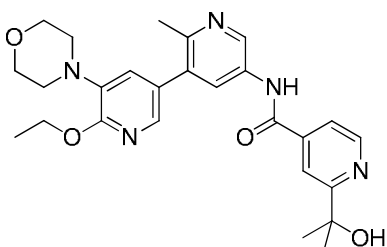
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 3,05 (s a., 4 H) 3,68 - 3,79 (m, 4 H) 4,38 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 6,88 - 7,22 (m, 2 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,75 (m, 2 H) 8,04 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,88 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 469,1, Rt = 0,95 min.

Ejemplo 238: 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metil-N-(3-(metilsulfonil)fenil)benzamida

10 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,06 (s a., 4 H) 3,19 (s, 3 H) 3,69 - 3,78 (m, 4 H) 4,39 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,19 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,47 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,58 - 7,66 (m, 2 H) 7,78 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,87 - 7,93 (m, 2 H) 8,12 (dt, $J=5,97, 2,69$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 496,1, Rt = 0,90 min.

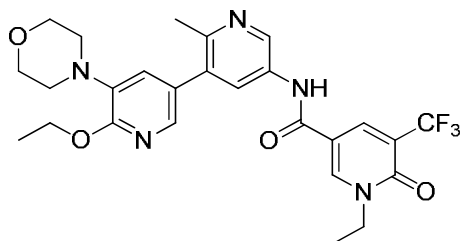
Ejemplo 239: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

20 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,49 (s, 3 H) 2,99 - 3,12 (m, 4 H) 3,66 - 3,78 (m, 4 H) 4,39 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,23 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,80 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,83 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 10,90 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 487,1, Rt = 0,70 min.

Ejemplo 240: N-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-hidroxipropan-2-il)isonicotinamida

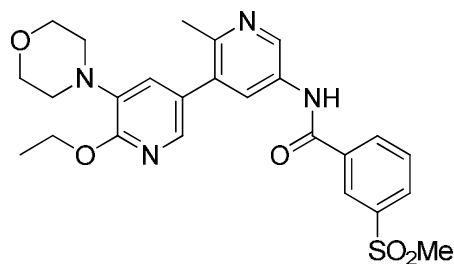
^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,36 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,48 (s, 6 H) 2,53 (s, 3 H) 3,07 (s a., 4 H) 3,63 - 3,82 (m, 4 H) 4,40 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,26 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J=5,09$, 1,17 Hz, 1 H) 7,83 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,72 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 11,00 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 478,1, Rt = 0,55 min.

5 **Ejemplo 241:** *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-1-etil-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



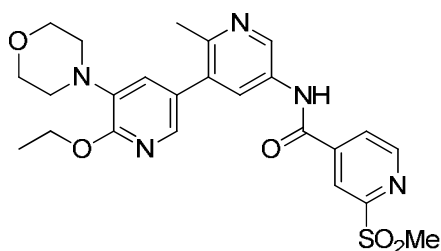
10 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,29 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,35 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,06 (s a., 4 H) 3,65 - 3,80 (m, 4 H) 4,08 (c, $J=7,17$ Hz, 2 H) 4,39 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,22 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,48 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,78 - 8,91 (m, 2 H) 10,47 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 532,2, Rt = 0,72 min.

Ejemplo 242: *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(metilsulfonyl)benzamida

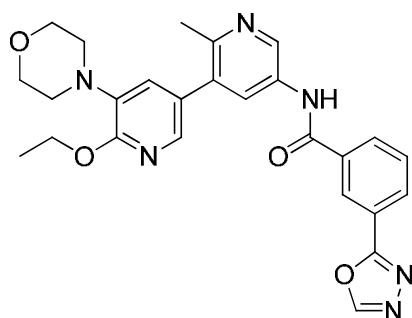


15 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,36 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 3,07 (s a., 4 H) 3,29 (s, 3 H) 3,63 - 3,81 (m, 4 H) 4,40 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,25 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,82 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,86 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,18 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,31 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 9,01 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 10,95 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 497,1, Rt = 0,64 min.

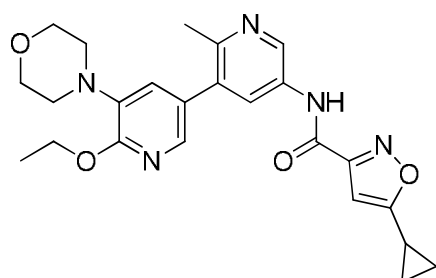
20 **Ejemplo 243:** *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(metilsulfonyl)isonicotinamida



25 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,36 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,48 (s a., 3 H) 3,00 - 3,11 (m, 4 H) 3,35 (s, 3 H) 3,68 - 3,78 (m, 4 H) 4,40 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,23 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,20 - 8,26 (m, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,03 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 11,12 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 498,1, Rt = 0,60 min.

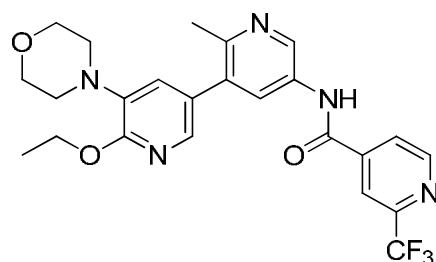
Ejemplo 244: *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida

5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 3,07 (s a., 4 H) 3,68 - 3,79 (m, 4 H) 4,40 (c, $J=6,91$ Hz, 2 H) 7,26 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 2 H) 8,21 - 8,30 (m, 3 H) 8,65 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 9,43 (s, 1 H) 10,93 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 487,1, R_t = 0,65 min.

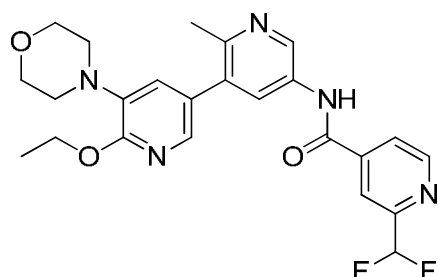
Ejemplo 245: 5-ciclopropil-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isoxazol-3-carboxamida

10 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 0,91 (dd, $J=4,89$, 2,15 Hz, 2 H) 1,07 (dd, $J=8,41$, 2,54 Hz, 2 H) 1,30 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,12 - 2,22 (m, 1 H) 2,41 (s a., 3 H) 3,01 (s a., 4 H) 3,63 - 3,74 (m, 4 H) 4,34 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 6,59 (s, 1 H) 7,16 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,73 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,10 (s a., 1 H) 8,87 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 10,93 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 450,1, R_t = 0,73 min.

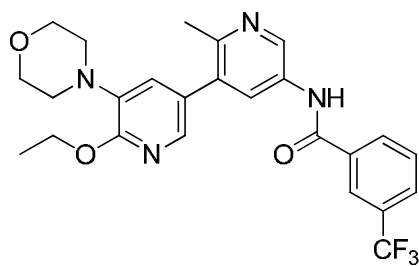
15

Ejemplo 246: *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

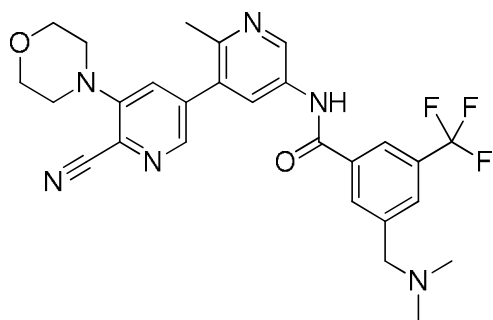
20 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,35 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,46 (s a., 3 H) 3,01 - 3,13 (m, 4 H) 3,51 - 3,83 (m, 4 H) 4,39 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,21 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,20 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,89 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,01 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 10,94 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 488,1, R_t = 0,74 min.

Ejemplo 247: 2-(difluorometil)-N-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

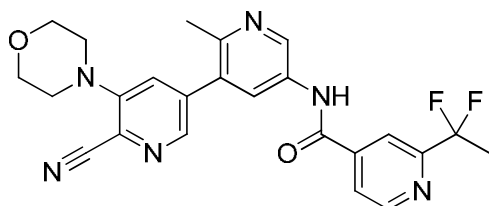
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 1,36 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 3,06 (s a., 4 H) 3,62 - 3,80 (m, 4 H) 4,40 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 6,90 - 7,28 (m, 2 H) 7,81 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,07 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,14 - 8,27 (m, 2 H) 8,93 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,95 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 10,99 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 470,1, Rt = 0,67 min.

Ejemplo 248: N-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

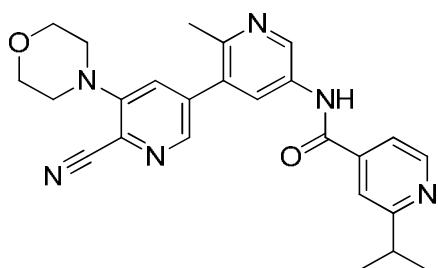
10 ^1H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 1,36 (t, $J=6,85$ Hz, 3 H) 2,50 (s a., 3 H) 3,07 (s a., 4 H) 3,62 - 3,81 (m, 4 H) 4,40 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,24 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,77 - 7,87 (m, 2 H) 8,01 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,28 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,99 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 487,2, Rt = 0,81 min.

Ejemplo 249: N-(6'-ciano-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)benzamida

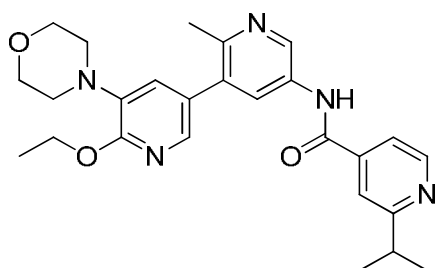
20 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 2,95 (s, 6 H) 3,35 - 3,40 (m, 4 H) 3,88 - 3,96 (m, 4 H) 4,54 (s, 2 H) 7,73 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,30 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,35 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,02 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 525,1, Rt = 0,60 min.

Ejemplo 250: *N*-(6'-ciano-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida

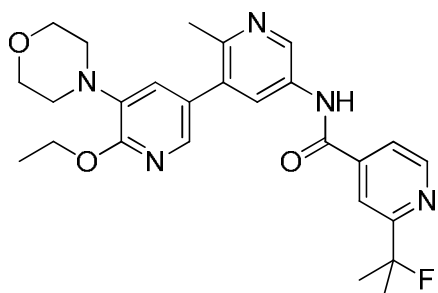
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,09 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 3,28 - 3,41 (m, 4 H) 3,89 - 4,01 (m, 4 H) 7,33 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,30 - 8,36 (m, 2 H) 8,69 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,88 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 468,1, R_t = 0,74 min.

Ejemplo 251: *N*-(6'-ciano-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,43 (d, $J=7,04$ Hz, 6 H) 2,61 (s, 3 H) 3,25 - 3,30 (m, 1 H) 3,35 - 3,41 (m, 4 H) 3,88 - 3,96 (m, 4 H) 7,74 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,97 (dd, $J=5,48$, 1,57 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,36 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,78 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 9,13 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 443,2, R_t = 0,55 min.

Ejemplo 252: *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida

20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{dmsO}\rangle$) δ ppm 1,29 (d, $J=7,04$ Hz, 6 H) 1,36 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 3,07 (s a., 4 H) 3,16 (dt, $J=13,69$, 6,85 Hz, 1 H) 3,66 - 3,79 (m, 4 H) 4,40 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,26 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J=5,28$, 1,37 Hz, 1 H) 7,80 - 7,88 (m, 2 H) 8,29 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,75 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 9,05 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 11,00 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 462,1, R_t = 0,58 min.

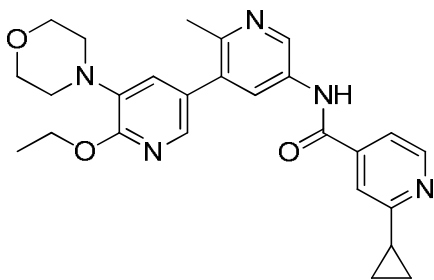
Ejemplo 253: *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida

25 **Paso 1:** A una disolución de 4-(5-bromo-2-etoxipiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,7 equiv.) en DME (0,3 M) y carbonato de sodio (disolución acuosa 2M, 3,0 equiv.) se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,02 equiv.), y la disolución se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla enfriada

se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La mezcla se adsorbió sobre Celite y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-70% de acetato de etilo en heptanos). Las fracciones puras se concentraron para dar 6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina como un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 78%. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,47 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 3,08 - 3,19 (m, 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,64 (s a., 2 H) 3,84 - 3,96 (m, 4 H) 4,48 (c, *J*=7,04 Hz, 2 H) 6,86 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,01 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,73 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,03 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 315,1, Rt = 0,50 min.

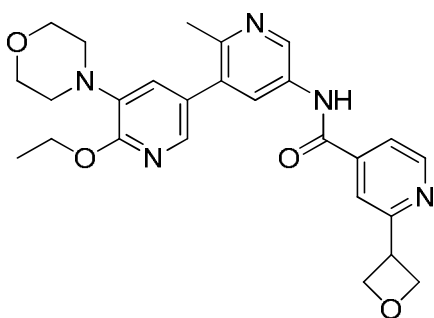
Paso 2: A una disolución de ácido 2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotínico (1,3 equiv.), 6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina (1,0 equiv.) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (2,5 equiv.) en DCM (0,12 M) se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfinano (1,3 equiv.), y la mezcla se agitó a ta durante el fin de semana. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato de sodio sat., la fase orgánica se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-8% de metanol en acetato de etilo) para dar *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,48 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,71 - 1,77 (m, 6 H) 2,51 (s, 3 H) 3,09 - 3,21 (m, 4 H) 3,85 - 3,96 (m, 4 H) 4,49 (c, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,05 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,69 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,13 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,64 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,73 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,3, Rt = 0,68 min.

Ejemplo 254: 2-ciclopropil-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



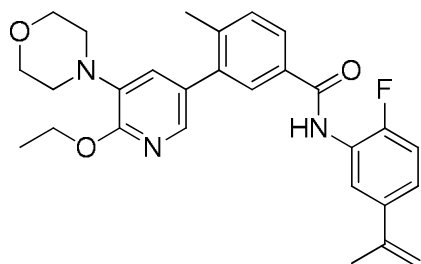
¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,10 - 1,19 (m, 2 H) 1,23 (dt, *J*=7,92, 3,08 Hz, 2 H) 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,23 - 2,34 (m, 1 H) 2,70 (s, 3 H) 3,07 - 3,19 (m, 4 H) 3,82 - 3,91 (m, 4 H) 4,50 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J*=5,48, 1,57 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=1,96 Hz, 2 H) 8,46 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,65 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,35 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 460,1, Rt = 0,57 min.

Ejemplo 255: *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(oxetan-3-il)isonicotinamida



¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,71 (s, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 4 H) 3,82 - 3,89 (m, 4 H) 4,50 (c, *J*=7,04 Hz, 2 H) 4,53 - 4,62 (m, 1 H) 4,97 (t, *J*=6,26 Hz, 2 H) 5,11 (dd, *J*=8,61, 5,87 Hz, 2 H) 7,31 (d, *J*=1,96 Hz, 2 H) 7,82 - 7,89 (m, 3 H) 7,95 (s, 1 H) 8,48 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,83 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,38 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 476,3, Rt = 0,59 min.

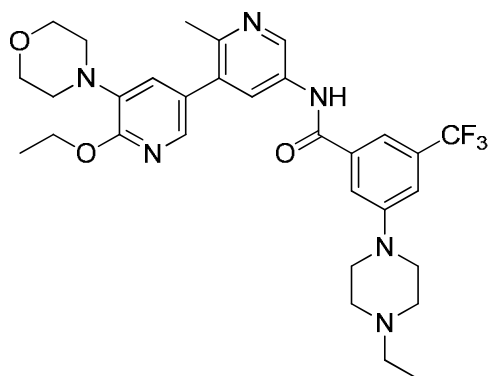
Ejemplo 256: 3-(6'-etoxi-5'-morfolinopiridin-3-il)-*N*-(2-fluoro-5-(prop-1-en-2-il)fenil)-4-metilbenzamida



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 3,13 - 3,19 (m, 4 H) 3,82 - 3,90 (m, 4 H) 4,47 (d, $J=7,04$ Hz, 2 H) 5,08 - 5,12 (m, 1 H) 5,34 - 5,39 (m, 1 H) 7,11 - 7,20 (m, 1 H) 7,24 - 7,29 (m, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 1 H) 7,43 - 7,49 (m, 1 H) 7,75 - 7,80 (m, 1 H) 7,80 - 7,91 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 476,3, R_t = 1,12 min.

5

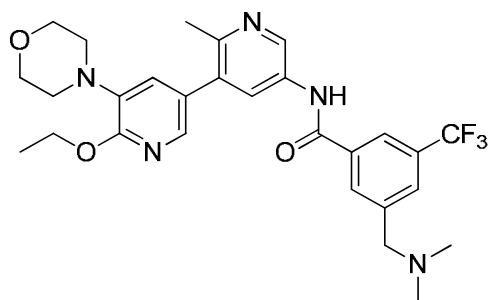
Ejemplo 257: *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida



10

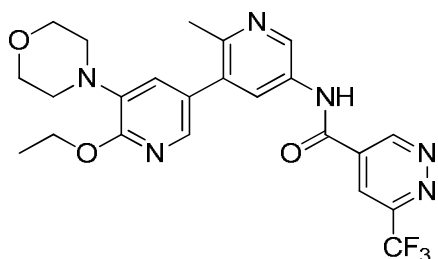
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,43 (dt, $J=16,04, 7,24$ Hz, 6 H) 2,67 (s, 3 H) 3,12 - 3,19 (m, 4 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,72 (s a., 1 H) 3,82 - 3,90 (m, 4 H) 4,10 (s a., 1 H) 4,50 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,30 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H) 7,89 (s, 1 H) 8,44 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,29 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 599,4, R_t = 0,67 min.

Ejemplo 258: 3-((dimetilamino)metil)-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-5-(trifluorometil)benzamida

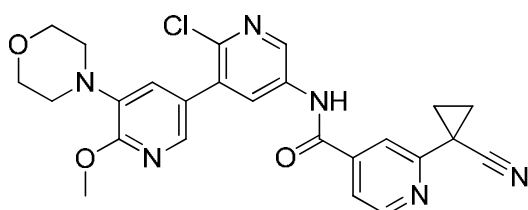


15

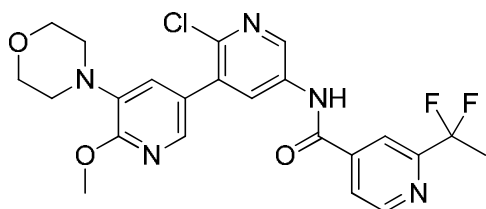
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,46 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 2,93 (s, 6 H) 3,11 - 3,23 (m, 4 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 4,47 - 4,56 (m, 4 H) 7,30 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,45 - 8,50 (m, 2 H) 8,51 (s, 1 H) 9,32 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 544,3, R_t = 0,62 min.

Ejemplo 259: *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

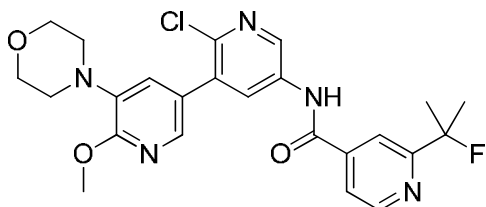
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,08 - 3,21 (m, 4 H) 3,80 - 3,95 (m, 4 H) 4,50 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,29 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,83 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,63 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,17 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,92 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 489,2, R_t = 0,69 min.

Ejemplo 260: *N*-(2-cloro-6'-metoxi-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(1-cianociclopropil)isonicotinamida

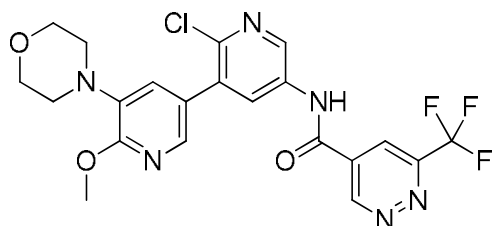
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,78 - 1,93 (m, 4 H) 3,13 - 3,25 (m, 4 H) 3,82 - 3,95 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 7,43 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,77 (dd, $J=5,09$, 1,17 Hz, 1 H) 7,94 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,32 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 8,69 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,80 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 491,1, R_t = 0,86 min.

Ejemplo 261: *N*-(2-cloro-6'-metoxi-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida

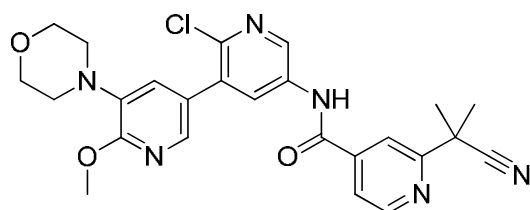
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,05 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 3,11 - 3,25 (m, 4 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 7,42 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,93 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,32 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,81 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,85 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 490,1, R_t = 0,89 min.

Ejemplo 262: *N*-(2-cloro-6'-metoxi-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida

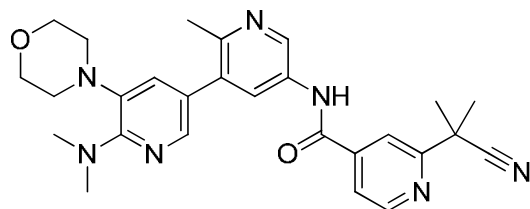
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,68 - 1,83 (m, 6 H) 3,10 - 3,22 (m, 4 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 7,43 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 7,93 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,32 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 8,75 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,80 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 486,1, R_t = 0,88 min.

Ejemplo 263: *N*-(2-cloro-6'-metoxi-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

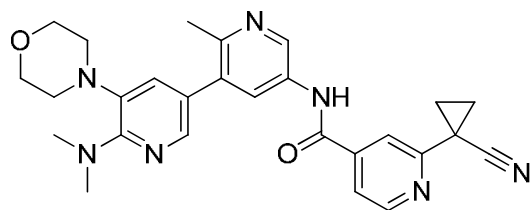
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 3,11 - 3,20 (m, 4 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 7,41 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,64 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,82 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 9,92 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 495,1, R_t = 0,84 min.

Ejemplo 264: *N*-(2-cloro-6'-metoxi-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida

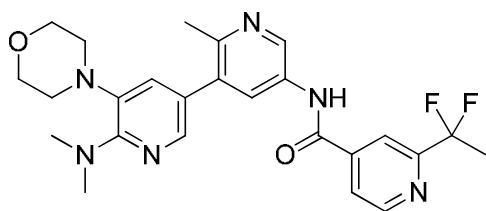
10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,84 (s, 6 H) 3,11 - 3,21 (m, 4 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 7,40 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,87 (dd, $J=4,89, 1,37$ Hz, 1 H) 7,92 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,32 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 8,77 - 8,84 (m, 2 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 493,1, R_t = 0,86 min.

Ejemplo 265: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

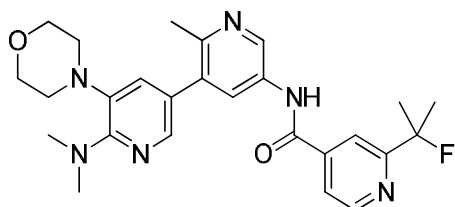
20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,83 (s, 6 H) 2,65 (s, 3 H) 3,02 - 3,12 (m, 4 H) 3,33 (s, 6 H) 3,87 - 3,96 (m, 4 H) 7,65 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,85 - 7,92 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 8,47 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,13 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 486,2, R_t = 0,54 min.

Ejemplo 266: 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

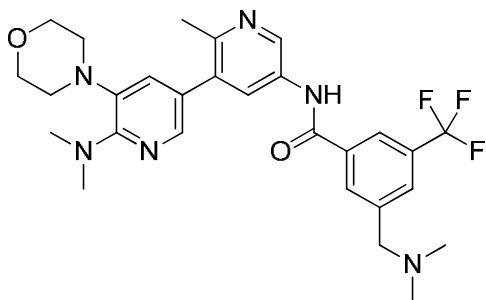
25 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,77 - 1,92 (m, 4 H) 2,65 (s, 3 H) 3,02 - 3,11 (m, 4 H) 3,33 (s, 6 H) 3,86 - 3,96 (m, 4 H) 7,65 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,77 (dd, $J=5,09, 1,57$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,48 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,69 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 9,15 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 484,2, R_t = 0,54 min.

Ejemplo 267: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

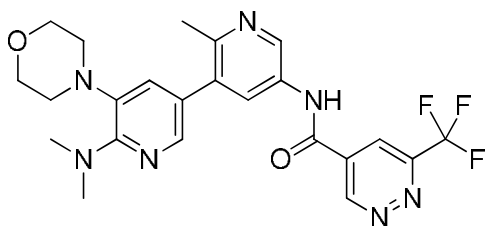
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,05 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,02 - 3,11 (m, 4 H) 3,34 (s, 6 H) 3,87 - 3,96 (m, 4 H) 7,66 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,50 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,86 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,17 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 483,2, Rt = 0,55 min.

Ejemplo 268: N-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,69 - 1,83 (m, 6 H) 2,65 (s, 3 H) 3,03 - 3,13 (m, 4 H) 3,32 (s, 6 H) 3,88 - 3,98 (m, 4 H) 7,63 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,83 (dd, $J=5,09, 1,96$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,47 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,14 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 479,3, Rt = 0,55 min.

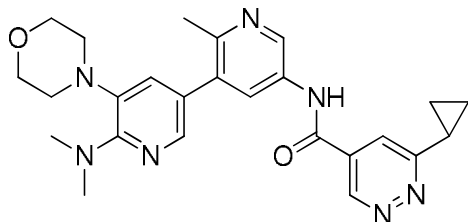
Ejemplo 269: N-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)benzamida

20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 2,94 (s, 6 H) 3,05 - 3,12 (m, 4 H) 3,31 (s, 6 H) 3,88 - 3,96 (m, 4 H) 4,54 (s, 2 H) 7,61 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,44 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J=9,39$ Hz, 2 H) 9,14 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 543,3, Rt = 0,49 min.

Ejemplo 270: N-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

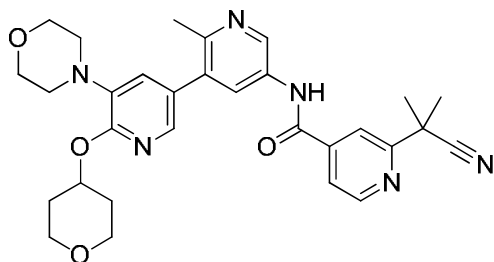
^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,61 (s, 3 H) 3,05 - 3,13 (m, 4 H) 3,33 (s, 6 H) 3,88 - 3,97 (m, 4 H) 7,64 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,38 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,63 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,99 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,92 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 488,1, Rt = 0,52 min.

5 **Ejemplo 271:** 6-ciclopropil-N-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida



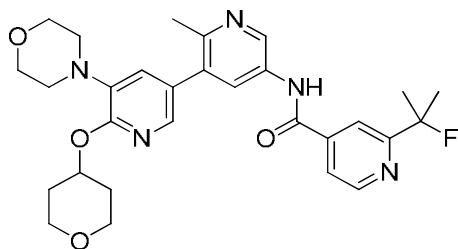
10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,18 - 1,37 (m, 4 H) 2,36 - 2,46 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 3,03 - 3,13 (m, 4 H) 3,33 (s a., 6 H) 3,85 - 3,98 (m, 4 H) 7,64 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,42 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,05 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,42 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 460,2, Rt = 0,47 min.

Ejemplo 272: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

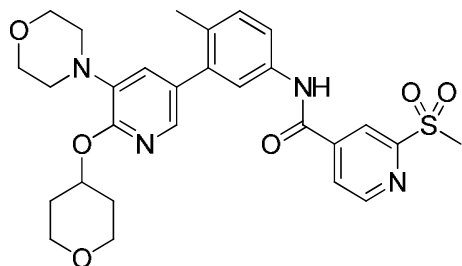


15 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,81 - 1,93 (m, 8 H) 2,08 - 2,23 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,16 - 3,25 (m, 4 H) 3,69 (ddd, $J=11,54, 8,22, 3,33$ Hz, 2 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,04 (m, 2 H) 5,46 (tt, $J=7,92, 3,81$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,84 - 7,93 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,47 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,84 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 543,3, Rt = 0,68 min.

20 **Ejemplo 273:** 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

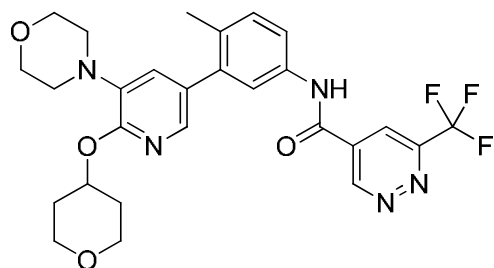


25 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,67 - 1,80 (m, 6 H) 1,86 (dtd, $J=12,72, 8,31, 8,31, 3,91$ Hz, 2 H) 2,09 - 2,23 (m, 2 H) 2,72 (s, 3 H) 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,69 (ddd, $J=11,64, 8,31, 3,13$ Hz, 2 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 5,46 (dt, $J=7,83, 3,91$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J=5,09, 1,57$ Hz, 1 H) 7,88 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,50 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,38 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 536,3, Rt = 0,69 min.

Ejemplo 274: *N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)fenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

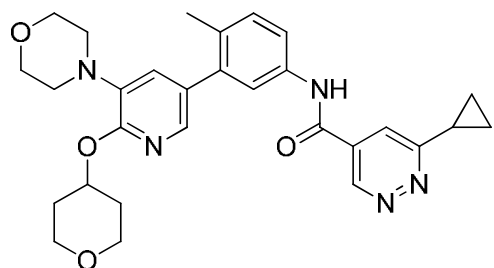
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,77 - 1,94 (m, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 3,16 - 3,23 (m, 4 H) 3,31 (s, 3 H) 3,69 (ddd, $J=11,64, 8,31, 3,13$ Hz, 2 H) 3,82 - 3,94 (m, 4 H) 3,94 - 4,07 (m, 2 H) 5,41 (tt, $J=7,97, 3,96$ Hz, 1 H) 7,27 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,60 - 7,69 (m, 2 H) 7,76 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,17 (dd, $J=5,09, 1,57$ Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,94 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 553,2, R_t = 0,83 min.

10 **Ejemplo 275:** *N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida



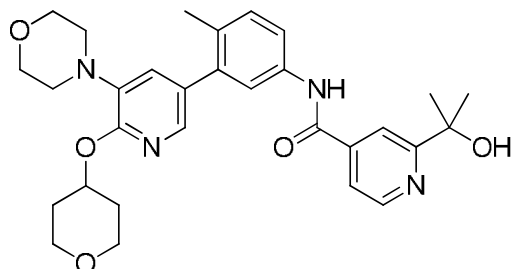
15 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,86 (dtd, $J=12,67, 8,34, 8,34, 3,91$ Hz, 2 H) 2,07 - 2,22 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 3,14 - 3,25 (m, 4 H) 3,68 (ddd, $J=11,44, 8,31, 3,33$ Hz, 2 H) 3,82 - 3,94 (m, 4 H) 3,95 - 4,06 (m, 2 H) 5,41 (dt, $J=7,92, 4,06$ Hz, 1 H) 7,27 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 7,76 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,59 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,88 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 544,3, R_t = 0,93 min.

20 **Ejemplo 276:** 6-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida



25 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,18 - 1,39 (m, 4 H) 1,85 (dtd, $J=12,81, 8,46, 8,46, 3,91$ Hz, 2 H) 2,06 - 2,19 (m, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 2,35 - 2,50 (m, 1 H) 3,14 - 3,22 (m, 4 H) 3,68 (ddd, $J=11,44, 8,31, 3,33$ Hz, 2 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 3,93 - 4,04 (m, 2 H) 5,40 (tt, $J=7,92, 3,81$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,57 - 7,69 (m, 2 H) 7,74 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,44 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 516,2, R_t = 0,84 min.

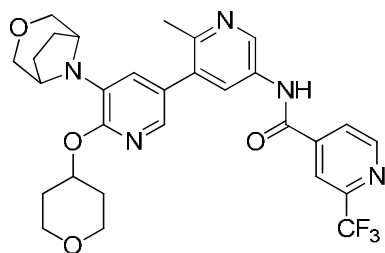
Ejemplo 277: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)fenil)isonicotinamida



5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,69 (s, 6 H) 1,85 (dtd, $J=12,77$, 8,39, 8,39, 3,72 Hz, 2 H) 2,07 - 2,21 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 3,09 - 3,21 (m, 4 H) 3,69 (ddd, $J=11,64$, 8,31, 3,13 Hz, 2 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 5,41 (tt, $J=7,92$, 3,81 Hz, 1 H) 7,23 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,67 (dd, $J=8,22$, 2,35 Hz, 1 H) 7,74 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,10 (dd, $J=5,48$, 1,56 Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,77 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 533,3, R_t = 0,73 min.

10

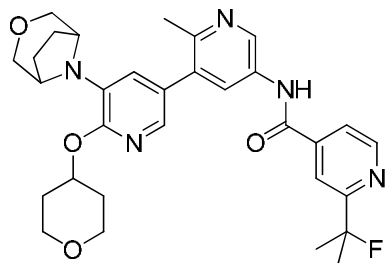
Ejemplo 278: N-(5'-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-metil-6'-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



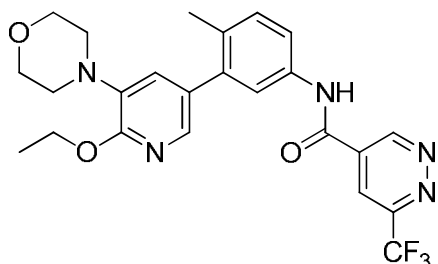
15 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,79 - 1,92 (m, 2 H) 1,95 - 2,10 (m, 4 H) 2,10 - 2,20 (m, 2 H) 2,68 (s, 3 H) 3,59 - 3,72 (m, 4 H) 3,89 - 4,01 (m, 4 H) 4,21 (s a., 2 H) 5,43 (dt, $J=7,83$, 3,91 Hz, 1 H) 7,24 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,73 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,18 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,40 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,97 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,27 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 570,2, R_t = 0,75 min.

20

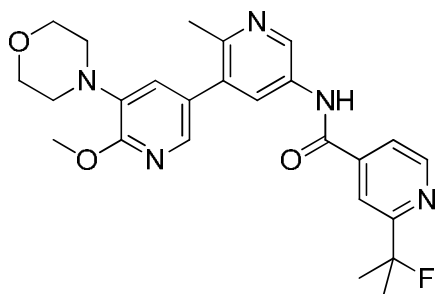
Ejemplo 279: N-(5'-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-metil-6'-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida



25 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 1,84 (dtd, $J=12,67$, 8,34, 8,34, 3,91 Hz, 2 H) 1,95 - 2,10 (m, 4 H) 2,10 - 2,21 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,60 - 3,74 (m, 4 H) 3,88 - 4,03 (m, 4 H) 4,22 (s a., 2 H) 5,43 (dt, $J=7,83$, 3,91 Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,75 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,84 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,49 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,38 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 562,2, R_t = 0,74 min.

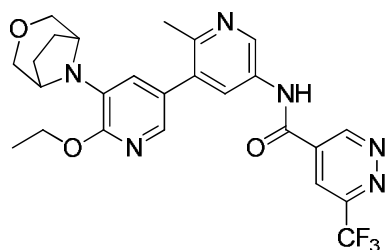
Ejemplo 280: *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,46 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,14 - 3,21 (m, 4 H) 3,83 - 3,91 (m, 4 H) 4,47 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,26 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,63 - 7,71 (m, 2 H) 7,75 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,58 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,87 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 488,1, R_t = 0,94 min.

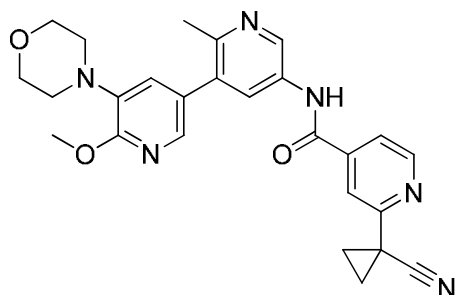
Ejemplo 281: *N*-(6'-metoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 2,71 (s, 3 H) 3,09 - 3,19 (m, 4 H) 3,83 - 3,90 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 7,32 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,84 (dd, $J=5,09, 1,57$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,50 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,40 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 466,3, R_t = 0,64 min.

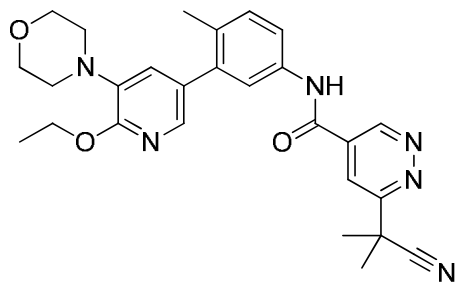
15 **Ejemplo 282:** *N*-(5'-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6'-etoxi-2-metil-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida



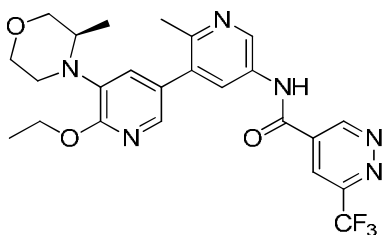
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,96 - 2,13 (m, 4 H) 2,69 (s, 3 H) 3,61 (d, $J=10,17$ Hz, 2 H) 3,91 (d, $J=10,56$ Hz, 2 H) 4,22 (s a., 2 H) 4,48 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,22 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,73 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,63 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,29 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,92 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 515,1, R_t = 0,72 min.

Ejemplo 283: 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(6'-metoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

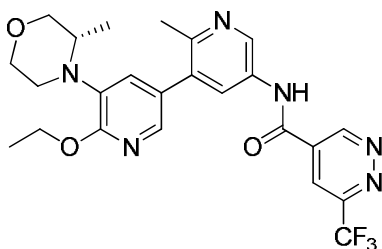
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,85 (dt, $J=12,52$, 2,93 Hz, 4 H) 2,69 (s, 3 H) 3,11 - 3,19 (m, 4 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 4,05 (s, 3 H) 7,32 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,78 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,44 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,70 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,33 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 471,3, R_t = 0,65 min.

Ejemplo 284: 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida

10 ^1H RMN (500 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,49 (t, $J=6,94$ Hz, 3 H) 1,94 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,18 - 3,25 (m, 4 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 4,51 (d, $J=7,25$ Hz, 2 H) 7,33 (s, 2 H) 7,67 (s, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,38 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 9,64 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 487,2, R_t = 0,88 min.

Ejemplo 285: (*R*)-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-(3-metilmorfolino)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

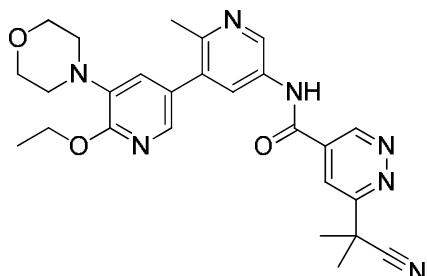
20 ^1H RMN (500 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,01 (d, $J=6,31$ Hz, 3 H) 1,42 - 1,51 (m, 3 H) 2,69 (s, 3 H) 2,84 - 2,95 (m, 1 H) 3,37 - 3,63 (m, 2 H) 3,78 - 3,96 (m, 4 H) 4,40 - 4,61 (m, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,90 - 7,97 (m, 1 H) 8,36 - 8,43 (m, 1 H) 8,63 - 8,68 (m, 1 H) 9,23 - 9,29 (m, 1 H) 9,91 - 9,98 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 503,1, R_t = 0,69 min.

Ejemplo 286: (*S*)-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-(3-metilmorfolino)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 0,98 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 2,88 (ddd, *J*=11,93, 6,06, 3,13 Hz, 1 H) 3,34 - 3,39 (m, 1 H) 3,54 (dd, *J*=11,15, 5,28 Hz, 1 H) 3,75 - 3,95 (m, 4 H) 4,41 - 4,60 (m, 2 H) 7,40 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,91 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,63 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,92 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 503,1, Rt = 0,69 min.

5

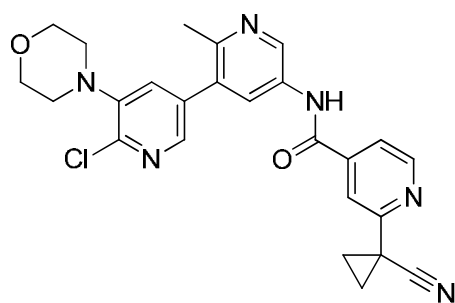
Ejemplo 287: 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida



¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 1,92 (s, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,11 - 3,19 (m, 4 H) 3,81 - 3,90 (m, 4 H) 4,50 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,30 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,43 (dd, *J*=9,19, 2,15 Hz, 2 H) 9,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 488,1, Rt = 0,64 min.

10

Ejemplo 288: *N*-(6'-cloro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(1-cianociclopropil)isonicotinamida

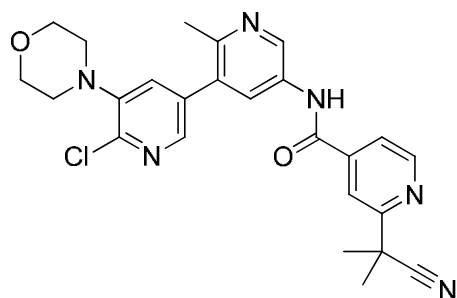


15

¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,78 - 1,91 (m, 4 H) 2,63 (s, 3 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,85 - 3,94 (m, 4 H) 7,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,15 (d, *J*=1,96 Hz, 2 H) 8,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,70 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 475,1, Rt = 0,66 min.

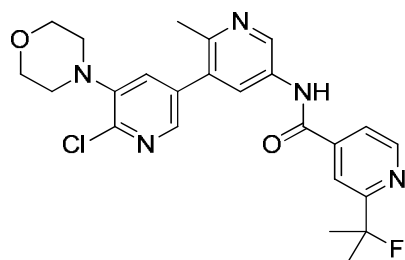
20

Ejemplo 289: *N*-(6'-cloro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida

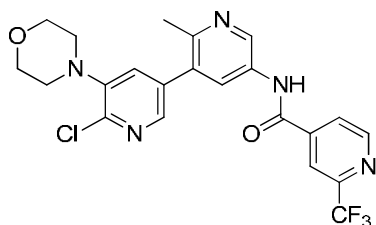


¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,63 (s, 3 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,84 - 3,93 (m, 4 H) 7,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,87 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,15 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,39 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,21 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 477,1, Rt = 0,66 min.

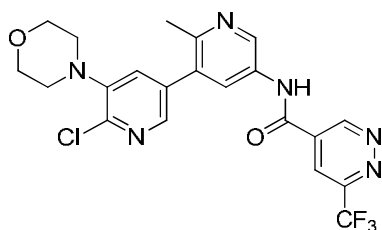
25

Ejemplo 290: *N*-(6'-cloro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida

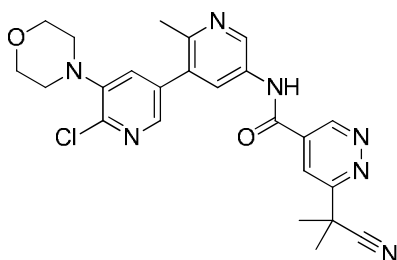
5 ^1H RMN (400 MHz, $\text{cd}3\text{od}$) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,14 - 3,21 (m, 4 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 7,67 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,83 (dd, $J=5,09$, 1,96 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,15 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,75 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,26 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 470,1, R_t = 0,69 min.

Ejemplo 291: *N*-(6'-cloro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, $\text{cd}3\text{od}$) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 3,14 - 3,22 (m, 4 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 7,66 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,96 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 9,21 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 478,1, R_t = 0,70 min.

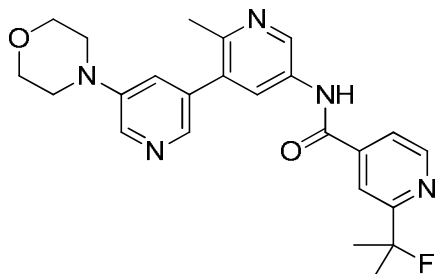
Ejemplo 292: *N*-(6'-cloro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{cd}3\text{od}$) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 3,14 - 3,21 (m, 4 H) 3,84 - 3,95 (m, 4 H) 7,65 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,34 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,62 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,13 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,91 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 479,1, R_t = 0,65 min.

Ejemplo 293: *N*-(6'-cloro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(2-cianopropan-2-il)piridazin-4-carboxamida

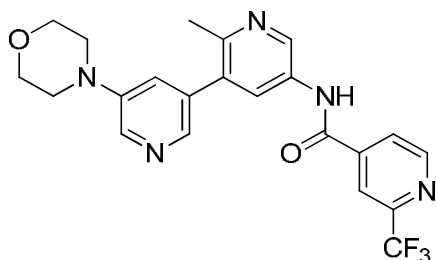
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,93 (s, 6 H) 2,63 (s, 3 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 7,66 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,15 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,21 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,66 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 478,3, R_t = 0,62 min.

5 **Ejemplo 294:** 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



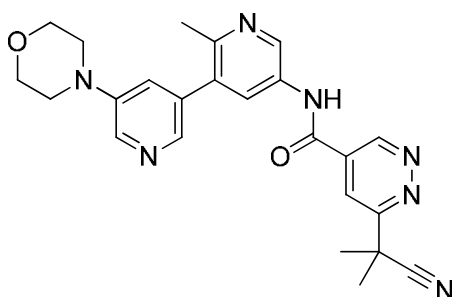
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 3,44 - 3,50 (m, 4 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 7,82 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=0,78$ Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,28 (d, $J=0,78$ Hz, 1 H) 8,48 (t, $J=2,35$ Hz, 2 H) 8,75 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,07 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 436,4, R_t = 0,52 min.

Ejemplo 295: *N*-(2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

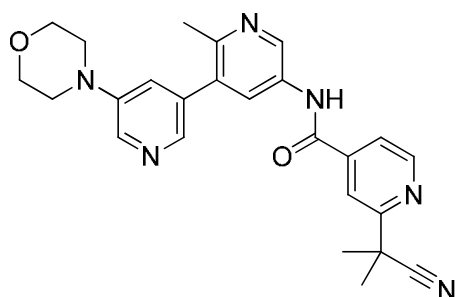


15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,42 - 3,47 (m, 4 H) 3,84 - 3,94 (m, 4 H) 8,01 (s, 1 H) 8,16 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 8,26 (d, $J=0,78$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,46 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 8,92 - 9,00 (m, 2 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 444,3, R_t = 0,52 min.

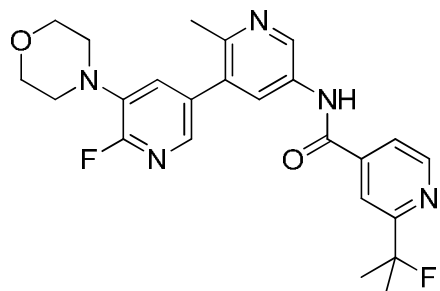
20 **Ejemplo 296:** 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida



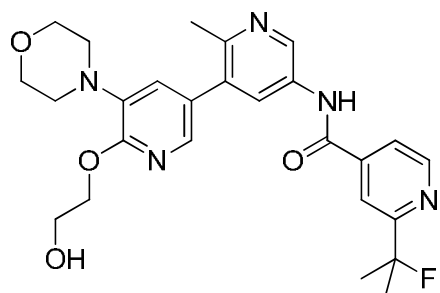
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,92 (s, 6 H) 2,55 (s, 3 H) 3,42 - 3,48 (m, 4 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 8,02 (s, 1 H) 8,25 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 8,40 (t, $J=1,96$ Hz, 2 H) 8,46 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 8,93 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,65 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 444,1, R_t = 0,45 min.

Ejemplo 297: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

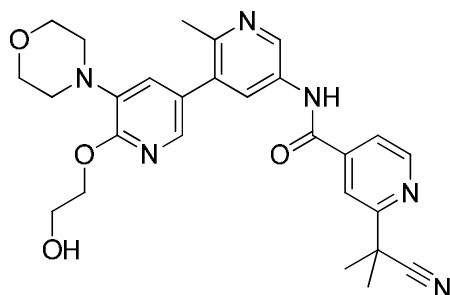
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,57 (s, 3 H) 3,42 - 3,51 (m, 4 H) 3,83 - 3,92 (m, 4 H) 7,85 (dd, $J=4,89$, 1,37 Hz, 1 H) 8,02 (d, $J=0,78$ Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,26 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,47 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 8,81 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,99 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 443,4, R_t = 0,50 min.

Ejemplo 298: N-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida

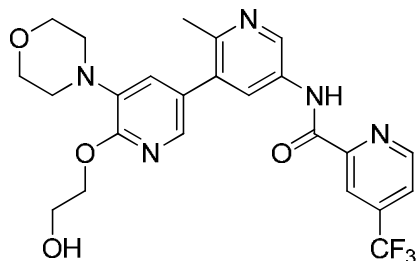
10 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 4 H) 3,82 - 3,91 (m, 4 H) 7,57 (dd, $J=9,78$, 1,96 Hz, 1 H) 7,79 - 7,87 (m, 2 H) 8,13 (s, 1 H) 8,44 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,29 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 454,1, R_t = 0,69 min.

Ejemplo 299: 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(6'-(2-hidroxietoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

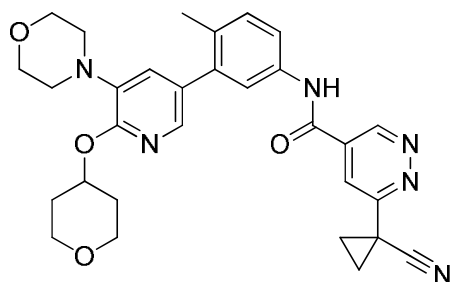
20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 3 H) 2,67 - 2,73 (m, 3 H) 3,16 - 3,22 (m, 4 H) 3,85 - 3,91 (m, 4 H) 3,93 - 3,99 (m, 2 H) 4,50 - 4,57 (m, 2 H) 7,33 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 2 H) 8,14 (s, 1 H) 8,46 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,34 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 496,1, R_t = 0,61 min.

Ejemplo 300: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(6'-(2-hidroxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

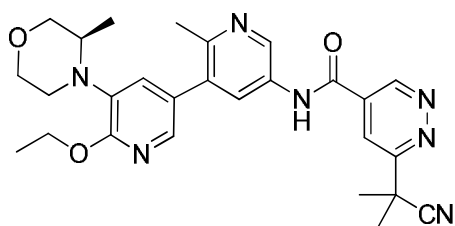
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,76 - 1,86 (m, 6 H) 2,66 - 2,71 (m, 3 H) 3,16 - 3,23 (m, 4 H) 3,83 - 3,89 (m, 4 H) 3,91 - 3,97 (m, 2 H) 4,51 - 4,56 (m, 2 H) 7,32 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,84 - 7,88 (m, 2 H) 8,11 - 8,15 (m, 1 H) 8,42 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,31 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 503,4, R_t = 0,60 min.

Ejemplo 301: N-(6'-(2-hidroxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-(trifluorometil)picolinamida

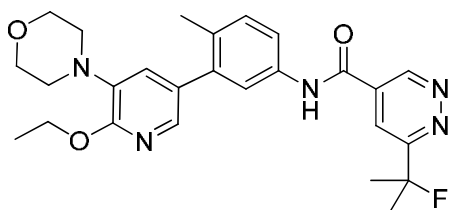
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,67 - 2,72 (m, 3 H) 3,16 - 3,23 (m, 4 H) 3,84 - 3,90 (m, 4 H) 3,92 - 3,98 (m, 2 H) 4,49 - 4,57 (m, 2 H) 7,34 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,88 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,99 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,67 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,02 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,43 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 504,3, R_t = 0,67 min.

Ejemplo 302: 6-(1-cianociclopropil)-N-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida

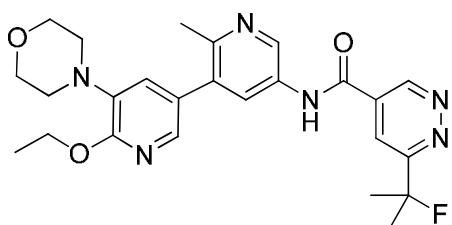
20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,63 - 1,74 (m, 2 H) 1,90 - 1,95 (m, 2 H) 2,01 (d, $J=3,13$ Hz, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 3,06 (s a., 4 H) 3,54 (ddd, $J=11,35, 8,41, 2,93$ Hz, 2 H) 3,68 - 3,76 (m, 4 H) 3,78 - 3,86 (m, 2 H) 5,31 (dt, $J=7,92, 4,06$ Hz, 1 H) 7,12 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,66 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,00 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,53 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 541,2, R_t = 0,85 min.

Ejemplo 303: *(R)*-6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-(3-metilmorfolino)-[3,3'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida

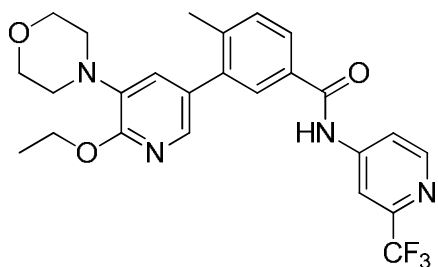
5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,01 (d, $J=6,31$ Hz, 3 H) 1,48 (t, $J=6,94$ Hz, 3 H) 1,95 (s, 6 H) 2,72 (s, 3 H) 2,86 - 2,95 (m, 1 H) 3,42 - 3,44 (m, 1 H) 3,53 - 3,62 (m, 1 H) 3,91 (s a., 4 H) 4,42 - 4,61 (m, 2 H) 7,45 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 8,46 (dd, $J=7,09, 2,36$ Hz, 2 H) 9,34 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 9,70 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 502,2, Rt = 0,65 min.

Ejemplo 304: *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-6-(2-fluoropropan-2-il)piridazin-4-carboxamida

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,78 - 1,91 (m, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,11 - 3,23 (m, 4 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 4,47 (d, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,28 (d, $J=1,96$ Hz, 2 H) 7,64 (s, 2 H) 7,76 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,34 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 9,56 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 480,2, Rt = 0,92 min.

Ejemplo 305: *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(2-fluoropropan-2-il)piridazin-4-carboxamida

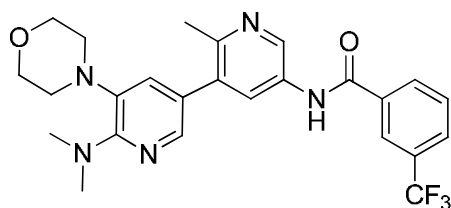
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,79 - 1,93 (m, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,08 - 3,21 (m, 4 H) 3,80 - 3,94 (m, 4 H) 4,50 (d, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,30 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,45 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,33 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,61 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 481,2, Rt = 0,66 min.

Ejemplo 306: Síntesis de 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzamida

25

5 A una disolución de ácido 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilbenzoico (1,0 equiv.) en DCM (0,1 M) a 0 °C se añadió 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propenilamina (1,2 equiv.) y la mezcla se dejó agitar a durante 1 h. La mezcla se añadió subsiguientemente a una disolución de 4-amino-2-(trifluorometil)piridina (1,3 equiv.) y Et₃N (3 equiv.) en DCM (0,1 M), y la reacción se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró, se recogió en DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 52%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 1,35 (t, *J*=7,04 Hz, 3 H) 2,27 - 2,35 (m, 3 H) 3,06 (s a., 4 H) 3,72 (d, *J*=4,30 Hz, 4 H) 4,39 (d, *J*=7,04 Hz, 2 H) 7,18 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,87 - 7,96 (m, 2 H) 8,06 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,65 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 10,81 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,1, Rt = 1,09 min.

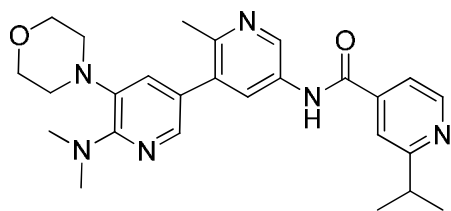
Ejemplo 307: Síntesis de *N*-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



15 A una disolución de *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DMF (0,25 M) se añadió una disolución 5,6M de dimetilamina en etanol (5,0 equiv.). La mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla enfriada se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA, un sólido amarillo claro, con un rendimiento del 28%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,65 (s, 3 H) 3,04 - 3,12 (m, 4 H) 3,30 (s, 6 H) 3,87 - 3,96 (m, 4 H) 7,61 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,90 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,46 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,13 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,3, Rt = 0,60 min.

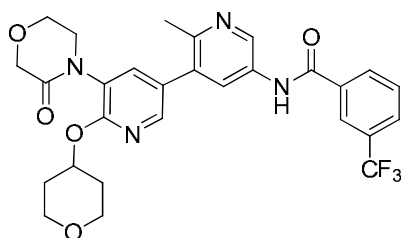
25 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 307 utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 308: *N*-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida



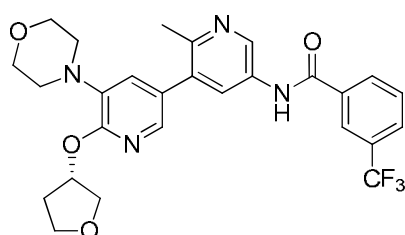
30 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,42 (d, *J*=7,04 Hz, 6 H) 2,65 (s, 3 H) 3,02 - 3,11 (m, 4 H) 3,33 (s, 6 H) 3,86 - 3,97 (m, 4 H) 7,65 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,88 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,97 (dd, *J*=5,48, 1,57 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,47 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,77 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,12 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 461,2, Rt = 0,45 min.

35 **Ejemplo 309:** Síntesis de *N*-(2-metil-5'-(3-oxomorfolino)-6'-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



5 A una disolución de *N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DCM (0,1 M) se añadieron cloruro de benciltrietilamonio (6,1 equiv.) y permanganato de potasio (6,0 equiv.). La mezcla se agitó a 45 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se trató con bisulfito de sodio (18 equiv.). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió más agua, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(2-metil-5'-3-oxomorfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA, un sólido blanco, con un rendimiento del 27%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,80 - 1,94 (m, 2 H) 2,13 (ddd, *J*=9,59, 6,46, 3,13 Hz, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 3,69 (ddd, *J*=11,54, 7,83, 3,33 Hz, 2 H) 3,79 (t, *J*=5,09 Hz, 2 H) 3,97 (ddd, *J*=11,25, 6,95, 3,72 Hz, 2 H) 4,06 - 4,16 (m, 2 H) 4,36 (s, 2 H) 5,48 (tt, *J*=7,58, 3,77 Hz, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 1 H) 7,92 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,26 - 8,33 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,45 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,28 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H); LCMS (*m/z*) (M+H) = 557,2, Rt = 0,75 min.

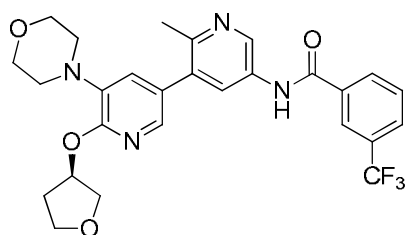
15 **Ejemplo 310:** Síntesis de (*S*)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



20 A una disolución de (*S*)-(+)-3-hidroxitetrahidrofurano (5 equiv.) en dioxano (0,1 M) a 25 °C se añadió NaH (5,2 equiv.), y la mezcla se agitó durante 15 min. Entonces se añadió *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), y la reacción se calentó hasta 105 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con unas gotas de agua y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló (*S*)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA, un sólido amarillo pálido, con un rendimiento del 44%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 2,05 - 2,13 (m, 1 H) 2,22 - 2,29 (m, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 3,08 (s a., 4 H) 3,71 - 3,78 (m, 4 H) 3,78 - 3,91 (m, 3 H) 3,96 (dd, *J*=10,37, 4,50 Hz, 1 H) 5,61 (dd, *J*=5,87, 4,70 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,78 - 7,90 (m, 2 H) 8,02 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,30 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,99 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,85 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 529,2, Rt = 0,77 min.

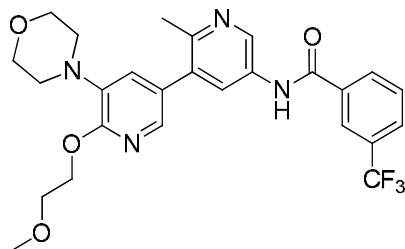
30 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 310 utilizando los materiales de partida apropiados. Cuando procede, se señalan las diferencias en los protocolos de tratamiento y/o purificación.

Ejemplo 311: (*R*)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

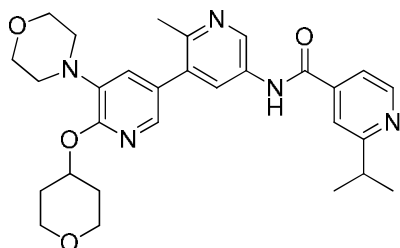


35 ¹H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 2,09 (d, *J*=6,65 Hz, 1 H) 2,22 - 2,31 (m, 1 H) 2,53 (s, 3 H) 3,08 (s a., 4 H) 3,67 - 3,77 (m, 4 H) 3,78 - 3,91 (m, 3 H) 3,96 (dd, *J*=10,17, 4,70 Hz, 1 H) 5,55 - 5,67 (m, 1 H) 7,28 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,84 (s, 2 H) 8,03 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,30 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 10,88 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 529,2, Rt = 0,76 min.

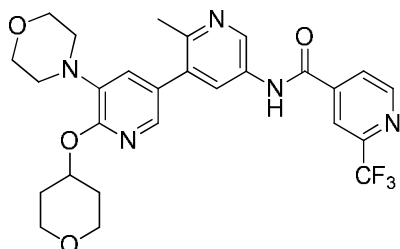
40

Ejemplo 312: *N*-(6'-(2-metoxietoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

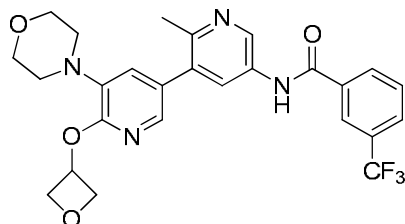
5 ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,49 (s, 3 H) 3,05 - 3,12 (m, 4 H) 3,31 (s, 3 H) 3,67 - 3,77 (m, 6 H) 4,42 - 4,49 (m, 2 H) 7,25 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,77 - 7,86 (m, 2 H) 8,01 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,97 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,2, Rt = 0,72 min.

Ejemplo 313: 2-isopropil-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

10 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,39 (d, *J*=7,04 Hz, 6 H) 1,84 (dtd, *J*=12,77, 8,29, 8,29, 3,91 Hz, 2 H) 2,08 - 2,18 (m, 2 H) 2,69 (s, 3 H) 3,15 - 3,19 (m, 4 H) 3,21 - 3,27 (m, 1 H) 3,67 (ddd, *J*=11,35, 8,22, 3,13 Hz, 2 H) 3,83 - 3,90 (m, 4 H) 3,93 - 4,01 (m, 2 H) 5,44 (tt, *J*=7,83, 3,91 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,89 (dd, *J*=5,28, 1,37 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 9,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 518,3, Rt = 0,57 min.

Ejemplo 314: *N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

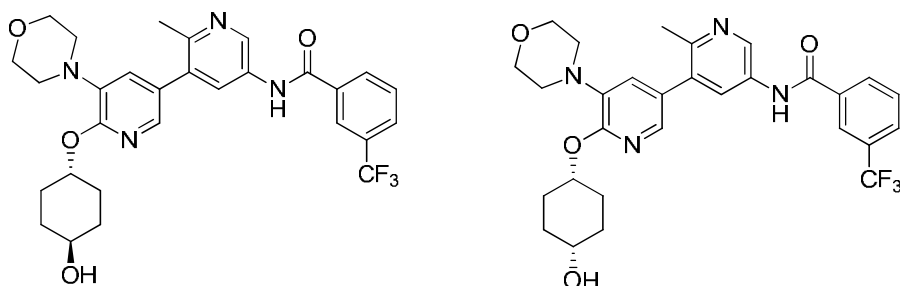
20 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,85 (td, *J*=8,51, 4,11 Hz, 2 H) 2,08 - 2,19 (m, 2 H) 2,67 (s, 3 H) 3,13 - 3,18 (m, 4 H) 3,67 (ddd, *J*=11,64, 8,31, 3,13 Hz, 2 H) 3,82 - 3,90 (m, 4 H) 3,93 - 4,01 (m, 2 H) 5,44 (tt, *J*=7,83, 3,91 Hz, 1 H) 7,31 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,18 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,41 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,97 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,28 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 544,3, Rt = 0,69 min.

Ejemplo 315: *N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-(oxetan-3-iloxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

30 La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptano y un gradiente de acetato de etilo de 0-100%. Las fracciones de producto puro se concentraron, se redisolieron en acetonitrilo/agua y se liofilizaron. Se aisló *N*-(2-metil-5'-morfolino-

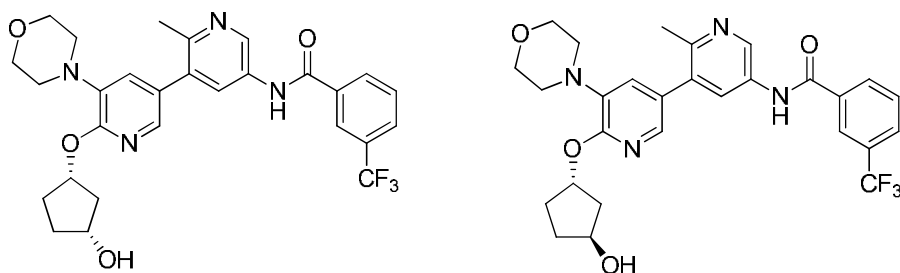
6'-(oxetan-3-iloxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco con un rendimiento del 44%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 3,13 (s a., 4 H) 3,70 - 3,83 (m, 4 H) 4,62 (dd, *J*=7,04, 5,48 Hz, 2 H) 4,93 (t, *J*=6,85 Hz, 2 H) 5,63 (quin, *J*=5,67 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,81 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,04 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,28 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,84 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,1, Rt = 0,72 min.

Ejemplos 316 y 317: *N*-(6'-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida y *N*-(6'-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

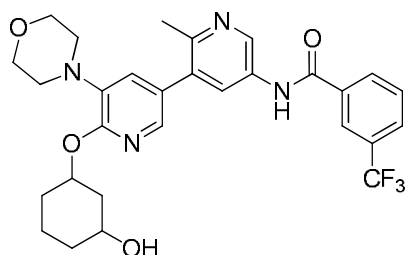


Después de una purificación inicial mediante HPLC preparativa en fase inversa, se realizó una segunda purificación de la mezcla diastereomérica mediante HPLC quiral (SFC, metanol, columna OJ). Se aislaron *N*-(6'-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida y *N*-(6'-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como sólidos blancos. La identidad estereoquímica de los dos picos no se determinó. Pico 1 (rendimiento del 11%, Rt = 1,91 min) ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,70 - 1,91 (m, 6 H) 2,08 - 2,19 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 4 H) 3,83 - 3,93 (m, 5 H) 5,32 (s a., 1 H) 7,04 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,61 - 7,71 (m, 1 H) 7,76 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,92 (s a., 1 H) 8,09 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,15 (s, 2 H) 8,62 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 557,2, Rt = 0,75. Pico 2 (rendimiento del 4%, Rt = 5,19 min) ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,59 - 1,72 (m, 4 H) 2,06 (d, *J*=6,26 Hz, 2 H) 2,23 - 2,32 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 3,14 (s a., 4 H) 3,80 - 3,93 (m, 5 H) 5,15 - 5,25 (m, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,68 (t, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 8,09 (d, *J*=7,43 Hz, 1 H) 8,12 - 8,19 (m, 2 H) 8,61 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 557,2, Rt = 0,75 min.

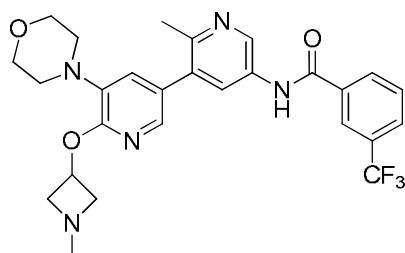
Ejemplos 318 y 319 *rac-N*-(6'-(((1,3-*cis*)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida y *rac-N*-(6'-(((1,3-*trans*)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



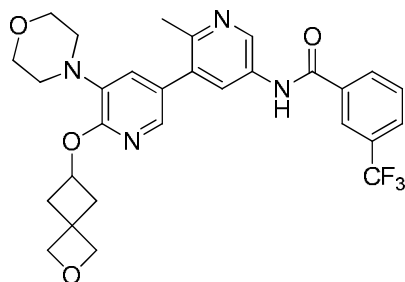
Después de una purificación inicial mediante HPLC preparativa en fase inversa, se realizó una segunda purificación de la mezcla diastereomérica mediante HPLC quiral (SFC, etanol, columna OJ). Se aislaron *rac-N*-(6'-(((1,3-*cis*)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (Pico 1, Rt = 2,28 min) con un rendimiento del 6% y *rac-N*-(6'-(((1,3-*trans*)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (Pico 2, Rt = 5,35 min) con un rendimiento del 4% como sólidos blancos. *rac-N*-(6'-(((1,3-*cis*)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,90 - 2,08 (m, 4 H) 2,09 - 2,28 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 2,97 - 3,08 (m, 2 H) 3,10 - 3,24 (m, 2 H) 3,79 - 3,95 (m, 4 H) 4,40 (s a., 1 H) 5,69 (s a., 1 H) 7,11 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 7,81 - 7,89 (m, 3 H) 8,09 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=2,74 Hz, 2 H) 8,62 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,1, Rt = 0,72 min. *rac-N*-(6'-(((1,3-*trans*)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,67 - 1,80 (m, 1 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H) 2,19 (t, *J*=4,89 Hz, 2 H) 2,31 - 2,44 (m, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 3,12 (d, *J*=2,74 Hz, 4 H) 3,88 (t, *J*=4,30 Hz, 4 H) 4,58 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 5,68 (s a., 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,63 - 7,72 (m, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, 2 H) 8,09 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,14 (d, *J*=6,26 Hz, 2 H) 8,61 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,1, Rt = 0,73 min.

Ejemplo 320: *N*-(6'-((3-hidroxiciclohexil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

5 Después de una purificación inicial mediante HPLC preparativa en fase inversa, se realizó una segunda purificación de la mezcla diastereomérica mediante HPLC quiral (SFC, isopropanol, columna OD). Se aisló uno de los cuatro estereoisómeros posibles enantioméricamente puros en forma pura (Rt = 10,29 min); la configuración absoluta o relativa de este compuesto no se determinó. Se aisló *N*-(6'-((3-hidroxiciclohexil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco con un rendimiento del 31%. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,47 - 1,56 (m, 3 H) 1,69 - 1,89 (m, 3 H) 1,90 - 2,07 (m, 2 H) 2,24 (d, *J*=12,91 Hz, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 3,07 (s a., 2 H) 3,14 - 3,22 (m, 2 H) 3,89 (t, *J*=4,11 Hz, 5 H) 5,38 (dt, *J*=7,24, 3,81 Hz, 1 H) 7,09 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 7,79 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, 2 H) 8,06 - 8,17 (m, 3 H) 8,62 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 557,1, Rt = 0,76 min.

15 **Ejemplo 321:** *N*-(2-metil-6'-((1-metilazetidín-3-il)oxi)-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

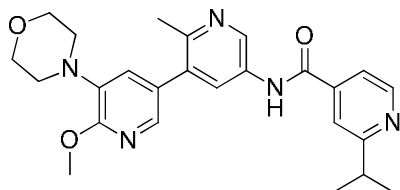
Después de purificar mediante HPLC preparativa en fase inversa, las fracciones de producto puro se agitaron con carbonato de sodio acuoso saturado durante 15 min. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo; los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se recogió en acetonitrilo/agua y se liofilizó. Se aisló *N*-(2-metil-6'-((1-metilazetidín-3-il)oxi)-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como un sólido blanco con un rendimiento del 23%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,48 (s, 3 H) 2,50 - 2,56 (m, 5 H) 3,13 - 3,21 (m, 4 H) 3,40 - 3,48 (m, 2 H) 3,83 - 3,90 (m, 4 H) 3,98 (dd, *J*=8,80, 7,24 Hz, 2 H) 5,34 (t, *J*=5,67 Hz, 1 H) 7,28 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,70 - 7,81 (m, 2 H) 7,92 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,11 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,24 (d, *J*=7,83 Hz, 2 H) 8,30 (s, 2 H) 8,81 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 528,1, Rt = 0,61 min.

Ejemplo 322 *N*-(6'-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

30 El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa neutra (acetonitrilo/acetato de amonio acuoso 3,75 mM como eluyente). Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(6'-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la base libre, un sólido blanco, con un rendimiento del 53%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,32 - 2,42 (m, 2 H) 2,48 (s, 3 H) 2,88 (ddd, *J*=10,37, 7,04, 2,93 Hz, 2 H) 3,09 - 3,17

(m, 4 H) 3,79 - 3,89 (m, 4 H) 4,71 (s, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 5,16 (quin, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,72 - 7,79 (m, 2 H) 7,92 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,10 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,24 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,81 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 555,2, Rt = 0,78 min.

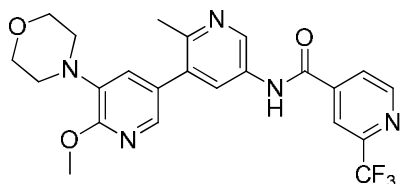
5 **Ejemplo 323** Síntesis de 2-isopropil-*N*-(6'-metoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



10 A una disolución de NaOMe (5 equiv.) en dioxano (0,1 M) a 25 °C se añadió *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida (1,0 equiv.), y la reacción se calentó hasta 105 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con unas gotas de agua y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló 2-isopropil-*N*-(6'-metoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida como la sal de TFA, un sólido amarillo pálido, con un rendimiento del 52%.
 15 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,40 (d, $J=6,65$ Hz, 6 H) 2,69 (s, 3 H) 3,10 - 3,18 (m, 4 H) 3,22 - 3,29 (m, 1 H) 3,80 - 3,90 (m, 4 H) 4,06 (s, 3 H) 7,32 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,91 (dd, $J=5,48, 1,57$ Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,45 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,75 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 9,33 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 448,3, Rt = 0,52 min.

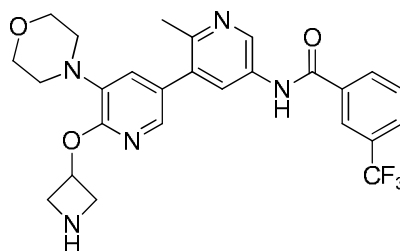
Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 323 utilizando los materiales de partida apropiados. Cuando procede, se señalan las diferencias en los protocolos de tratamiento y/o purificación.

20 **Ejemplo 324:** *N*-(6'-metoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



25 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,05 - 3,18 (m, 4 H) 3,79 - 3,90 (m, 4 H) 4,05 (s, 3 H) 7,31 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,88 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,18 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,44 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,97 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,33 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 474,2, Rt = 0,66 min.

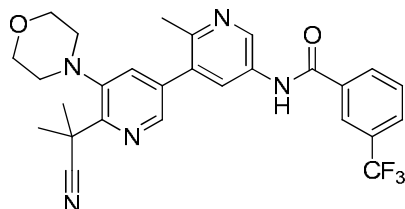
Ejemplo 325: Síntesis de *N*-(6'-(azetidín-3-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



30 A una disolución de 1-*N*-Boc-3-hidroxiacetidina (6 equiv.) en dioxano (0,1 M) a 25 °C se añadió NaH (5,2 equiv.), y la mezcla se agitó durante 15 min. Entonces se añadió *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), y la reacción se calentó hasta 105 °C y se agitó durante 4 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se recogió en DCM/TFA (5:1, 0,05 M), se agitó a 25 °C durante la noche y después se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(6'-(azetidín-3-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA, un sólido amarillo pálido, con un rendimiento del 61%.
 35 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,35 - 3,46 (m, 4 H) 3,66 - 3,74 (m, 2 H) 3,87 (dt, $J=5,58, 3,47$ Hz, 4 H) 4,87 - 4,93 (m, 1 H) 5,27 (dd, $J=12,52, 9,78$ Hz, 1 H) 5,75 - 5,88 (m, 1 H) 7,73 - 7,80 (m, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,94 (d, $J=7,83$
 40

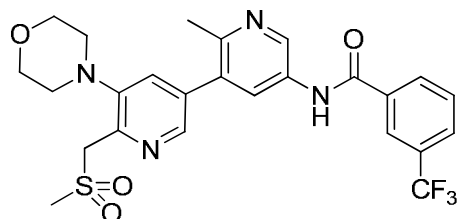
Hz, 1 H) 8,22 - 8,27 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,45 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,85 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 514,3, Rt = 0,53 min.

Ejemplo 326: *N*-(6'-(2-cianopropan-2-il)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



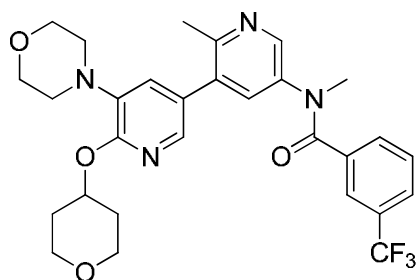
A una disolución de isobutironitrilo (5 equiv.) en dioxano (0,1 M) a 25 °C se añadió KHMDS (0,5 M en tolueno, 5,2 equiv.) y la mezcla se agitó durante 15 min.. A continuación, se añadió *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con unas gotas de agua y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(6'-(2-cianopropan-2-il)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA, un sólido blanco, con un rendimiento del 49%. ¹H RMN (400 MHz, δ ppm 1,86 (s, 6 H) 2,65 (s, 3 H) 2,92 - 3,12 (m, 4 H) 3,92 (t, $J=4,50$ Hz, 4 H) 7,75 - 7,82 (m, 1 H) 7,96 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,44 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,57 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,29 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 510,1, Rt = 0,82 min.

Ejemplo 327: *N*-(2-metil-6'-((metilsulfonil)metil)-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



A una disolución de *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en THF (0,26 M) a 25 °C se añadió NaHMDS (1 M en THF, 5,1 equiv.) seguido de metilsulfona (5 equiv.). La reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en salmuera y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa neutra (acetonitrilo/acetato de amonio acuoso 3,75 mM como eluyente). Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(2-metil-6'-((metilsulfonil)metil)-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la base libre con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (500 MHz, δ ppm 2,54 (s, 3 H) 3,02 - 3,08 (m, 4 H) 3,24 (s, 3 H) 3,88 - 3,93 (m, 4 H) 4,84 - 4,87 (m, 2 H) 7,78 (t, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,27 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,49 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 8,90 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 535,2, Rt = 0,67 min.

Ejemplo 328: Síntesis de *N*-metil-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

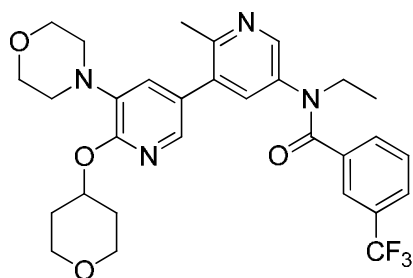


A una disolución de *N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en THF/DMF (5:1; 0,05 M) se añadieron hidruro de sodio (1,5 equiv.) y yoduro de metilo (1,5 equiv.), y la reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-metil-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahydro-2H-

piran-4-il)oxi]-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 2%. LCMS (m/z) (M+H) = 557,2, Rt = 0,81 min.

5 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 328 utilizando los materiales de partida apropiados.

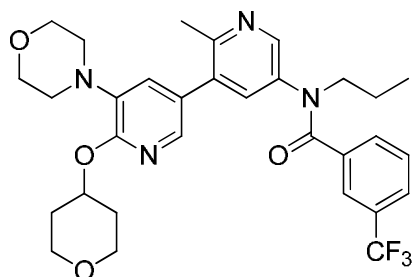
Ejemplo 329: *N*-etil-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



10 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,07 (s, 3 H) 1,54 - 1,71 (m, 2 H) 1,92 - 2,05 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,99 (s a., 4 H) 3,48 - 3,53 (m, 3 H) 3,69 (s a., 7 H) 5,15 - 5,32 (m, 1 H) 6,83 - 6,93 (m, 1 H) 7,39 - 7,50 (m, 1 H) 7,51 - 7,74 (m, 4 H) 8,07 - 8,21 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 571,2, Rt = 0,84 min.

Ejemplo 330: *N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-*N*-propil-3-(trifluorometil)benzamida

15



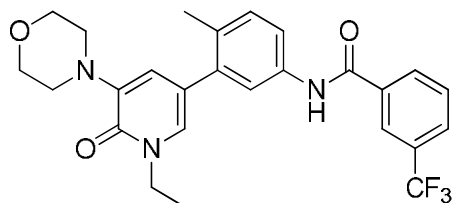
^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 0,74 - 0,85 (m, 2 H) 1,00 - 1,18 (m, 2 H) 1,38 - 1,55 (m, 1 H) 1,59 - 1,72 (m, 2 H) 1,87 - 2,03 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,99 (s a., 4 H) 3,49 (s a., 2 H) 3,69 (d, $J=3,91$ Hz, 7 H) 5,16 - 5,42 (m, 1 H) 6,82 - 7,04 (m, 1 H) 7,40 - 7,74 (m, 6 H) 8,05 - 8,38 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 585,3, Rt = 0,9 min.

20

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 117 utilizando los materiales de partida apropiados.

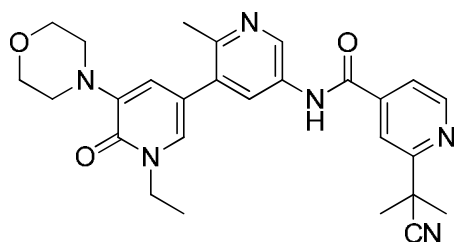
Ejemplo 331: *N*-(3-(1-etil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

25

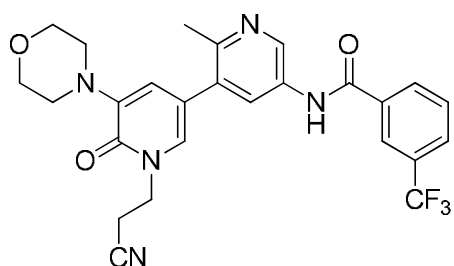


^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,38 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,11 - 3,21 (m, 4 H) 3,82 - 3,91 (m, 4 H) 4,11 (c, $J=7,30$ Hz, 2 H) 6,96 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,58 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,69 - 7,76 (m, 1 H) 7,89 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 486,2, Rt = 0,95 min.

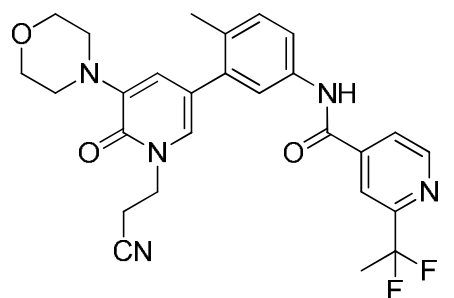
30

Ejemplo 332: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(1'-etil-2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,39 (t, $J=7,24$ Hz, 3 H) 1,82 (s, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,16 (s a., 4 H) 3,66 - 3,91 (m, 4 H) 4,13 (c, $J=7,30$ Hz, 2 H) 6,94 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,41 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,22 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 487,3, Rt = 0,56 min.

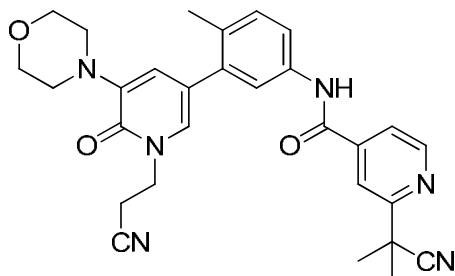
Ejemplo 333: N-(1'-(2-cianoetil)-2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

10 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,55 (s, 3 H) 3,05 (t, $J=6,46$ Hz, 2 H) 3,14 (s a., 4 H) 3,74 (t, $J=4,41$ Hz, 4 H) 4,24 (t, $J=6,46$ Hz, 2 H) 6,83 (d, $J=1,58$ Hz, 1 H) 7,60 (d, $J=1,58$ Hz, 1 H) 7,84 (t, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,18 (s a., 1 H) 8,30 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 10,83 (s a., 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 512,3, Rt = 0,66 min.

Ejemplo 334: N-(3-(1-(2-cianoetil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida

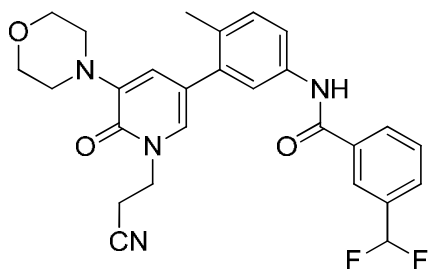
20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{dmso}\rangle$) δ ppm 2,03 (t, $J=19,17$ Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,00 (t, $J=6,46$ Hz, 2 H) 3,10 (s a., 4 H) 3,60 - 3,69 (m, 4 H) 4,20 (t, $J=6,46$ Hz, 2 H) 6,71 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,43 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,86 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 508,2, Rt = 0,78 min.

Ejemplo 335: *N*-(3-(1-(2-cianoetil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida



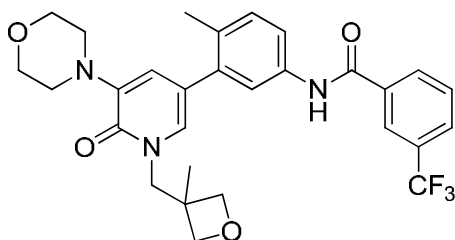
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 3,00 (t, $J=6,26$ Hz, 2 H) 3,10 (s a., 4 H) 3,70 (d, $J=4,30$ Hz, 4 H) 4,20 (t, $J=6,46$ Hz, 2 H) 6,71 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,43 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,65 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,79 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,53 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 511,3, R_t = 0,76 min.

10 **Ejemplo 336:** *N*-(3-(1-(2-cianoetil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(difluorometil)benzamida



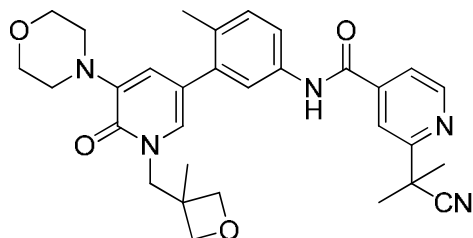
15 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 3,00 (t, $J=6,26$ Hz, 2 H) 3,11 (s a., 4 H) 3,70 (d, $J=4,30$ Hz, 4 H) 4,20 (t, $J=6,46$ Hz, 2 H) 6,72 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 6,91 - 7,30 (m, 2 H) 7,43 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,60 - 7,69 (m, 3 H) 7,77 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,06 - 8,18 (m, 2 H) 10,37 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 493,3, R_t = 0,80 min.

Ejemplo 337: *N*-(4-metil-3-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



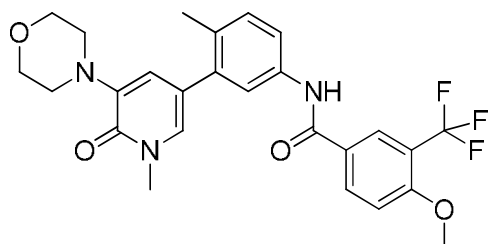
20 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,04 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 3,01 - 3,20 (m, 4 H) 3,43 (s a., 2 H) 3,74 (t, $J=4,30$ Hz, 4 H) 4,34 (d, $J=13,69$ Hz, 1 H) 4,44 - 4,58 (m, 2 H) 4,65 (d, $J=10,56$ Hz, 1 H) 7,37 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,68 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 2 H) 7,97 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,21 - 8,32 (m, 2 H) 10,55 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 542,4, R_t = 0,80 min.

25

Ejemplo 338: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 0,95 (s, 3 H) 1,72 (s, 6 H) 2,40 (s, 3 H) 2,76 - 3,01 (m, 4 H) 3,64 (s a., 5 H) 4,30 (d, $J=13,69$ Hz, 1 H) 4,39 - 4,52 (m, 2 H) 4,61 (d, $J=10,56$ Hz, 1 H) 7,24 - 7,49 (m, 3 H) 7,63 - 7,78 (m, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,76 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 10,42 (s, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 542,4, Rt = 0,66 min.

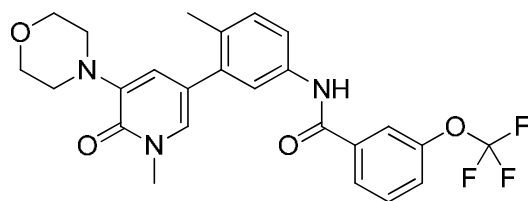
10 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 171 utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 339: 4-metoxi-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

15 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,13 - 3,25 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,84 - 3,94 (m, 4 H) 4,02 (s, 3 H) 7,02 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,31 (dd, $J=15,65, 8,22$ Hz, 2 H) 7,40 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,55 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,17 - 8,27 (m, 2 H). LCMS (m/z) (M+H) = 502,2, Rt = 0,87 min.

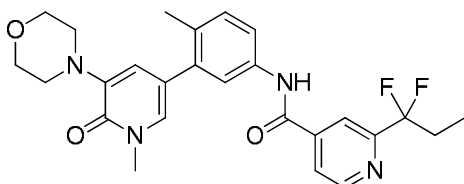
Ejemplo 340: N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida

20



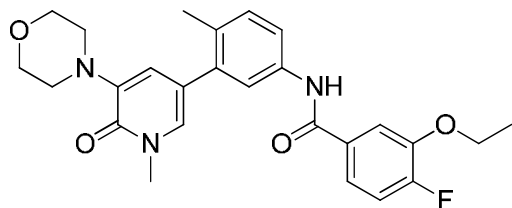
^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,84 - 3,93 (m, 4 H) 6,99 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,58 (dd, $J=8,02, 2,15$ Hz, 1 H) 7,61 - 7,68 (m, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 7,97 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 488,3, Rt = 0,93 min.

25

Ejemplo 341: 2-(1,1-difluoropropil)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida

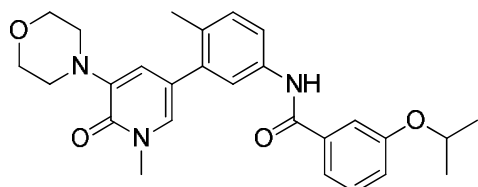
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,03 (t, $J=7,43$ Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,32 - 2,49 (m, 2 H) 3,17 (d, $J=3,91$ Hz, 4 H) 3,60 (s, 3 H) 3,80 - 3,94 (m, 4 H) 6,64 (s, 1 H) 6,99 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,49 - 7,62 (m, 2 H) 7,86 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,85 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 483,2, R_t = 0,85 min.

5 **Ejemplo 344:** 3-etoxi-4-fluoro-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida



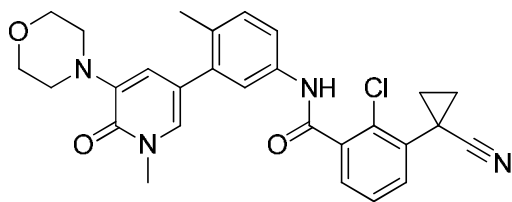
10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,46 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,17 - 3,27 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,84 - 3,96 (m, 4 H) 4,21 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,06 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,23 (dd, $J=10,76, 8,41$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,42 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 2 H) 7,61 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,67 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 466,1, R_t = 0,87 min.

Ejemplo 345: 3-isopropoxi-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida



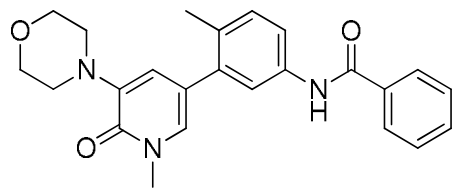
15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,36 (d, $J=5,87$ Hz, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,15 - 3,26 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,84 - 3,96 (m, 4 H) 4,70 (dt, $J=12,13, 6,06$ Hz, 1 H) 7,02 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,13 (dd, $J=8,22, 1,57$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,56 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 462,2, R_t = 0,89 min.

20 **Ejemplo 346:** 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida

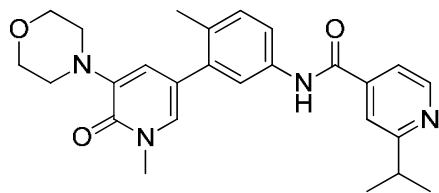


25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,45 - 1,53 (m, 2 H) 1,77 - 1,85 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 3,16 - 3,26 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,84 - 3,96 (m, 4 H) 7,03 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 1 H) 7,60 - 7,66 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 503,1, R_t = 0,80 min.

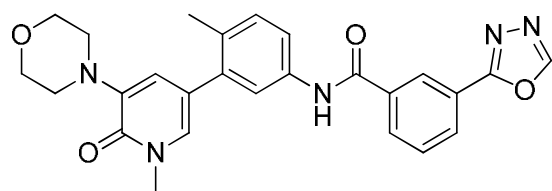
Ejemplo 347: *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida



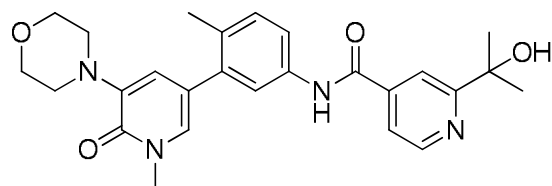
30 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,99 - 3,20 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,78 - 3,94 (m, 4 H) 6,99 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,27 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,47 - 7,63 (m, 3 H) 7,92 (d, $J=7,04$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 404,1, R_t = 0,75 min.

Ejemplo 348: 2-isopropil-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida

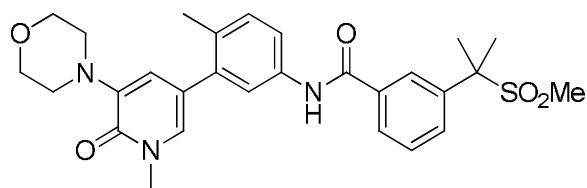
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,45 (d, $J=7,04$ Hz, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,03 - 3,19 (m, 4 H) 3,32 - 3,44 (m, 1 H) 3,63 (s, 3 H) 3,76 - 3,96 (m, 4 H) 6,93 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,28 - 7,41 (m, 2 H) 7,58 - 7,70 (m, 2 H) 8,12 (dd, $J=5,67, 1,37$ Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,79 (d, $J=5,87$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 447,1, R_t = 0,60 min.

Ejemplo 349: N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida

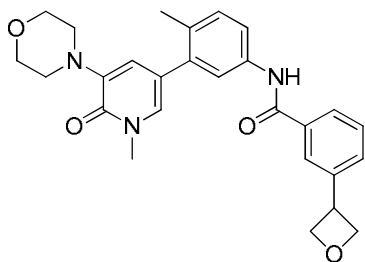
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,17 (s a., 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,80 - 3,93 (m, 4 H) 6,99 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,54 - 7,66 (m, 2 H) 7,75 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,29 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 9,07 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 472,3, R_t = 0,69 min.

Ejemplo 350: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida

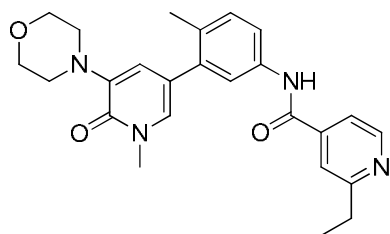
20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{METANOL-}d_4$) δ ppm 1,67 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,05 - 3,19 (m, 4 H) 3,63 (s, 3 H) 3,79 - 3,92 (m, 4 H) 6,93 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,26 - 7,40 (m, 2 H) 7,53 - 7,73 (m, 2 H) 8,10 (d, $J=5,87$ Hz, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,76 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 463,3, R_t = 0,55 min.

Ejemplo 351: N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(2-(metilsulfonyl)propan-2-il)benzamida

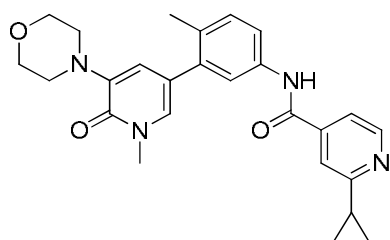
25 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,80 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 3,09 (s a., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,66 - 3,77 (m, 4 H) 6,69 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,56 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,81 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 10,25 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 524, R_t = 0,70 min.

Ejemplo 352: *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)benzamida

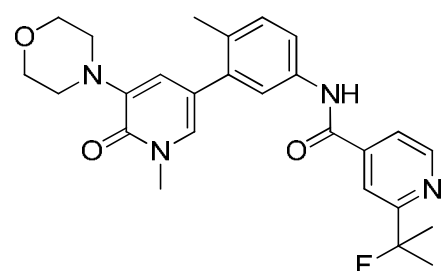
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 3,09 (s a., 4 H) 3,48 (s a., 3 H) 3,69 (d, $J=4,30$ Hz, 4 H) 4,33 (t, $J=7,63$ Hz, 1 H) 4,67 (t, $J=6,26$ Hz, 2 H) 4,96 (dd, $J=8,22, 5,87$ Hz, 2 H) 6,69 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,24 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,46 - 7,54 (m, 1 H) 7,57 - 7,71 (m, 3 H) 7,83 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 10,21 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 460,2, R_t = 0,70 min.

Ejemplo 353: 2-etil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,28 (t, $J=7,63$ Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,90 (c, $J=7,70$ Hz, 2 H) 3,09 (s a., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,64 - 3,88 (m, 4 H) 6,69 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,27 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,58 - 7,69 (m, 2 H) 7,80 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,73 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,51 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 433,1, R_t = 0,59 min.

Ejemplo 354: 2-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida

15 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,08 - 1,23 (m, 2 H) 1,31 (dd, $J=8,02, 2,93$ Hz, 2 H) 2,30 (s, 4 H) 3,02 - 3,18 (m, 4 H) 3,63 (s, 3 H) 3,78 - 3,92 (m, 4 H) 6,91 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,24 - 7,42 (m, 2 H) 7,53 - 7,69 (m, 2 H) 7,81 - 8,04 (m, 2 H) 8,64 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 445,1, R_t = 0,60 min.

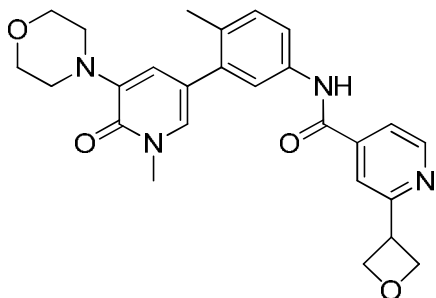
Ejemplo 355: 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida

25

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,76 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,11 - 3,22 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,83 - 3,99 (m, 4 H) 7,03 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,58 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,80 (dd, $J=5,09, 1,57$ Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,71 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 465,0, Rt = 0,79 min.

5

Ejemplo 356: *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(oxetan-3-il)isonicotinamida

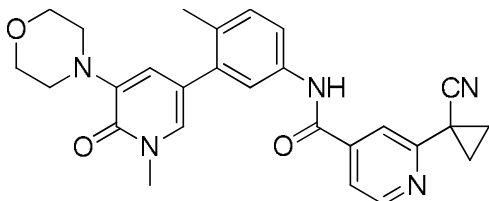


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,98 - 3,20 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,79 - 3,95 (m, 4 H) 4,45 - 4,65 (m, 1 H) 4,96 (t, $J=6,26$ Hz, 2 H) 5,11 (dd, $J=8,61, 5,87$ Hz, 2 H) 6,97 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,37 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,53 - 7,67 (m, 2 H) 7,86 (dd, $J=5,28, 1,37$ Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,78 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 461,0, Rt = 0,61 min.

10

Ejemplo 357: 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida

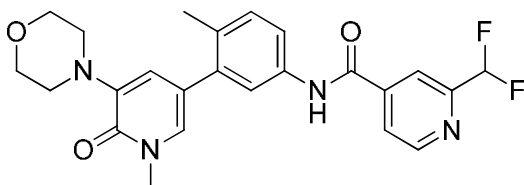
15



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,74 - 1,89 (m, 4 H) 2,30 (s, 3 H) 3,05 - 3,20 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,80 - 3,93 (m, 4 H) 6,93 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,26 - 7,43 (m, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 2 H) 7,67 - 7,80 (m, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,64 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 470,0, Rt = 0,77 min.

20

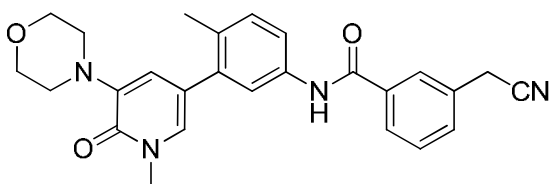
Ejemplo 358: 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,17 - 3,22 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,85 - 3,91 (m, 4 H) 6,67 - 6,98 (m, 1 H) 7,02 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,59 (dd, $J=8,41, 2,15$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,83 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 455,1, Rt = 0,75 min.

25

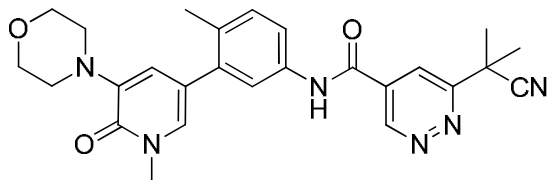
Ejemplo 359: 3-(cianometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida



30

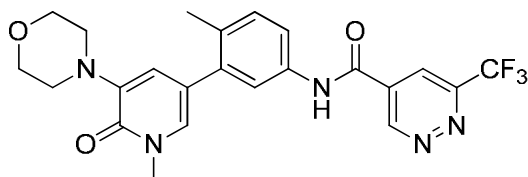
^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 3,09 (s a., 4 H) 3,43 - 3,52 (m, 3 H) 3,62 - 3,75 (m, 4 H) 3,86 (s, 1 H) 4,09 - 4,18 (m, 3 H) 6,69(d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 7,39 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 7,59 - 7,71 (m, 2 H) 7,86 - 7,92 (m, 2 H) 10,27 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 443,3, Rt = 0,71 min.

5 **Ejemplo 360:** 6-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida



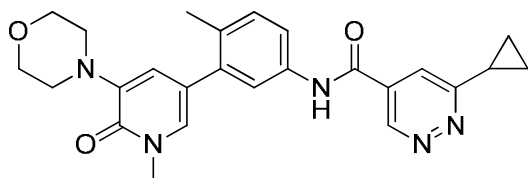
10 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,84 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 3,09 (s a., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,66 - 3,72 (m, 5 H) 6,68 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,60 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,64 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 8,28 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 9,63 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 473,1, Rt = 0,67 min.

Ejemplo 361: N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida



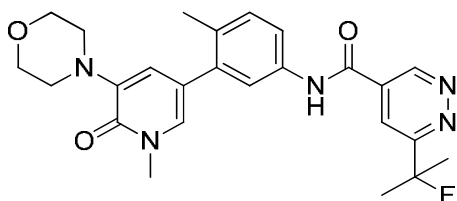
15 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,08 - 3,22 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,80 - 3,93 (m, 4 H) 7,01 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,55 - 7,70 (m, 2 H) 8,57 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,86 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 474,1, Rt = 0,76 min.

20 **Ejemplo 362:** 6-ciclopropil-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida



25 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,15 - 1,34 (m, 4 H) 2,30 (s, 3 H) 2,33 - 2,45 (m, 1 H) 3,11 - 3,19 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,82 - 3,89 (m, 4 H) 6,95 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 2 H) 7,96 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,39 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 446,2, Rt = 0,68 min.

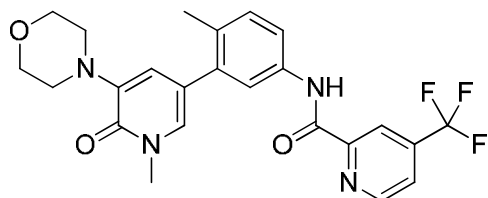
Ejemplo 363: 6-(2-fluoropropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida



30

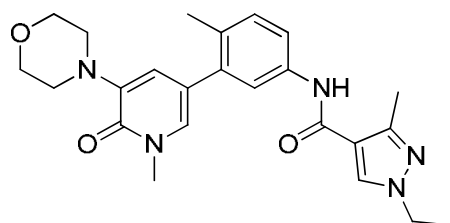
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,77 - 1,92 (m, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,13 - 3,23 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,81 - 3,95 (m, 4 H) 7,02 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,60 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 9,56 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 466,2, R_t = 0,74 min.

5 **Ejemplo 364:** *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)picolinamida



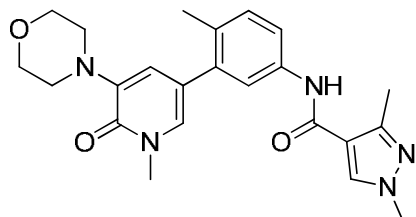
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,16 - 3,26 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,96 (m, 4 H) 7,02 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,42 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,78 (m, 2 H) 7,94 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,98 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 473,1, R_t = 0,89 min.

Ejemplo 365: 1-etil-3-metil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



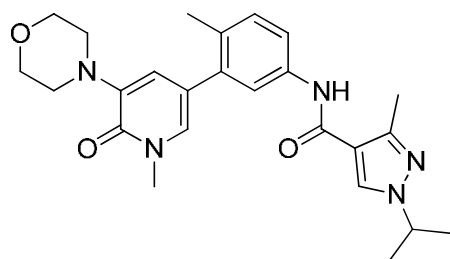
15 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,38 (t, $J=7,25$ Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 3,11 (s a., 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,72 (t, $J=4,41$ Hz, 4 H) 4,09 (c, $J=7,25$ Hz, 2 H) 6,70 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,51 - 7,61 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 9,61 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 436,1, R_t = 0,67 min.

20 **Ejemplo 366:** 1,3-dimetil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

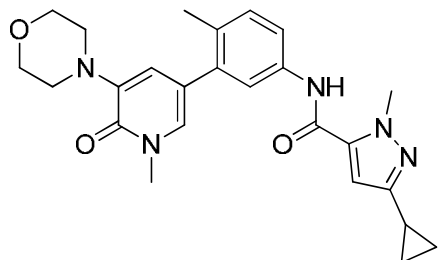


25 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 3,10 (m, 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,72 (t, $J=4,41$ Hz, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 6,70 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,14 - 7,26 (m, 1 H) 7,39 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,56 (dd, $J=4,41, 2,21$ Hz, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 9,62 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 422,1, R_t = 0,62 min.

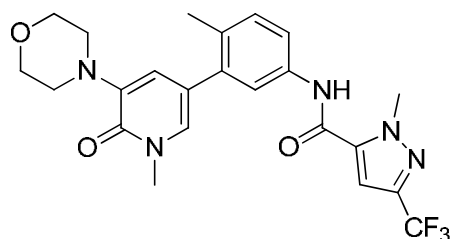
Ejemplo 367: 1-isopropil-3-metil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



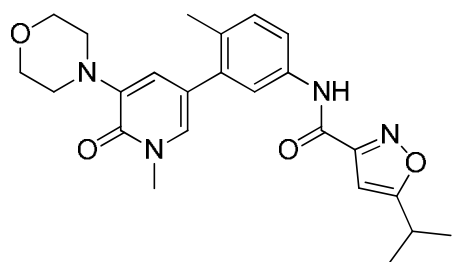
30 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,42 (d, $J=6,62$ Hz, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,10 (s a., 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,72 (t, $J=4,41$ Hz, 4 H) 4,43 (spt, $J=6,62$ Hz, 1 H) 6,70 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,49 - 7,65 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 9,59 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 450,1, R_t = 0,72 min.

Ejemplo 368: 3-ciclopropil-1-metil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida

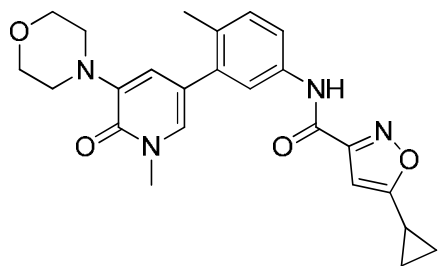
5 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,42 (d, $J=6,62$ Hz, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,10 (s a., 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,72 (t, $J=4,41$ Hz, 4 H) 4,43 (spt, $J=6,62$ Hz, 1 H) 6,70 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,49 - 7,65 (m, 2 H) 8,38 (s, 1 H) 9,59 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 448,1, R_t = 0,78 min.

10 **Ejemplo 369:** 1-metil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

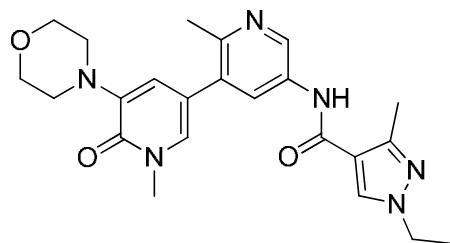
15 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,11 (s a., 4 H) 3,50 (s, 3 H) 3,72 (t, $J=4,41$ Hz, 4 H) 4,16 (s, 3 H) 6,70 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 2 H) 10,38 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 476,1, R_t = 0,86 min.

Ejemplo 371: 5-isopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isoxazol-3-carboxamida

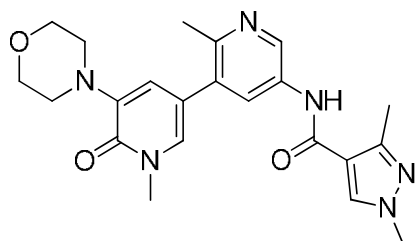
20 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,29 (d, $J=6,94$ Hz, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 3,10 (s a., 4 H) 3,13 - 3,22 (m, 1 H) 3,49 (s, 3 H) 3,68 - 3,74 (m, 4 H) 6,61 - 6,77 (m, 2 H) 7,25 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,58 - 7,74 (m, 2 H) 10,59 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 437,1, R_t = 0,87 min.

Ejemplo 372: 5-ciclopropil-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isoxazol-3-carboxamida

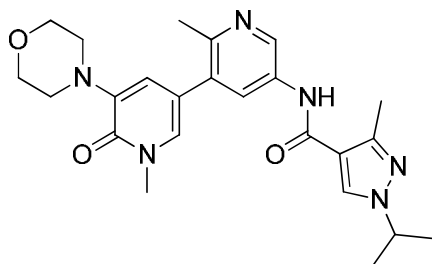
5 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,92 - 0,99 (m, 2 H) 1,09 - 1,16 (m, 2 H) 2,19 - 2,24 (m, 1 H) 2,25 (s, 3 H) 3,10 (s a., 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,71 (t, $J=4,26$ Hz, 4 H) 6,61 (s, 1 H) 6,70 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=8,83$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,56 - 7,75 (m, 2 H) 10,56 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 435,1, R_t = 0,82 min.

Ejemplo 373: N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

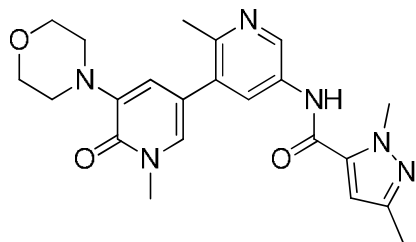
10 LCMS (m/z) ($M+H$) = 437,1, R_t = 0,48 min.

Ejemplo 374: N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida

15 LCMS (m/z) ($M+H$) = 423,1, R_t = 0,44 min.

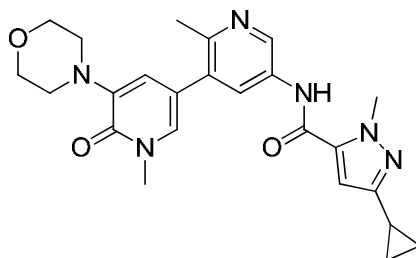
Ejemplo 375: N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

20 LCMS (m/z) ($M+H$) = 451,1, R_t = 0,52 min.

Ejemplo 376: *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida

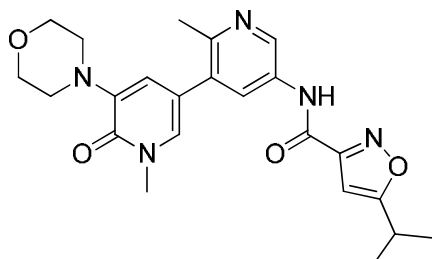
LCMS (m/z) ($M+H$) = 423,1, R_t = 0,47 min.

5

Ejemplo 377: 3-ciclopropil-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

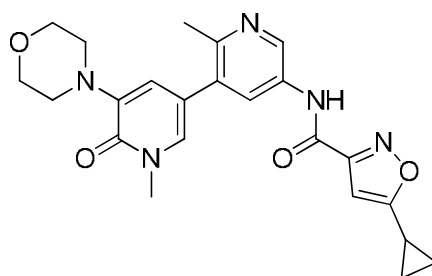
LCMS (m/z) ($M+H$) = 449,1, R_t = 0,54 min.

10

Ejemplo 379: *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-5-isopropilisoxazol-3-carboxamida

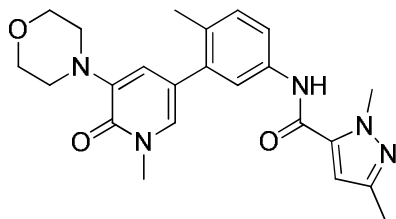
LCMS (m/z) ($M+H$) = 438,1, R_t = 0,59 min.

15

Ejemplo 380: 5-ciclopropil-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)isoxazol-3-carboxamida

LCMS (m/z) ($M+H$) = 436,1, R_t = 0,55 min.

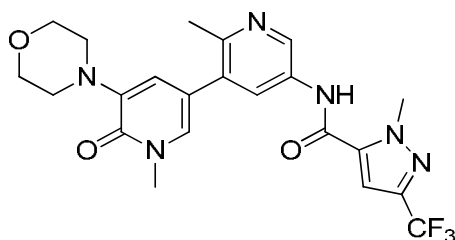
20

Ejemplo 381: 1,3-dimetil-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida

5 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,08 - 2,31 (m, 6 H) 3,11 (s a., 4 H) 3,50 (s, 3 H) 3,72 (t, $J=4,41$ Hz, 4 H) 3,99 (s, 3 H) 6,69 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,25 (d, $J=8,51$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,52 - 7,70 (m, 3 H) 10,09 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 422,1, R_t = 0,69 min.

Ejemplo 382: N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

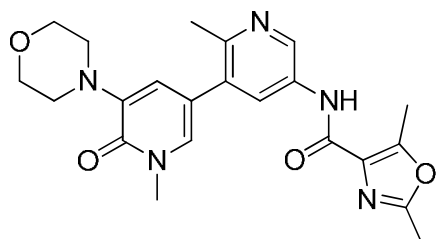
10



LCMS (m/z) ($M+H$) = 477,1, R_t = 0,60 min.

Ejemplo 383: N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida

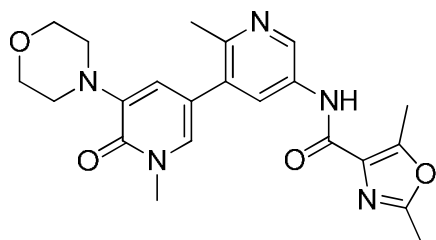
15



LCMS (m/z) ($M+H$) = 424,1, R_t = 0,51 min.

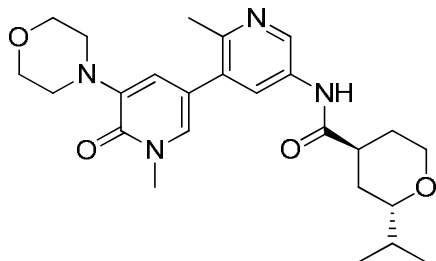
Ejemplo 384: N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida

20



LCMS (m/z) ($M+H$) = 424,1, R_t = 0,51 min.

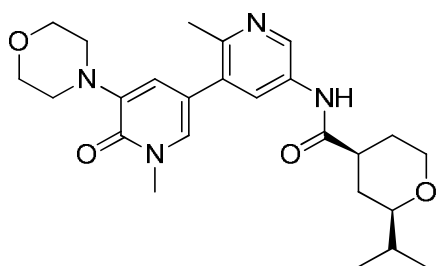
Ejemplo 385: *trans*-1,3-dimetil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica



5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,93 (dd, $J=16,82$, 6,65 Hz, 6 H) 1,57 - 2,08 (m, 7 H) 2,50 (s, 3 H) 2,81 - 2,95 (m, 1 H) 3,11 - 3,29 (m, 4 H) 3,42 (ddd, $J=9,88$, 7,14, 2,15 Hz, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 3,71 - 4,01 (m, 7 H) 6,60 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,00 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,57 (s a., 1 H) 8,23 (s a., 1 H) 8,38 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 455,1, R_t = 0,52 min.

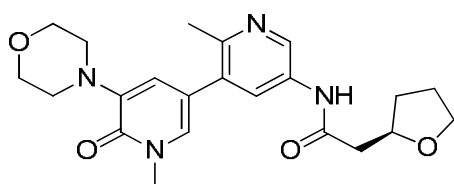
Ejemplo 386: *cis*-1,3-dimetil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica

10



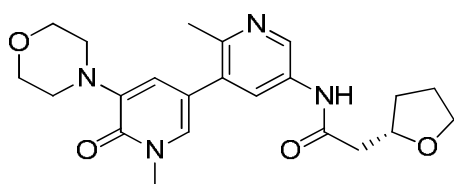
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,94 (dd, $J=12,52$, 6,65 Hz, 6 H) 1,42 - 2,01 (m, 8 H) 2,43 - 2,62 (m, 4 H) 3,06 (dd, $J=9,98$, 6,06 Hz, 1 H) 3,20 (d, $J=4,30$ Hz, 4 H) 3,40 - 3,53 (m, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 3,80 - 3,99 (m, 4 H) 4,03 - 4,24 (m, 1 H) 6,61 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,00 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,22 (s a., 1 H) 8,40 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 455,1, R_t = 0,52 min.

Ejemplo 387: (*R*)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetamida



20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,50 - 1,83 (m, 7 H) 1,90 - 2,05 (m, 2 H) 2,08 - 2,22 (m, 1 H) 2,49 (s, 2 H) 2,55 - 2,63 (m, 1 H) 2,63 - 2,71 (m, 1 H) 3,15 - 3,27 (m, 4 H) 3,60 (s, 3 H) 3,84 - 3,94 (m, 5 H) 3,96 - 4,08 (m, 1 H) 4,15 - 4,32 (m, 1 H) 6,61 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 6,99 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,78 (s a., 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 413,1, R_t = 0,43 min.

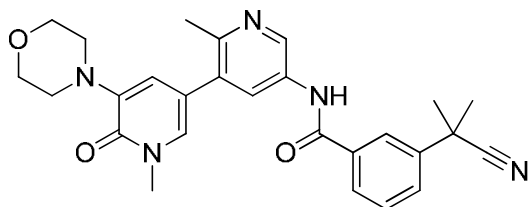
25 **Ejemplo 388:** (*S*)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetamida



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,50 - 1,83 (m, 7 H) 1,90 - 2,05 (m, 2 H) 2,08 - 2,22 (m, 1 H) 2,49 (s, 2 H) 2,55 - 2,63 (m, 1 H) 2,63 - 2,71 (m, 1 H) 3,15 - 3,27 (m, 4 H) 3,60 (s, 3 H) 3,84 - 3,94 (m, 5 H) 3,96 - 4,08 (m, 1 H) 4,15 - 4,32 (m, 1 H) 6,61 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 6,99 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,78 (s a., 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 413,1, R_t = 0,43 min.

5

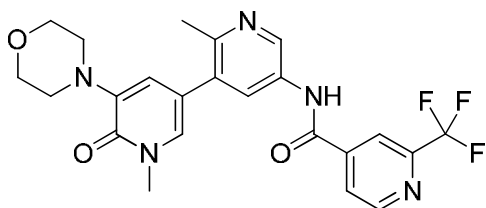
Ejemplo 389: 3-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)benzamida



^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd}3\text{od}\rangle$) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,69 (s, 3 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 6,98 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,65 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,99 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,19 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 472,1, R_t = 0,60 min.

10

Ejemplo 390: *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

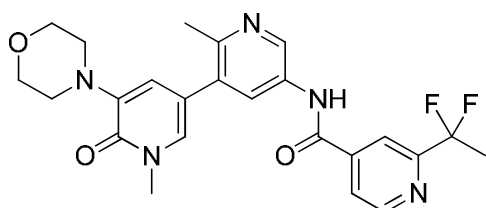


15

^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd}3\text{od}\rangle$) δ ppm 2,72 (s, 3 H) 3,14 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,91 (m, 4 H) 6,97 (d, $J=2,30$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=2,25$ Hz, 1 H) 8,19 (dd, $J=5,01$, 1,54 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,43 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,99 (d, $J=5,14$ Hz, 1 H) 9,23 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 474,0, R_t = 0,56 min.

20

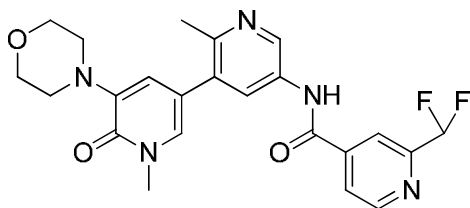
Ejemplo 391: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd}3\text{od}\rangle$) δ ppm 2,07 (t, $J=18,73$ Hz, 3 H) 2,69 (s, 3 H) 3,14 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,92 (m, 4 H) 6,97 (d, $J=2,25$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=2,20$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,26 (d, $J=0,73$ Hz, 1 H) 8,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,88 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,17 (d, $J=2,30$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 470,1, R_t = 0,55 min.

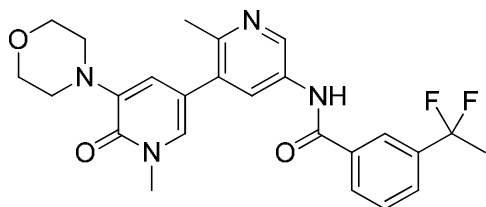
25

Ejemplo 392: 2-(difluorometil)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



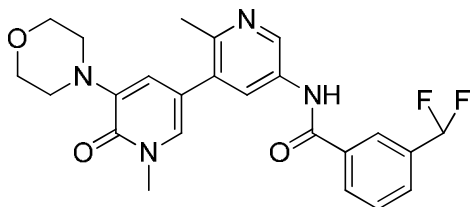
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,71 (s, 3 H) 3,16 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,92 (m, 4 H) 6,70 - 7,03 (m, 2 H) 7,54 (d, $J=2,30$ Hz, 1 H) 8,08 (d, $J=5,14$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=2,40$ Hz, 1 H) 8,91 (d, $J=4,99$ Hz, 1 H) 9,22 (d, $J=2,30$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 456,0, R_t = 0,50 min.

5 **Ejemplo 393:** 3-(1,1-difluoroetil)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)benzamida



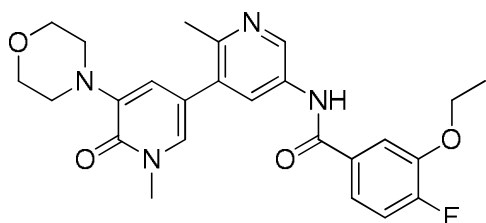
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,01 (t, $J=18,39$ Hz, 3 H) 2,73 (s, 3 H) 3,12 - 3,25 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,81 - 3,95 (m, 4 H) 6,98 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,56 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,64 - 7,74 (m, 1 H) 7,84 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,48 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,32 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 469,1, R_t = 0,62 min.

Ejemplo 394: 3-(difluorometil)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)benzamida



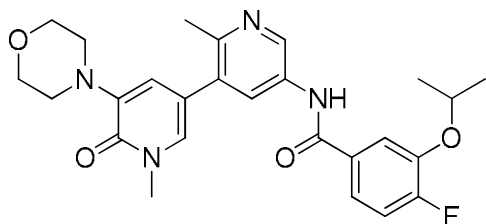
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,73 (s, 3 H) 3,15 - 3,23 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 6,74 - 7,09 (m, 2 H) 7,55 (d, $J=2,30$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 1 H) 7,85 (d, $J=7,58$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,47 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,30 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 455,0, R_t = 0,57 min.

Ejemplo 395: *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-etoxi-4-fluorobenzamida

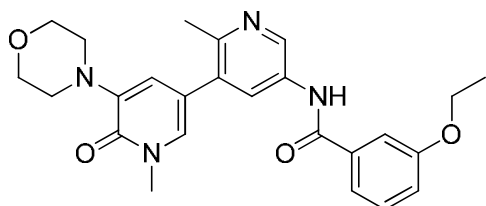


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,48 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 3,13 - 3,23 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 4,23 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 6,97 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,28 (dd, $J=10,76, 8,41$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,62 (ddd, $J=8,22, 4,11, 2,15$ Hz, 1 H) 7,74 (dd, $J=8,02, 1,76$ Hz, 1 H) 8,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,15 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 467,3, R_t = 0,61 min.

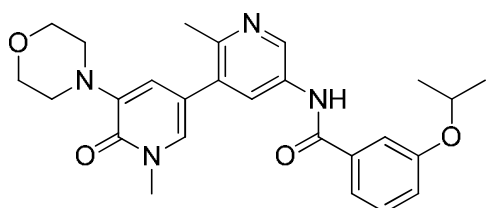
Ejemplo 396: *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-fluoro-3-isopropoxibenzamida



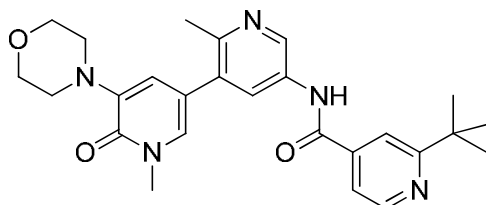
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,40 (d, $J=5,87$ Hz, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,12 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,94 (m, 4 H) 4,74 (dt, $J=12,13, 6,06$ Hz, 1 H) 6,97 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,29 (dd, $J=10,56, 8,61$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,64 (ddd, $J=8,41, 4,11, 2,35$ Hz, 1 H) 7,76 (dd, $J=7,83, 1,96$ Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,22 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 481,2, R_t = 0,66 min.

Ejemplo 397: *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-etoxibenzamida

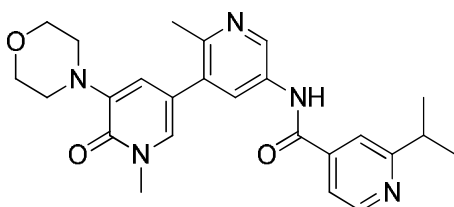
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,44 (t, $J=6,85$ Hz, 3 H) 2,70 (s, 3 H) 3,14 - 3,23 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 4,15 (c, $J=6,78$ Hz, 2 H) 6,97 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,21 (dd, $J=8,02$, 2,15 Hz, 1 H) 7,47 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 3 H) 8,41 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,23 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 449,3, Rt = 0,59 min.

Ejemplo 398: *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-isopropoxibenzamida

10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,37 (d, $J=5,87$ Hz, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,81 - 3,94 (m, 4 H) 4,72 (quin, $J=6,16$ Hz, 1 H) 6,97 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,20 (dd, $J=8,02$, 2,15 Hz, 1 H) 7,47 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 7,50 - 7,60 (m, 3 H) 8,42 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,23 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 463,3, Rt = 0,63 min.

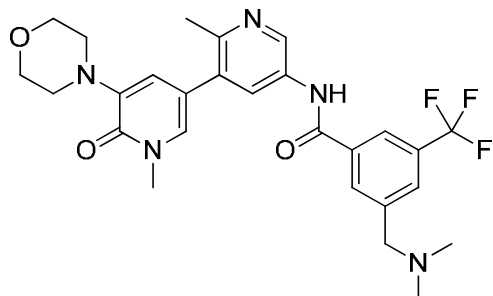
Ejemplo 399: 2-(*tert*-butil)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,73 (s, 3 H) 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 6,97 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,78 - 7,87 (m, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,46 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,27 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 462,3, Rt = 0,47 min.

Ejemplo 400: *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida

25 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,42 (d, $J=6,65$ Hz, 6 H) 2,72 (s, 3 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,23 - 3,30 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 6,97 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,91 (dd, $J=5,28$, 1,37 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,45 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 9,26 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 448,3, Rt = 0,44 min.

Ejemplo 401: *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)benzamida

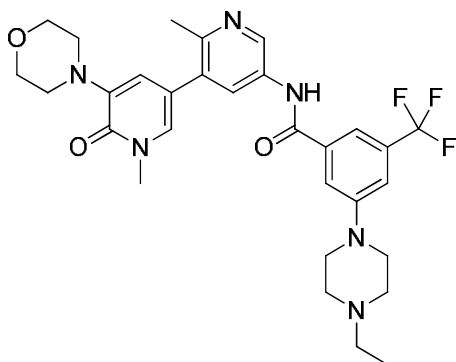


5

^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,70 (s, 3 H) 2,94 (s, 6 H) 3,15 - 3,23 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 4,55 (s, 2 H) 6,96 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,53 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,45 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,50 (d, $J=6,65$ Hz, 2 H) 9,21 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 540,3, R_t = 0,50 min.

10

Ejemplo 402: *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida

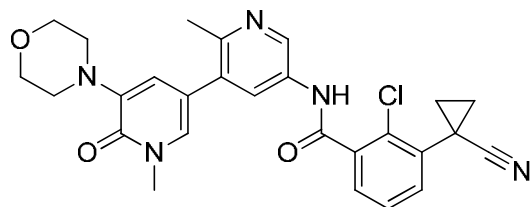


15

^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,43 (t, $J=7,24$ Hz, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 3,11 - 3,20 (m, 4 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,73 (s a., 1 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 4,11 (s a., 1 H) 6,96 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,51 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,88 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 8,36 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,12 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 585,2, R_t = 0,55 min.

20

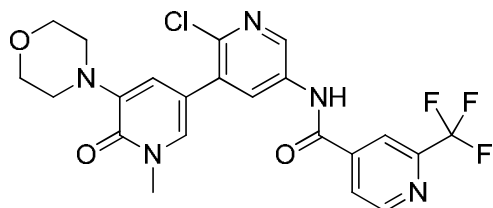
Ejemplo 403: 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)benzamida



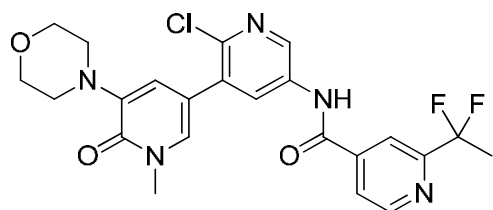
25

^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,45 - 1,53 (m, 2 H) 1,78 - 1,88 (m, 2 H) 2,70 (s, 3 H) 3,11 - 3,23 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 6,96 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 7,65 (dd, $J=7,83, 1,57$ Hz, 1 H) 7,70 (dd, $J=7,63, 1,37$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,19 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 504,2, R_t = 0,59 min.

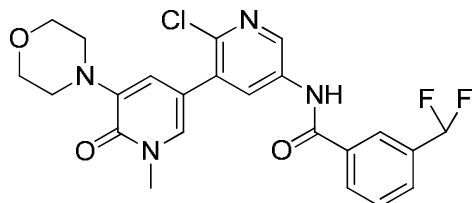
Los siguientes compuestos se prepararon utilizando métodos similares a los descritos en el Método 7 y el Ejemplo 171 utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 404: *N*-(2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

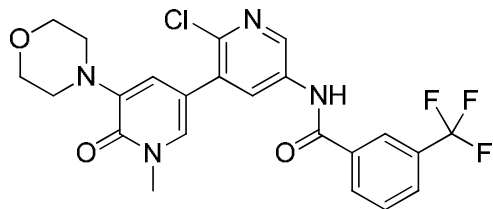
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd}_3\text{od}\rangle$) δ ppm 3,14 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 7,10 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,30 - 8,39 (m, 2 H) 8,75 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 8,96 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 494,0, Rt = 0,74 min.

Ejemplo 405: *N*-(2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida

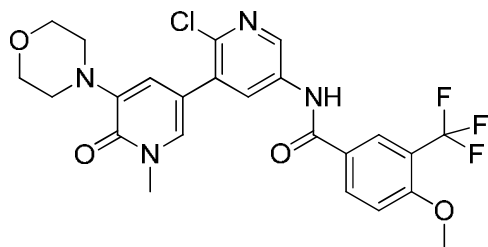
10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd}_3\text{od}\rangle$) δ ppm 2,06 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 3,12 - 3,26 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,95 (m, 4 H) 7,10 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,75 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 8,85 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 490,1, Rt = 0,72 min.

Ejemplo 406: *N*-(2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(difluorometil)benzamida

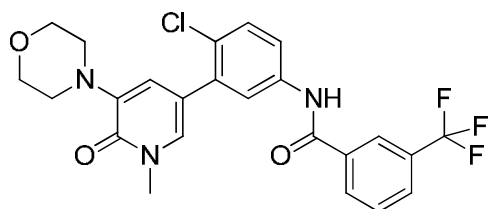
20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd}_3\text{od}\rangle$) δ ppm 3,14 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,85 - 3,94 (m, 4 H) 6,73 - 7,06 (m, 1 H) 7,10 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,65 - 7,74 (m, 1 H) 7,82 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,34 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,74 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 475,0, Rt = 0,75 min.

Ejemplo 407: *N*-(2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

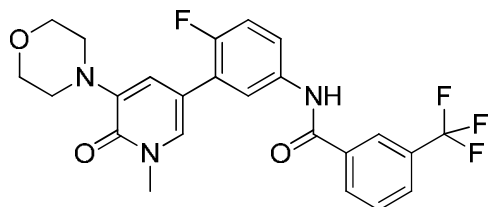
25 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd}_3\text{od}\rangle$) δ ppm 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 7,11 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 8,75 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 493,0, Rt = 0,84 min.

Ejemplo 408: *N*-(2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida

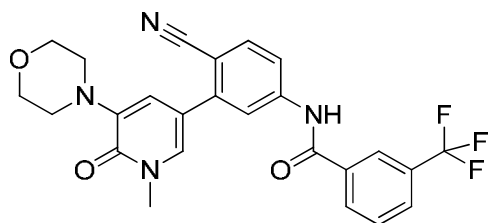
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,12 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,93 (m, 4 H) 4,03 (s, 3 H) 7,10 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,37 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,21 - 8,37 (m, 3 H) 8,72 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 523,2, R_t = 0,83 min.

Ejemplo 409: *N*-(4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,14 - 3,23 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,93 (m, 4 H) 7,10 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 2 H) 7,68 - 7,80 (m, 2 H) 7,86 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 7,92 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,23 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 492,2, R_t = 0,90 min.

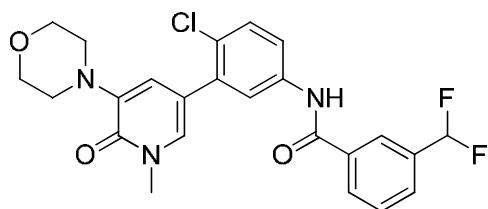
Ejemplo 410: *N*-(4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,17 - 3,25 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,86 - 3,93 (m, 4 H) 7,19 (s, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,85 - 7,96 (m, 2 H) 8,24 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 476,3, R_t = 0,86 min.

Ejemplo 411: *N*-(4-ciano-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,18 - 3,23 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,85 - 3,92 (m, 4 H) 7,22 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,68 (dd, $J=8,22, 1,57$ Hz, 1 H) 7,77 - 7,83 (m, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 7,93 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 - 8,33 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 483,3, R_t = 0,86 min.

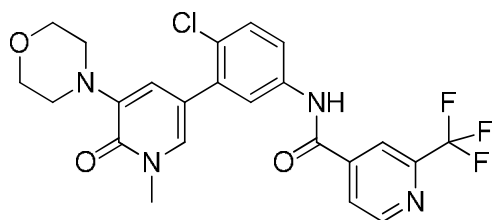
30

Ejemplo 412: *N*-(4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(difluorometil)benzamida

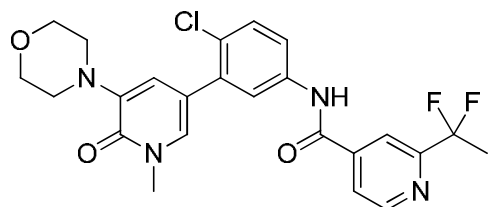
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,12 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 6,73 - 7,05 (m, 1 H) 7,08 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,52 (dd, $J=5,28, 3,33$ Hz, 2 H) 7,63 - 7,75 (m, 2 H) 7,80 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,11 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 474,0, Rt = 0,88 min.

Ejemplo 413: *N*-(4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

10



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,15 - 3,25 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,95 (m, 4 H) 7,10 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,74 (dd, $J=8,80, 2,54$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,94 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 493,1, Rt = 0,87 min.

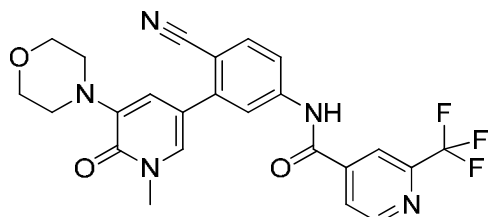
Ejemplo 414: *N*-(4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida

20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,05 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 3,16 - 3,25 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 7,12 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 7,74 (dd, $J=8,80, 2,54$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,83 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 489,2, Rt = 0,81 min.

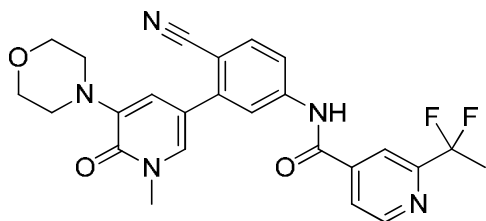
Ejemplo 415: *N*-(4-ciano-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

25



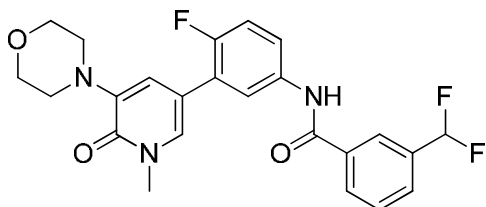
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,18 - 3,26 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,84 - 3,94 (m, 4 H) 7,24 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,70 (dd, $J=8,22, 1,57$ Hz, 1 H) 7,82 - 7,91 (m, 2 H) 7,95 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,99 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 484,2, R_t = 0,72 min.

5 **Ejemplo 416:** *N*-(4-ciano-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida



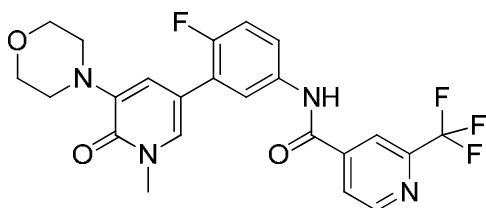
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,07 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 3,18 - 3,28 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,83 - 3,96 (m, 4 H) 7,27 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,69 (dd, $J=8,22, 1,57$ Hz, 1 H) 7,87 (dd, $J=5,09, 3,13$ Hz, 2 H) 7,94 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,88 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 484,2, R_t = 0,72 min.

Ejemplo 417: 3-(difluorometil)-*N*-(4-fluoro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida



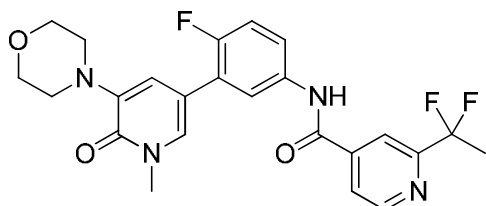
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,18 - 3,27 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,86 - 3,95 (m, 4 H) 6,73 - 7,07 (m, 1 H) 7,18 - 7,29 (m, 2 H) 7,62 - 7,73 (m, 3 H) 7,79 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,89 (dd, $J=7,04, 2,74$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 458,2, R_t = 0,79 min.

20 **Ejemplo 418:** *N*-(4-ciano-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,19 - 3,26 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,86 - 3,95 (m, 4 H) 7,17 - 7,32 (m, 2 H) 7,63 - 7,74 (m, 2 H) 7,92 (dd, $J=6,85, 2,54$ Hz, 1 H) 8,15 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,94 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 477,2, R_t = 0,78 min.

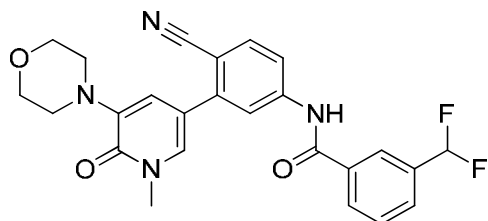
30 **Ejemplo 419:** *N*-(4-ciano-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,06 (t, *J*=18,59 Hz, 3 H) 3,19 - 3,27 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,86 - 3,97 (m, 4 H) 7,17 - 7,31 (m, 2 H) 7,63 - 7,75 (m, 2 H) 7,91 (dd, *J*=7,04, 2,35 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,84 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,2, Rt = 0,76 min.

5

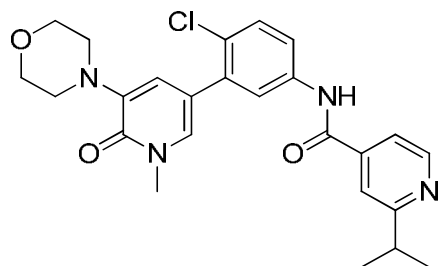
Ejemplo 420: *N*-(4-ciano-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(difluorometil)benzamida



10 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 3,18 - 3,24 (m, 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,85 - 3,91 (m, 4 H) 6,76 - 7,10 (m, 1 H) 7,22 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,64 - 7,69 (m, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 3 H) 7,93 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 465,3, Rt = 0,78 min.

15

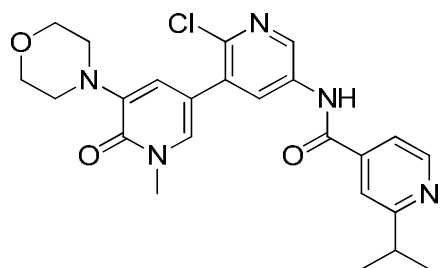
Ejemplo 421: *N*-(4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-isopropilisonicotinamida



20 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,44 (d, *J*=7,04 Hz, 6 H) 3,12 - 3,21 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 7,04 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,50 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=8,61 Hz, 1 H) 7,71 - 7,78 (m, 1 H) 7,86 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,00 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,77 (d, *J*=5,87 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 467,1, Rt = 0,67 min.

20

Ejemplo 422: *N*-(2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida

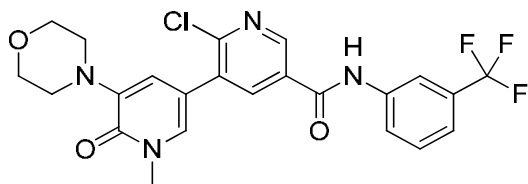


25 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (d, *J*=7,04 Hz, 6 H) 3,14 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,92 (m, 4 H) 7,07 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,05 (dd, *J*=5,48, 1,17 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,34 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 468,1, Rt = 0,59 min.

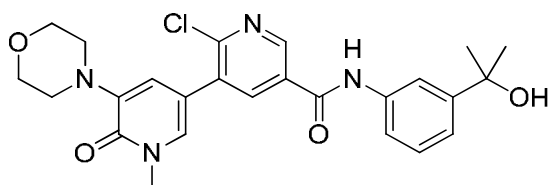
25

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 171 utilizando los materiales de partida apropiados.

30

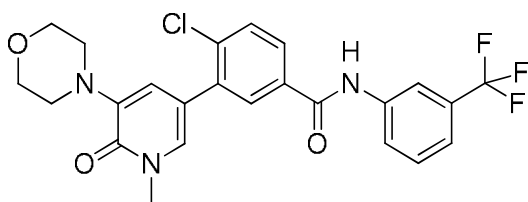
Ejemplo 423: 2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida

5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 3,16 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,85 - 3,92 (m, 4 H) 7,14 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,48 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 2 H) 7,97 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,93 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 493,2, R_t = 0,86 min.

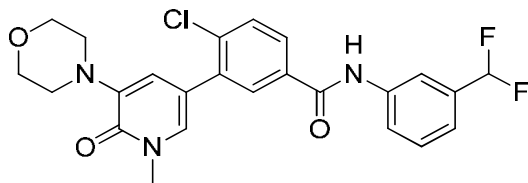
Ejemplo 424: 2-cloro-*N*-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida

10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,57 (s, 6 H) 3,14 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,92 (m, 4 H) 7,13 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 2 H) 7,58 - 7,66 (m, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 8,37 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,91 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 483,2, R_t = 0,67 min.

15

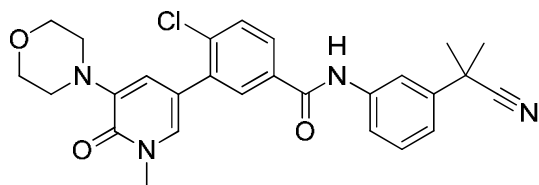
Ejemplo 425: 4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 3,16 - 3,25 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,94 (m, 4 H) 7,15 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,46 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,69 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,91 - 7,99 (m, 2 H) 8,01 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 492,2, R_t = 0,92 min.

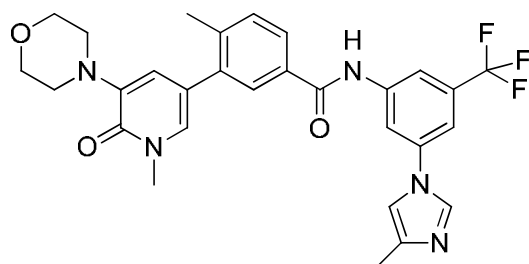
Ejemplo 426: 4-cloro-*N*-(3-(difluorometil)fenil)-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida

25

^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 3,16 - 3,25 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,84 - 3,95 (m, 4 H) 6,60 - 6,97 (m, 1 H) 7,13 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,51 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,57 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,69 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,94 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,97 - 8,07 (m, 2 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 474,2, R_t = 0,84 min.

Ejemplo 427: 4-cloro-*N*-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida

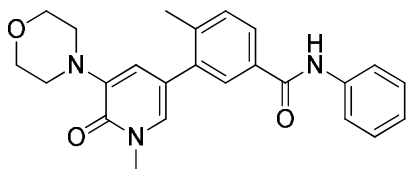
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,77 (s, 6 H) 3,15 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 7,10 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,45 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 7,56 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,66 - 7,75 (m, 2 H) 7,91 - 7,98 (m, 2 H) 8,01 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 491,3, R_t = 0,85 min.

Ejemplo 428: 4-metil-*N*-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida

10

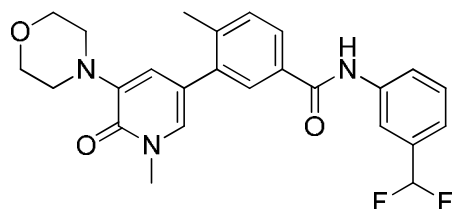
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,82 - 3,94 (m, 4 H) 6,95 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,50 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,79 - 7,99 (m, 4 H) 8,16 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 9,44 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 552,3, R_t = 0,69 min.

15

Ejemplo 429: 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-fenilbenzamida

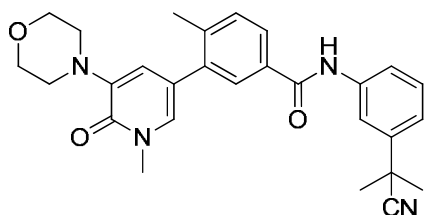
20

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 3,09 - 3,24 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,81 - 4,07 (m, 4 H) 7,03 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,11 - 7,19 (m, 1 H) 7,35 (t, $J=7,83$ Hz, 2 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,67 (d, $J=7,83$ Hz, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 7,84 (dd, $J=7,83, 1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 404,1, R_t = 0,77 min.

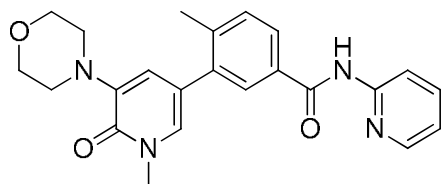
Ejemplo 430: *N*-(3-(difluorometil)fenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida

25

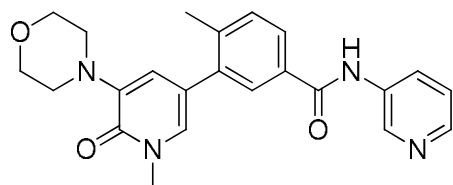
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 3,07 - 3,23 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,80 - 3,92 (m, 4 H) 6,51 - 6,95 (m, 1 H) 7,02 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,62 (m, 3 H) 7,74 - 7,89 (m, 3 H) 7,97 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 454,1, R_t = 0,85 min.

Ejemplo 431: *N*-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida

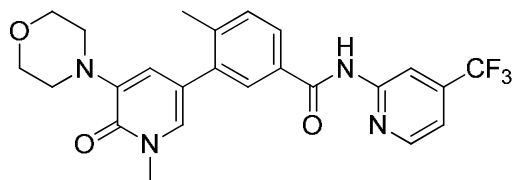
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,40 (s, 3 H) 3,09 - 3,23 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,82 - 3,94 (m, 4 H) 7,03 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,51 (m, 3 H) 7,68 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 2 H) 7,93 (s, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 471,2, Rt = 0,85 min.

Ejemplo 432: 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(piridin-2-il)benzamida

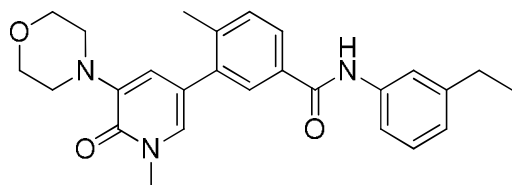
10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 3,01 - 3,20 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,80 - 3,91 (m, 4 H) 6,94 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,44 - 7,63 (m, 2 H) 7,83 - 8,00 (m, 3 H) 8,15 - 8,31 (m, 1 H) 8,42 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 405,1, Rt = 0,56 min.

Ejemplo 433: 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(piridin-3-il)benzamida

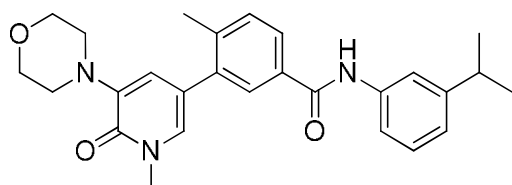
20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 3,07 - 3,18 (m, 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 6,92 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,48 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,84 - 8,01 (m, 3 H) 8,52 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,61 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 9,42 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 405,1, Rt = 0,51 min.

Ejemplo 434: 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida

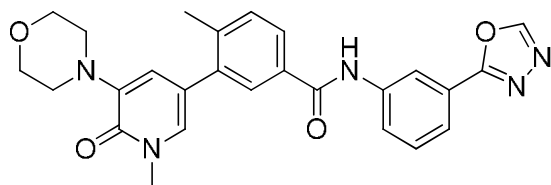
25 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 3,00 - 3,22 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,82 - 3,98 (m, 4 H) 7,01 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,54 (m, 3 H) 7,79 - 7,99 (m, 2 H) 8,48 - 8,65 (m, 2 H), LCMS (m/z) (M+H) = 473,2, Rt = 0,86 min.

Ejemplo 435: *N*-(3-etilfenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida

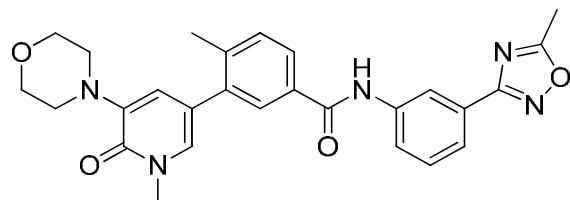
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,25 (t, $J=7,43$ Hz, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 2,66 (c, $J=7,56$ Hz, 2 H) 3,08 - 3,23 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,80 - 3,98 (m, 4 H) 6,85 - 7,09 (m, 2 H) 7,26 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,35 - 7,58 (m, 4 H) 7,75 - 7,98 (m, 2 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 432,3, R_t = 0,87 min.

Ejemplo 436: *N*-(3-isopropilfenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida

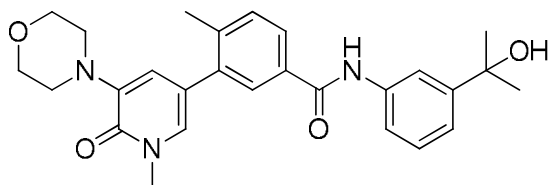
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,26 (d, $J=7,04$ Hz, 7 H) 2,39 (s, 3 H) 2,90 (dt, $J=13,69, 6,85$ Hz, 1 H) 3,13 - 3,25 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,81 - 4,01 (m, 4 H) 7,03 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 7,09 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,26 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,52 (m, 3 H) 7,56 (s, 1 H) 7,78 - 7,91 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 446,3, R_t = 0,92 min.

Ejemplo 437: *N*-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida

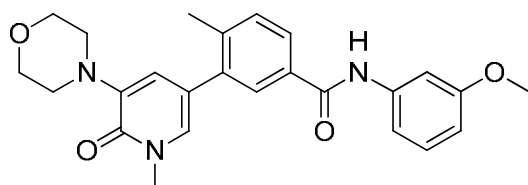
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 3,17 (s a., 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,78 - 3,99 (m, 4 H) 6,99 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,46 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,58 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 3 H) 7,96 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 472,2, R_t = 0,69 min.

Ejemplo 438: 4-metil-*N*-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida

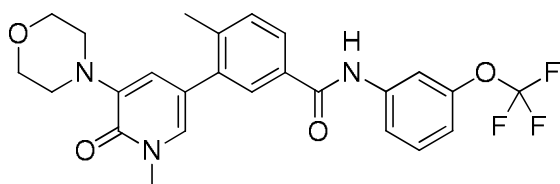
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,25 (s a., 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,83 - 3,99 (m, 4 H) 7,12 (s, 1 H) 7,49 (dt, $J=16,34, 8,07$ Hz, 3 H) 7,77 - 7,96 (m, 4 H) 8,42 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 486,3, R_t = 0,80 min.

Ejemplo 439: *N*-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida

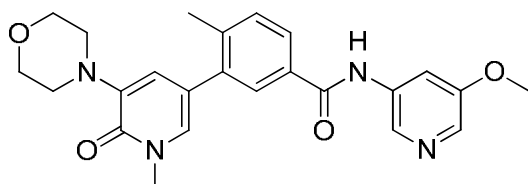
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,54 (s, 6 H) 2,39 (s, 3 H) 3,16 (s a., 4 H) 3,64 (s, 3 H) 3,79 - 4,13 (m, 4 H) 6,98 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,18 - 7,34 (m, 2 H) 7,35 - 7,50 (m, 2 H) 7,58 (d, $J=7,04$ Hz, 1 H) 7,75 - 7,94 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 462,3, Rt = 0,70 min.

Ejemplo 440: *N*-(3-metoxifenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida

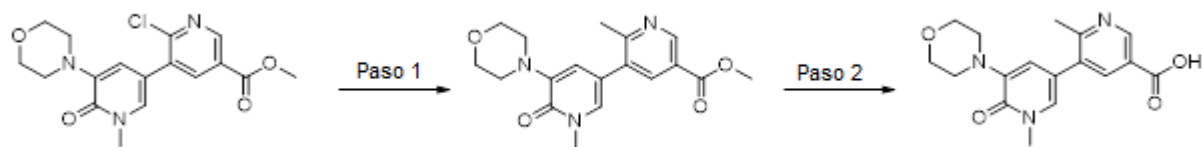
10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 3,16 - 3,22 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 3,85 - 3,91 (m, 4 H) 6,74 (dt, $J=7,14$, 2,10 Hz, 1 H) 7,01 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,20 - 7,31 (m, 2 H) 7,39 - 7,44 (m, 2 H) 7,46 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,86 (dd, $J=8,02$, 1,76 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 434,3, Rt = 0,80 min.

Ejemplo 441: 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometoxi)fenil)benzamida

20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,42 (s, 3 H) 3,17 - 3,23 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,85 - 3,93 (m, 4 H) 7,00 - 7,09 (m, 2 H) 7,41 - 7,50 (m, 3 H) 7,67 (d, $J=9,39$ Hz, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 3 H). LCMS (m/z) (M+H) = 488,4, Rt = 0,96 min.

Ejemplo 442: *N*-(5-metoxipiridin-3-il)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida

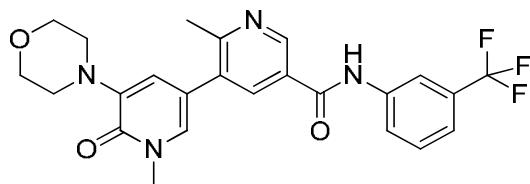
25 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 3,13 - 3,19 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,85 - 3,91 (m, 4 H) 4,01 (s, 3 H) 6,95 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,50 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,90 - 7,96 (m, 1 H) 8,21 (d, $J=16,04$ Hz, 2 H) 8,88 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 435,3, Rt = 0,57 min.

Síntesis de ácido 1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxílico

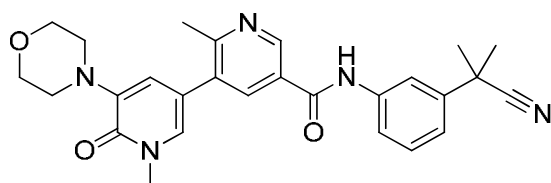
5 **Paso 1:** A una disolución 0,15M de 2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxilato de metilo (1,00 equiv.) en DME se añadieron trimetilboroxina (2,00 equiv.), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,10 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.). La mezcla de reacción se irradió a 130 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con 2:1 de DCM:MeOH y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (heptanos con un gradiente de acetato de etilo:metanol 10:1 de 50-100%) para dar
10 1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxilato de metilo (rendimiento del 17,0 %) como una película amarilla. LCMS (*m/z*) (M+H) = 344,1, Rt = 0,43 min.

15 **Paso 2:** A una disolución 0,10M de 1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxilato de metilo (1,00 equiv.) en THF se añadió hidróxido de litio acuoso 2,0M (3,00 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 3 con HCl acuoso y se concentró para dar ácido 1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxílico bruto como un sólido amarillo (asumiendo un rendimiento del 100%). LCMS (*m/z*) (M+H) = 330,0, Rt = 0,32 min.

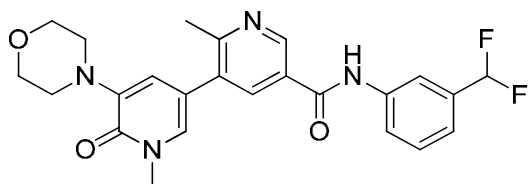
20 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 171 utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 443: 1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida

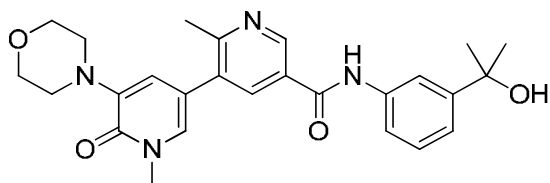
25 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,74 (s, 3 H) 3,13 - 3,26 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 7,01 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,49 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,60 (t, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,55 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,11 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,2, Rt = 0,69 min.

Ejemplo 444: N-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida

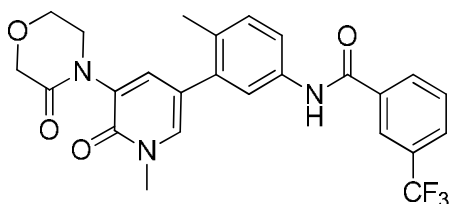
30 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,76 (s, 6 H) 2,77 (s, 3 H) 3,12 - 3,25 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,80 - 3,94 (m, 4 H) 7,01 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,46 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,75 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,64 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 9,13 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,3, Rt = 0,63 min.

Ejemplo 445: *N*-(3-(difluorometil)fenil)-1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida

5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,73 (s, 3 H) 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 6,63 - 6,97 (m, 1 H) 7,01 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,37 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 2 H) 7,87 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,51 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,09 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 455,2, R_t = 0,60 min.

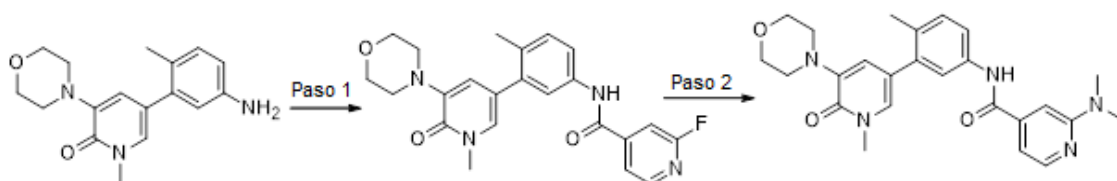
Ejemplo 446: *N*-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida

10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,56 (s, 6 H) 2,77 (s, 3 H) 3,11 - 3,25 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,80 - 3,94 (m, 4 H) 7,02 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,29 - 7,41 (m, 2 H) 7,56 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J=7,04$ Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,67 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 9,13 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 463,3, R_t = 0,52 min.

Ejemplo 451: *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(3-oxomorfolino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

20 A una disolución 0,1M de *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,00 equiv.) en DCM se añadieron cloruro de benciltriethylamonio (4,10 equiv.) y permanganato de potasio (4,00 equiv.). La mezcla se agitó a 45 °C durante 7 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se trató con bisulfito de sodio (12,0 equiv.). La mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió más agua, y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa y se liofilizó para dar *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(3-oxomorfolino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como su sal de TFA, un sólido blanco, con un rendimiento del 11,0%.

30 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,67 - 3,80 (m, 5 H) 4,02 - 4,12 (m, 2 H) 4,31 (s, 2 H) 7,33 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,58 - 7,68 (m, 2 H) 7,71 - 7,78 (m, 2 H) 7,80 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H); LCMS (m/z) ($M+H$) = 486,1, R_t = 0,86 min.

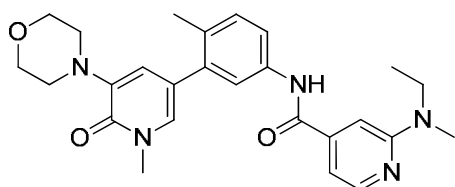
Ejemplo 452: 2-(dimetilamino)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida

Paso 1: A una disolución de 5-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.) en DMF (0,09M) se añadieron ácido 2-fluoroisonicotínico (1,2 equiv), EDC (1,2 equiv.) y HOAt (1,2 equiv.). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se trató por reparto entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 423, Rt = 0,74 min.

Paso 2: A una disolución de 2-fluoro-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida (1,0 equiv.) en DMSO se añadieron dimetilamina (1,5 equiv., sal de HCl) y DIEA (2,0 equiv.), y la reacción se calentó hasta 140 C durante 3 horas. La disolución se filtró entonces a través de un filtro de HPLC y se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa. Las fracciones puras se liofilizaron para producir 2-(dimetilamino)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida como la sal de TFA. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,13 (d, $J=3,52$ Hz, 4 H) 3,34 (s, 6 H) 3,63 (s, 3 H) 3,78 - 3,91 (m, 4 H) 6,89 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,19 - 7,39 (m, 3 H) 7,53 - 7,74 (m, 3 H) 8,04 (d, $J=6,65$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 449,2, Rt = 0,60 min.

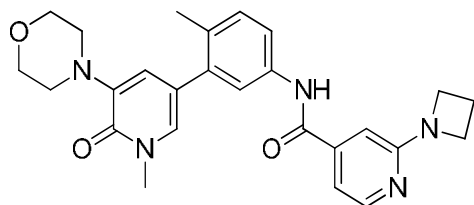
Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 452 utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 453: 2-(etil(metil)amino)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida



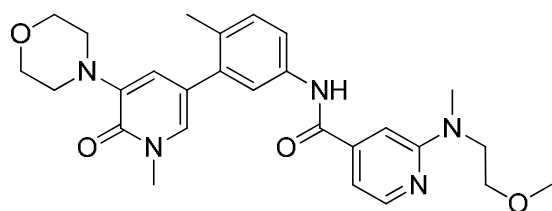
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,31 (t, $J=7,24$ Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,03 - 3,18 (m, 4 H) 3,75 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 6,89 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,20 - 7,38 (m, 3 H) 7,54 - 7,70 (m, 3 H) 8,02 (d, $J=6,26$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 462,2, Rt = 0,61 min.

Ejemplo 454: 2-(azetidín-1-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida



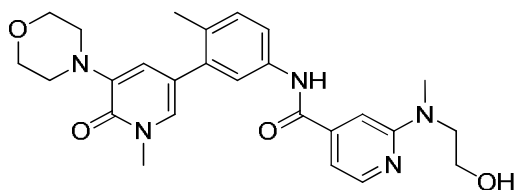
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,61 (quin, $J=7,73$ Hz, 2 H) 3,03 - 3,16 (m, 4 H) 3,63 (s, 3 H) 3,79 - 4,05 (m, 4 H) 4,39 (t, $J=7,63$ Hz, 4 H) 6,89 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,18 - 7,37 (m, 4 H) 7,53 - 7,67 (m, 2 H) 7,98 (d, $J=6,65$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 460,2, Rt = 0,60 min.

Ejemplo 455: 2-((2-metoxietil)(metil)amino)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida



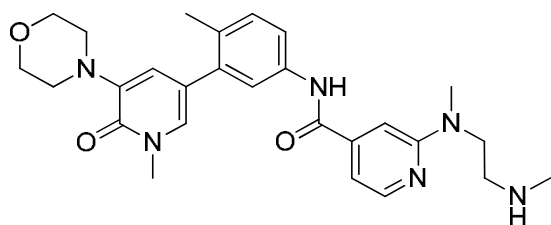
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 3,16 (s a., 4 H) 3,37 (s, 3 H) 3,39 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,74 (t, $J=4,89$ Hz, 2 H) 3,82 - 3,90 (m, 4 H) 3,94 (t, $J=5,04$ Hz, 2 H) 6,93 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 3 H) 7,59 - 7,65 (m, 2 H) 7,73 (s, 1 H) 8,05 (d, $J=6,31$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 492,2, Rt = 0,64 min.

Ejemplo 456: 2-((2-hidroxietyl)(metil)amino)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida



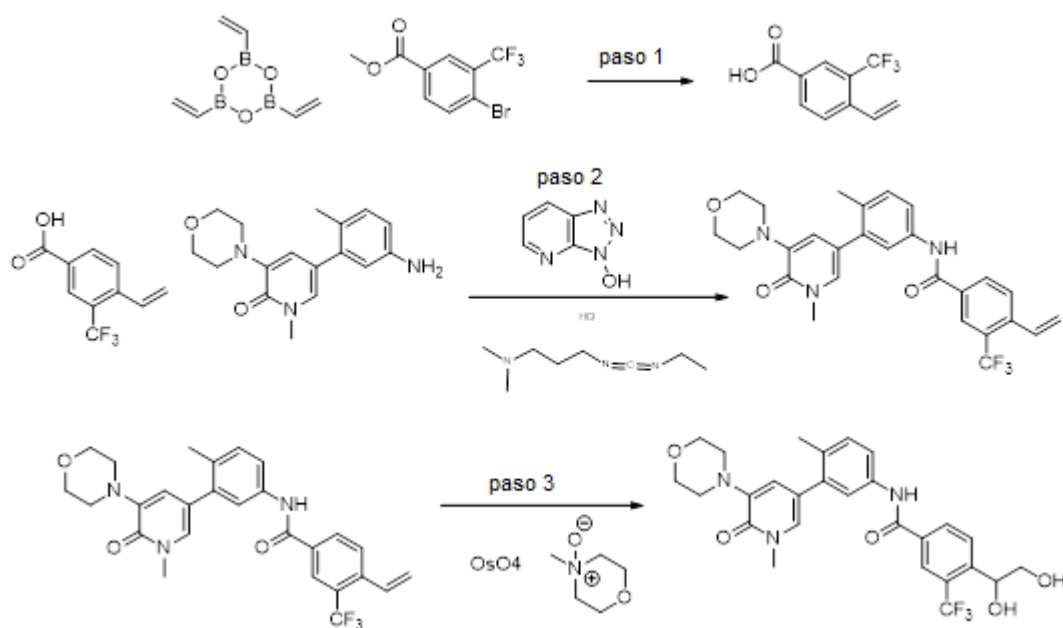
5 ^1H RMN (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,04 - 3,18 (m, 4 H) 3,38 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,84 - 3,97 (m, 8 H) 6,94 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 2 H) 7,37 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,59 - 7,67 (m, 2 H) 7,77 (s, 1 H) 8,05 (d, $J=6,62$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 478,2, Rt = 0,60 min.

10 **Ejemplo 457:** 2-(metil(2-(metilamino)etil)amino)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida



15 ^1H RMN (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 2,77 (s, 3 H) 3,17 (s a., 4 H) 3,21 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,78 - 3,92 (m, 4 H) 3,98 (t, $J=5,67$ Hz, 2 H) 6,97 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=5,36$ Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,32 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,57 - 7,65 (m, 2 H) 8,29 (d, $J=5,36$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 491,3, Rt = 0,60 min.

Ejemplo 460: 4-(1,2-dihidroxietyl)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



20

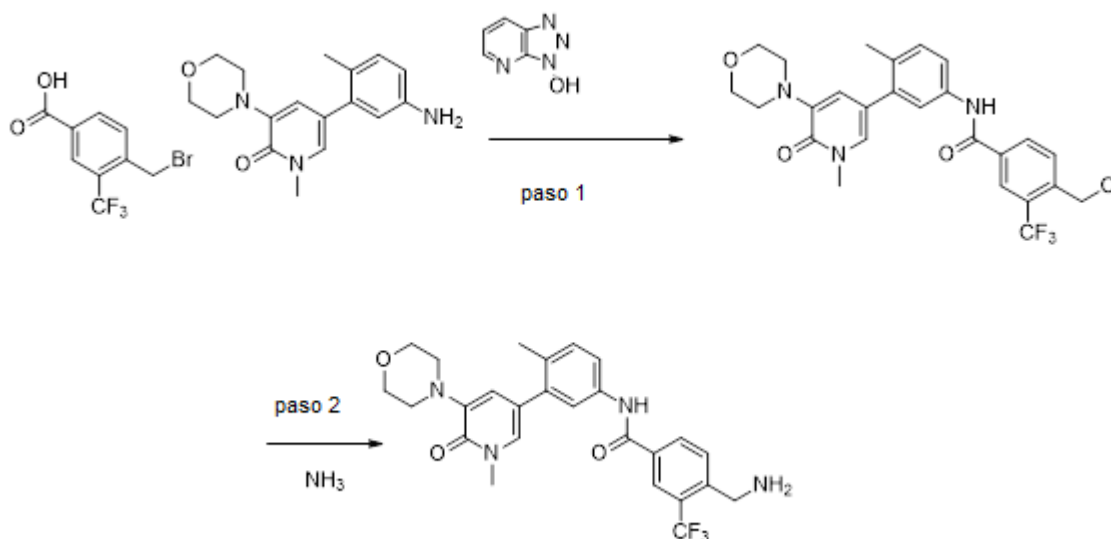
Paso 1: A una disolución de 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (1,0 equiv.) y 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (2,0 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,18 M) se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,05 equiv.) en un vial de microondas provisto de un imán agitador. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 30 min en el microondas. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con HCl conc.

y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar ácido 3-(trifluorometil)-4-vinilbenzoico como un sólido blanco con un rendimiento del 18%. LCMS (m/z) (M+H) = 217,1, R_t = 0,85 min.

5 **Paso 2:** Se disolvieron 5-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (1,0 equiv.), clorhidrato de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,0 equiv.) y ácido 3-(trifluorometil)-4-vinilbenzoico (1,0 equiv.) en DMF (0,095 M) a TA. La reacción se monitorizó por LCMS. Después de aproximadamente 3 h, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)-4-vinilbenzamida con un rendimiento del 64%.
10 LCMS (m/z) (M+H) = 498,2, R_t = 0,99 min.

Paso 3: Se disolvieron *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)-4-vinilbenzamida (1,0 equiv.), 4-óxido de 4-metilmorfolina (1,5 equiv.) y óxido de osmio (VIII) al 2,5%p en *t*-butanol (0,1 equiv.) en 1:1 de THF y agua (0,03 M) a TA. La reacción se monitorizó por LCMS. Después de aproximadamente 4 h, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 4-(1,2-dihidroxi-etil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 39%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,61 (s a., 2 H) 3,20 (s a., 6 H) 3,52 (dd, $J=11,15, 8,02$ Hz, 1 H) 3,62 (s, 3 H) 3,73 (dd, $J=11,35, 2,35$ Hz, 1 H) 3,80 - 3,99 (m, 4 H) 5,20 (d, $J=7,04$ Hz, 1 H) 6,71 (s, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,24 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,41 - 7,51 (m, 3 H) 7,60 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,96 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 9,90 (s a., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 532,1, R_t = 0,71 min.

Ejemplo 461: 4-(1,2-dihidroxi-etil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



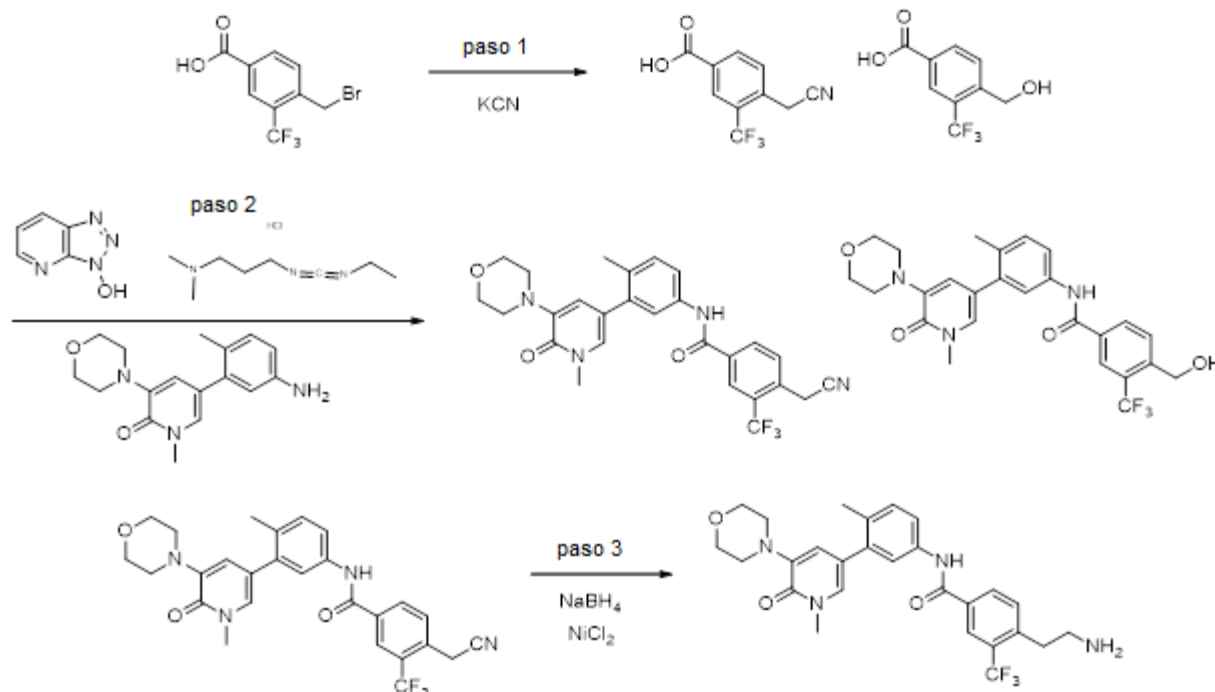
25 **Paso 1:** Se disolvieron 5-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (1,0 equiv.), clorhidrato de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,0 equiv.) y ácido 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzoico (1,0 equiv.) en DMF (0,114 M) a TA. La reacción se monitorizó por LCMS. Después de aproximadamente 5 h, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 4-(clorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 46%. LCMS (m/z) (M+H) = 520,2, R_t = 0,97 min.

30 **Paso 2:** Se disolvió 4-(clorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en amoníaco 7 M en metanol (0,046 M). Después de calentar a 50 °C hasta que no avanzó más por LCMS, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 4-(aminometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 47%. LCMS (m/z) (M+H) = 501,3, R_t = 0,62 min.

Ejemplo 462: 4-(hidroximetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida y

Ejemplo 463: 4-(2-aminoetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

5



Paso 1: Se agitaron ácido 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzoico (1,0 equiv.) y cianuro de potasio (0,9 equiv.) en DMSO (0,177 M) a TA. La reacción se monitorizó por LCMS hasta que no avanzó más. La mezcla de reacción bruta se utilizó directamente en el siguiente paso.

10

Paso 2: Se mezclaron la mezcla bruta del paso previo y 5-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1 equiv.), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (1,0 equiv.) y clorhidrato de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,0 equiv.) en DMF (0,233 M). Después de 3 h, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 4-(hidroximetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida y 4-(cianometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 2,8% y un rendimiento del 8,5% respectivamente en dos pasos. Para 4-(hidroximetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida, LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,1, Rt = 0,79 min. Para 4-(cianometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida, LCMS (*m/z*) (M+H) = 511,2, Rt = 0,86 min.

15

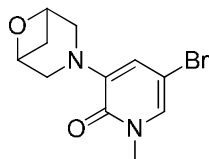
20

Paso 3: A una disolución de 4-(cianometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1 equiv.) en etanol (0,02 M), se añadieron cloruro de níquel (4 equiv.) y borohidruro sódico (20 equiv.) a TA. Después de 2 h, la mezcla de reacción se desactivó con dietiltriamina, se repartió entre disolución saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 4-(2-aminoetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 47%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,1, Rt = 0,66 min.

25

Síntesis de 3-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona

30

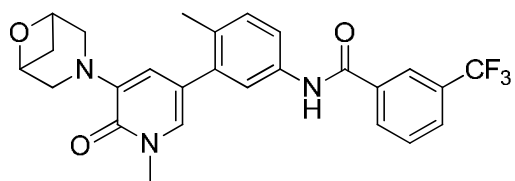


A una disolución de 3,5-dibromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.) en dioxano (0,190 M) en un vial de microondas, se añadieron 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptano TsOH (1,0 equiv.), xantphos (0,1 equiv.), carbonato de cesio (3,0 equiv.) y Pd2(dba)3 (0,05 equiv.). El recipiente de reacción se desgasificó mediante una corriente de argón durante 15 min, y el recipiente de reacción se selló y se agitó a 80 °C en un baño de arena común durante 16 h. El LCMS mostró una

35

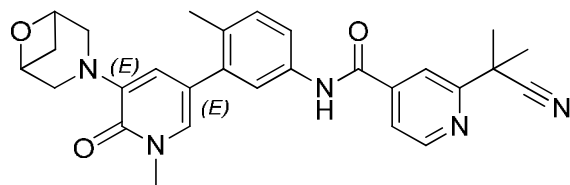
conversión estimada del 45%. La temperatura de reacción se incrementó a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El disolvente se eliminó al vacío y el material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y un gradiente de MeOH de 0-10%. Se aisló 3-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona con un rendimiento del 39%. LCMS (m/z) (M+H) = 286,9, Rt = 0,64 min.

Ejemplo 464: *N*-(3-(5-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



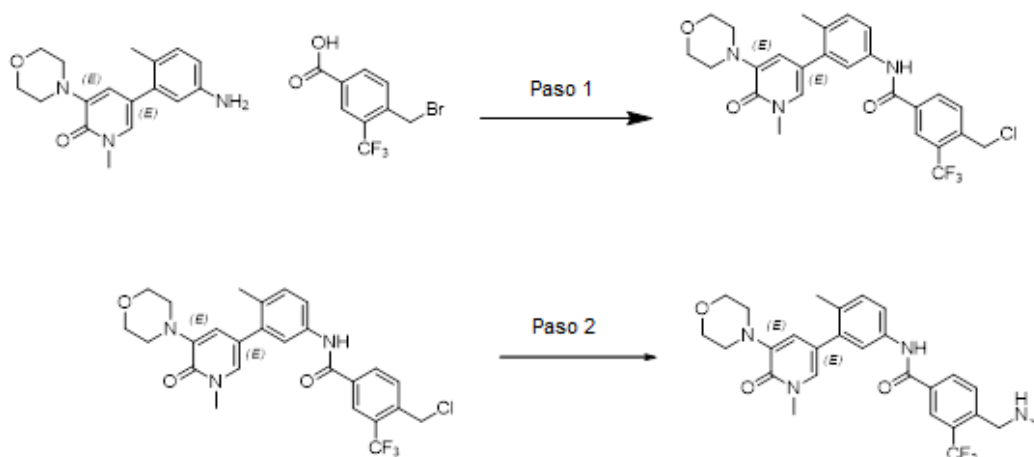
¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,06 - 1,29 (m, 1 H) 2,04 - 2,11 (m, 1 H) 2,22 (s, 3 H) 2,90 - 3,01 (m, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 4,04 (d, $J=12,13$ Hz, 2 H) 4,50 (d, $J=5,87$ Hz, 2 H) 6,43 - 6,63 (m, 1 H) 7,12 - 7,27 (m, 2 H) 7,51 - 7,66 (m, 2 H) 7,72 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,13 - 8,30 (m, 2 H) 10,38 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 484,2, Rt = 0,98 min.

Ejemplo 465: *N*-(3-(5-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida



¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,14 - 1,27 (m, 4 H) 1,75 (s, 6 H) 2,12 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 3,01 (c, $J=6,65$ Hz, 1 H) 3,48 (s, 3 H) 4,08 (d, $J=12,13$ Hz, 2 H) 4,54 (d, $J=6,26$ Hz, 2 H) 6,55 - 6,61 (m, 1 H) 7,20 - 7,31 (m, 2 H) 7,62 - 7,68 (m, 2 H) 7,85 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 7,93 - 8,06 (m, 1 H) 8,79 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,42 - 10,61 (m, 1 H) LCMS (m/z) (M+H) = 484, Rt = 0,79 min.

Ejemplo 466: *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida

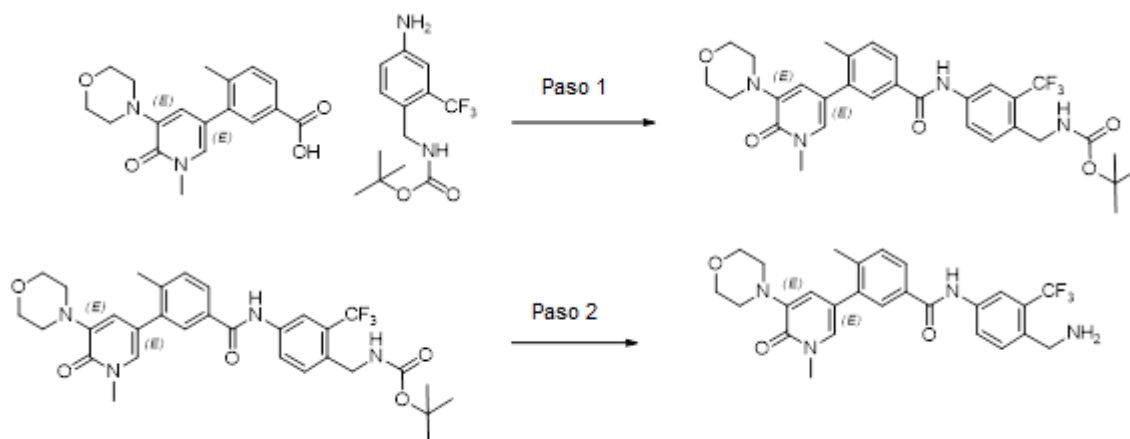


Paso 1: Se añadió Aza-HOBT (1,0 equiv.) a una disolución de 5-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.), ácido 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzoico (1,5 equiv.) y EDC.HCl (1,0 equiv.) en DMF (0,11 M), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. El bruto se repartió en H₂O/EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó en columna de gel de sílice para dar la 4-(clorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida deseada con un rendimiento del 46%. LCMS (m/z) (M+H) = 520, Rt = 0,97 min.

Paso 2: Una mezcla de 4-(clorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y MeNH₂ 2M en THF (70 equiv.) se agitó a TA durante la noche. El LCMS mostró el

producto deseado MH⁺ = 515 a LC = 0,64 min. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC para dar *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 46%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,20 (s, 3 H) 2,66 (t, J=4,89 Hz, 3 H) 3,04 (s a., 4 H) 3,43 (s, 4 H) 3,65 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 4,33 (s a., 2 H) 6,62 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,22 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 8,19 - 8,39 (m, 2 H) 8,95 (s a., 2 H) 10,32 - 10,51 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 515, Rt = 0,64 min.

Ejemplo 467: *N*-(4-(aminometil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida



10

Paso 1: Se añadió HATU (1,1 equiv.) a una disolución de ácido 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzoico (1,0 y DIEA (2,0 equiv.) en DMF (Volumen: 1 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió 4-amino-2-(trifluorometil)encilcarbamato de *tert*-butilo (1,0) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a TA. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad. El bruto se purificó en columna de gel de sílice utilizando de un 0 a un 70% de EtOAc en heptano para dar 4-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamido)-2-(trifluorometil)encilcarbamato de *tert*-butilo con un rendimiento del 20%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 601, Rt = 1,0 min.

15

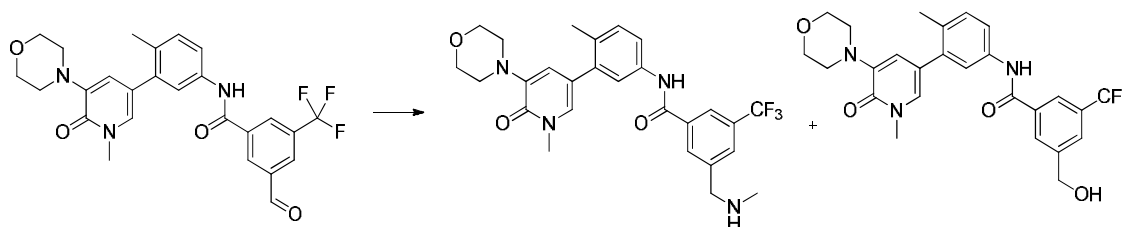
20

Paso 2: A una disolución de 4-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamido)-2-(trifluorometil)encilcarbamato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) en DCM (0,01 M) se añadió TFA (15 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC para dar *N*-(4-(aminometil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 51%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,10 (s a., 4 H) 3,70 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 4,14 (d, J=5,48 Hz, 2 H) 6,58 - 6,82 (m, 1 H) 7,35 - 7,54 (m, 2 H) 7,66 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,78 - 7,98 (m, 2 H) 8,18 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 8,25 (s a., 4 H) 10,53 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 501, Rt = 0,63 min.

25

Ejemplo 468 y Ejemplo 469: Síntesis de *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-((metilamino)metil)-5-(trifluorometil)benzamida Y 3-(hidroximetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida

30



35

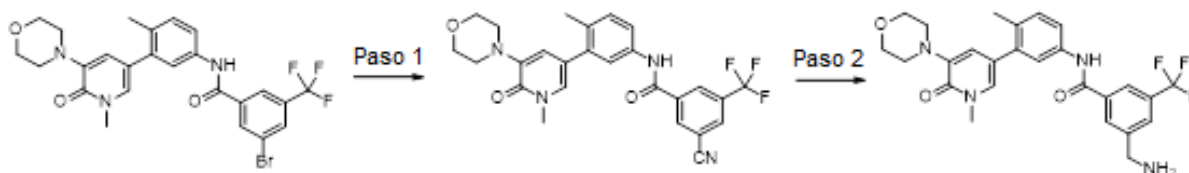
A una disolución 0,08 M de 3-formil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida (1,00 equiv.), preparada utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 171 utilizando los materiales de partida apropiados) en etanol se añadió metilamina, al 33%p en etanol (5,00 equiv.). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando argón en la disolución durante 5 min. Se añadió paladio de tipo Degussa al 10% en carbón (23,86 mg, 0,022 mmol). El recipiente de reacción se purgó y se expuso dos veces a hidrógeno de un globo. La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2,5 h y entonces se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC en fase inversa y se liofilizó para dar *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-((metilamino)metil)-5-

(trifluorometil)benzamida (rendimiento del 17,4 %) y 3-(hidroximetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida (rendimiento del 8,5%) como sus sales de TFA.

5 *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-((metilamino)metil)-5-(trifluorometil)benzamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 4 H) 3,65 (s, 3 H) 3,82 - 3,94 (m, 4 H) 4,40 (s, 2 H) 6,94 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,57 - 7,66 (m, 2 H) 8,08 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,41 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 515,2, R_t = 0,67 min.

10 3-(hidroximetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,84 - 3,95 (m, 4 H) 4,79 (s, 2 H) 7,01 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,41 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,59 (dd, $J=8,02$, 2,15 Hz, 1 H) 7,64 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 502,1, R_t = 0,79 min.

15 **Ejemplo 470:** Síntesis de 3-(aminometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida



20 **Paso 1:** A una disolución 0,15M de 3-bromo-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida (1,00 equiv., preparada utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 171 utilizando los materiales de partida apropiados) en DMF se añadieron cianuro de cinc (4,00 equiv.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,100 equiv.). La mezcla de reacción se irradió a 130 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla de reacción enfriada se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (95:5 de acetato de etilo:metanol) para dar 3-ciano-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida (rendimiento del 99,0%) como un sólido amarillo. LCMS (m/z) ($M+H$) = 497,2, R_t = 0,89 min.

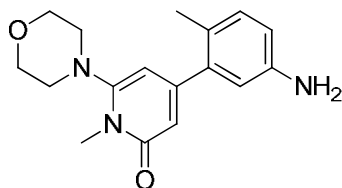
30 **Paso 2:** A una disolución 0,05M desgasificada de 3-ciano-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida (1,00 equiv.) en metanol se añadió una suspensión densa en metanol de níquel Raney lavado. La mezcla se hidrogenó a 60 psi de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción desgasificada se filtró. El filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa y se liofilizó para dar 3-(aminometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida como su sal de TFA (rendimiento del 8,8%), un sólido blanco.

35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,16 (d, $J=4,70$ Hz, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,83 - 3,92 (m, 4 H) 4,34 (s, 2 H) 6,93 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,56 - 7,66 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 501,1, R_t = 0,69 min.

40 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 171 utilizando los materiales de partida apropiados.

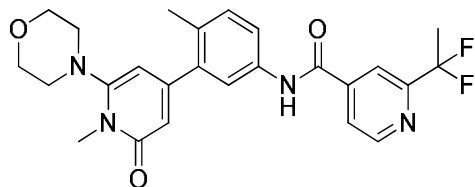
Ejemplo 471: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida

Síntesis de 4-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-6-morfolinopiridin-2(1H)-ona



45 A una disolución 0,2M de 4-bromo-1-metil-6-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,00 equiv.) en DME se añadieron 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,00 equiv.), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,50 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (8,00 equiv.). La mezcla de reacción se irradió a 110 °C durante 20 min en el microondas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron

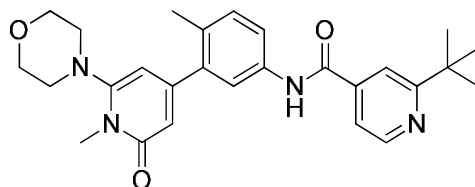
con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía rápida en gel de sílice (heptanos con un gradiente de acetato de etilo de 50-100%) para dar 4-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-6-morfolinopiridin-2(1H)-ona (rendimiento del 43,8 %) como un aceite marrón. LCMS (m/z) (M+H) = 300,1, Rt = 0,44 min.



5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,91 - 2,12 (m, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (s a., 4 H) 5,80 (s, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,72 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,86 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,63 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 469,2, Rt = 0,80 min.

Ejemplo 472: 2-(*tert*-butil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida

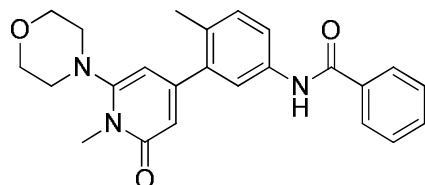
10



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,29 - 1,38 (m, 9 H) 2,16 - 2,27 (m, 3 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (t, $J=4,11$ Hz, 4 H) 5,74 - 5,86 (m, 1 H) 6,05 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=5,87$ Hz, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,71 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,47 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 461,2, Rt = 0,67 min.

15

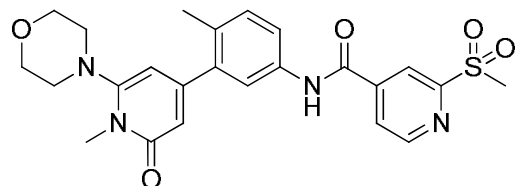
Ejemplo 473: *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)benzamida



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,94 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (s a., 4 H) 5,80 (s, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,25 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,45 - 7,54 (m, 2 H) 7,54 - 7,61 (m, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,72 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,93 (d, $J=7,83$ Hz, 2 H) 10,23 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 404,2, Rt = 0,77 min.

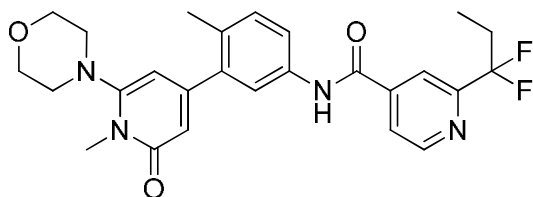
20

Ejemplo 474: *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

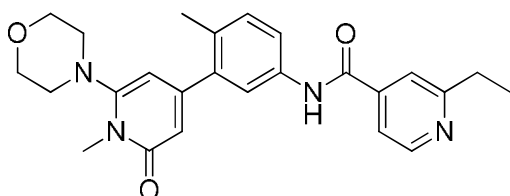


$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,94 (s a., 4 H) 3,27 - 3,36 (m, 3 H) 3,40 - 3,50 (m, 3 H) 3,62 - 3,79 (m, 4 H) 5,81 (s, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,72 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,98 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 10,57 - 10,91 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 483,1, Rt = 0,68 min.

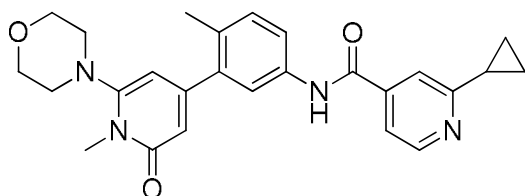
25

Ejemplo 475: 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida

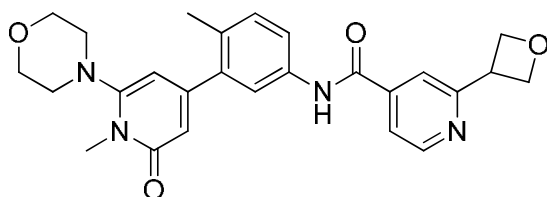
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,94 (t, $J=7,24$ Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,28 - 2,46 (m, 2 H) 2,95 (s a., 4 H) 3,46 (s., 3H) 3,64 - 3,81 (m, 4 H) 5,82 (s, 1 H) 6,07 (s, 1 H) 7,31 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,73 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,89 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 10,56 - 10,72 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 483,2, Rt = 0,89 min.

Ejemplo 476: 2-etil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida

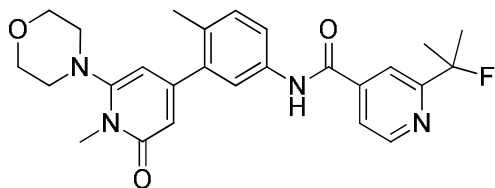
15 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,21 - 1,32 (m, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,82 - 3,00 (m, 6 H) 3,46 (s., 3H) 3,73 (d, $J=3,91$ Hz, 4 H) 5,80 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,05 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,70 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,78 (s a., 1 H) 7,85 (s a., 1 H) 8,67 - 8,78 (m, 1 H) 10,53 (s a., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 433,1, Rt = 0,62 min.

Ejemplo 477: 2-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida

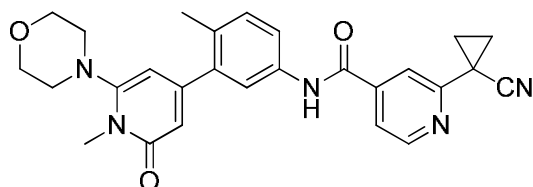
20 ^1H (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,29 - 1,41 (m, 2 H) 1,53 - 1,68 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 2,45 - 2,58 (m, 1 H) 3,09 (s a., 4 H) 3,68 (s, 3 H) 3,95 - 4,04 (m, 4 H) 6,20 (s, 1 H) 6,36 (s, 1 H) 7,43 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 8,08 - 8,17 (m, 1 H) 8,75 (d, $J=6,26$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 445,1, Rt = 0,63 min.

Ejemplo 478: *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-2-(oxetan-3-il)isonicotinamida

30 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,06 (s, 2 H) 2,29 (s, 2 H) 3,06 (s a., 4 H) 3,63 (s, 3 H) 3,91 (s a., 4 H) 4,56 (m, 1H) 6,14 (s, 1 H) 6,32 (s, 1 H) 7,39 (d, $J=9,00$ Hz, 1 H) 7,56 (s a., 2 H) 7,76 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,74 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 461,0, Rt = 0,59 min.

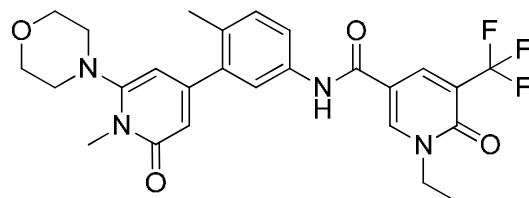
Ejemplo 479: 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd}3\text{od}\rangle$) δ ppm 1,85 - 1,97 (m, 6 H) 2,38 (s, 3 H) 3,17 (s a., 4 H) 3,73 (s, 3 H) 4,02 (s a., 4 H) 6,35 (s, 1 H) 6,46 (s, 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,58 - 7,64 (m, 1 H) 8,05 (s a., 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,85 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 465,1, Rt = 0,80 min.

Ejemplo 480: 2-(1-cianociclopropil)-N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida

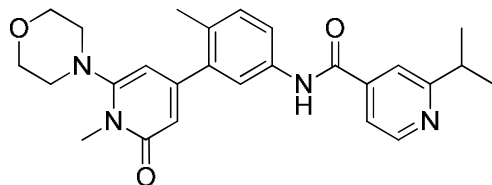
10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{dmso}\rangle$) δ ppm 1,70 - 1,78 (m, 2 H) 1,83 - 1,92 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (s a., 4 H) 5,80 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,05 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,70 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,77 (dd, $J=4,89, 0,98$ Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,69 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 470,1, Rt = 0,77 min.

15 **Ejemplo 481:** 1-etil-N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

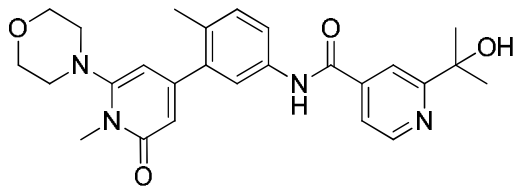


20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{dmso}\rangle$) δ ppm 1,29 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (t, $J=3,91$ Hz, 4 H) 4,06 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 5,79 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,04 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 7,27 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,64 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 8,45 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,14 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 517,2, Rt = 0,79 min.

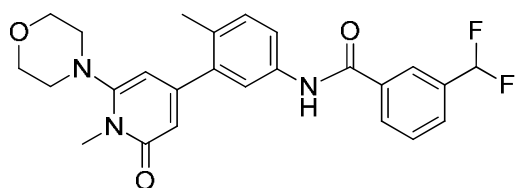
25 **Ejemplo 482:** 2-isopropil-N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida



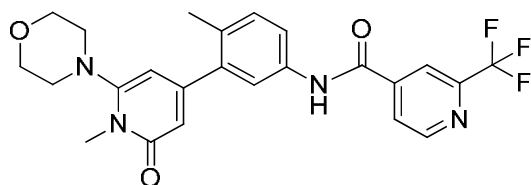
30 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{dmso}\rangle$) δ ppm 1,28 (d, $J=7,04$ Hz, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,15 (spt, $J=6,85$ Hz, 1 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (t, $J=3,91$ Hz, 4 H) 5,80 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,29 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,75 (m, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,71 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,41 - 10,56 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 447,2, Rt = 0,63 min.

Ejemplo 483: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida

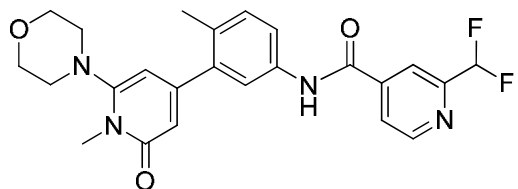
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,48 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (t, $J=3,91$ Hz, 4 H) 5,80 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,00 - 6,10 (m, 1 H) 7,20 - 7,37 (m, 1 H) 7,64 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,79 (m, 2 H) 8,16 (s, 1 H) 8,68 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 463,2, Rt = 0,59 min.

Ejemplo 484: 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)benzamida

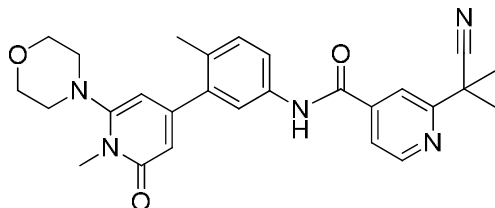
10 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,94 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,71-3,78 (m, 4 H) 5,80 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,05 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,96 - 7,31 (m, 2 H) 7,63-7,75 (m, 3 H) 7,77 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,07 - 8,16 (m, 2 H) 10,35 - 10,42 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 454,2, Rt = 0,82 min.

Ejemplo 485 *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

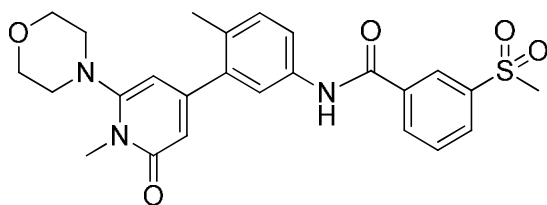
20 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,74 (d, $J=3,91$ Hz, 4 H) 5,80 (s, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,71 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,97 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H) 10,67 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 473,3, Rt = 0,82 min.

Ejemplo 486: 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida

25 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,94 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (d, $J=3,91$ Hz, 4 H) 5,70 - 5,88 (m, 1 H) 6,05 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,83 - 7,23 (m, 1 H) 7,25-7,37 (m, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,72 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,89 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,63 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 455,2, Rt = 0,74 min.

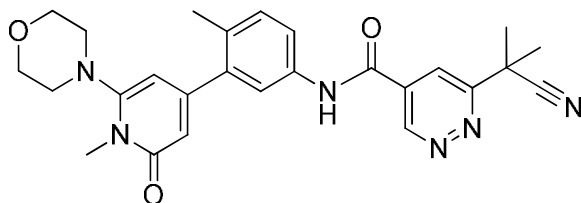
Ejemplo 487: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (s a., 4 H) 5,80 (s, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,70 (dd, $J=8,41, 1,76$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,79 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 472,3, R_t = 0,77 min.

Ejemplo 488: N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-3-(metilsulfonyl)benzamida

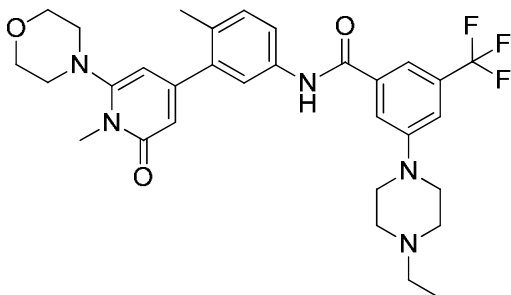
10 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,94 (s a., 4 H) 3,21 - 3,34 (m, 3 H) 3,39 - 3,48 (m, 3 H) 3,8 (s a., 4 H) 5,74 - 5,88 (m, 1 H) 5,98 - 6,12 (m, 1 H) 7,19 - 7,34 (m, 1 H) 7,65 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 1 H) 7,76 - 7,87 (m, 1 H) 8,08 - 8,17 (m, 1 H) 8,22 - 8,32 (m, 1 H) 8,39 - 8,53 (m, 1 H) 10,51 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 482,3, R_t = 0,70 min.

15 **Ejemplo 489:** 6-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)piridazin-4-carboxamida



20 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,83 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (d, $J=4,30$ Hz, 4 H) 5,80 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,05 (s, 1 H) 7,32 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,69 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,62 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 473,2, R_t = 0,74 min.

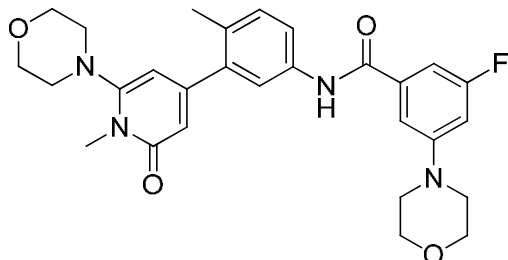
25 **Ejemplo 490:** 3-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida



^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,25 (t, $J=7,24$ Hz, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,06 - 3,15 (m, 4 H) 3,18 - 3,24 (m, 2 H) 3,45 (s, 3 H) 3,59 (d, $J=7,43$ Hz, 2 H) 3,73 (t, $J=4,11$ Hz, 4 H) 4,10 (d, $J=9,78$ Hz, 2 H) 5,80 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 6,04 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 7,19 - 7,35 (m, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,61 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,65 - 7,80 (m, 3 H) 9,42 (s a., 1 H) 10,36 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 584,3, Rt = 0,77 min.

5

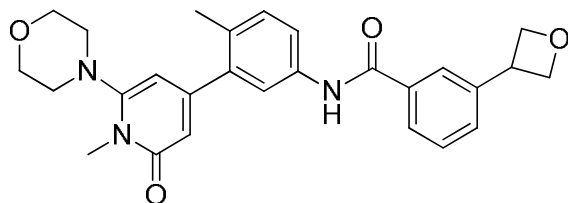
Ejemplo 491: 3-fluoro-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-5-morfolinobenzamida



10

^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,17 - 3,24 (m, 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,71 - 3,75 (m, 8 H) 5,79 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 6,04 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,90-7,01 (m, 1 H) 7,11 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,20 - 7,34 (m, 2 H) 7,61 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,69 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 10,17 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 507,1, Rt = 0,86 min.

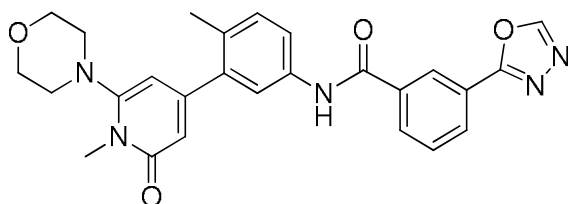
Ejemplo 492: *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)benzamida



15

LCMS (m/z) (M+H) = 460,2, Rt = 0,78 min.

Ejemplo 493: *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida

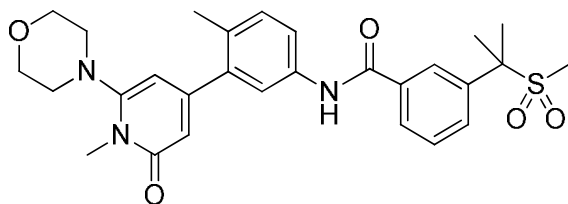


20

^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,94 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,72-3,75 (m, 4 H) 5,81 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,06 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,17 - 7,36 (m, 1 H) 7,58-7,87 (m, 3 H) 8,16 - 8,28 (m, 2 H) 8,59 (s, 1 H) 9,40 (s, 1 H) 10,50 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 472,1, Rt = 0,75 min.

25

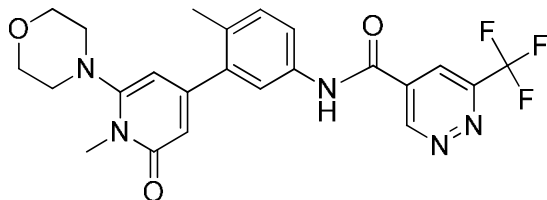
Ejemplo 494: *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-3-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)benzamida



^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,80 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (t, $J=4,11$ Hz, 4 H) 5,80 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,05 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,27 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,56 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,70 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,81 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 10,28 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 524,1, R_t = 0,77 min.

5

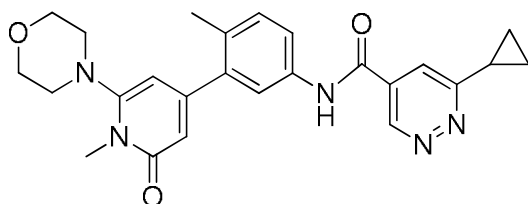
Ejemplo 495: *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida



^1H RMN (500 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,27 (s, 3H), 2,94 (s, 4H), 3,46 (s, 3H), 3,74 (d, $J = 4,7$ Hz, 4H), 5,81 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,3$, 2,3 Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,91 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,86 (s, 1H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 474,0, R_t = 0,80 min.

10

Ejemplo 496: 6-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)piridazin-4-carboxamida

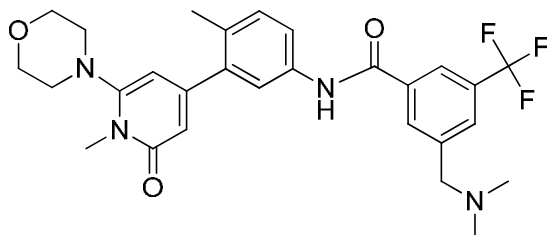


15

^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,07 - 1,23 (m, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,32 - 2,40 (m, 1 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (s a., 4 H) 5,79 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,04 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,68 (dd, $J=8,22$, 2,35 Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,36 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 446,2, R_t = 0,70 min.

20

Ejemplo 497: 3-((dimetilamino)metil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida



25

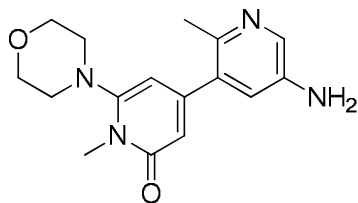
^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,77 (s a., 6 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,70 - 3,76 (m, 4 H) 4,43 - 4,49 (m, 2 H) 5,80 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,05 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,62 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,71 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 10,53 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 529,3, R_t = 0,68 min.

30

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos en la preparación del Ejemplo 171 utilizando los materiales de partida apropiados.

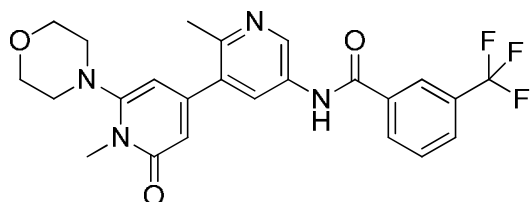
Ejemplo 498: *N*-(1',2'-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

Síntesis de 5-amino-1',2'-dimetil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona



5

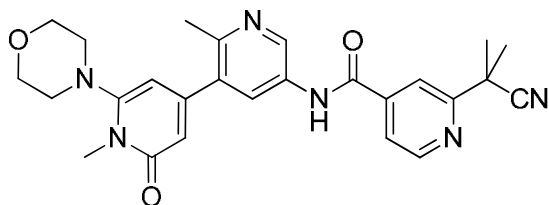
Siguiendo la preparación del precursor en el Ejemplo 471, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvo 5-amino-1',2'-dimetil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona (rendimiento del 60 %) como un residuo marrón claro. LCMS (m/z) (M+H) = 301,1, Rt = 0,35 min.



10

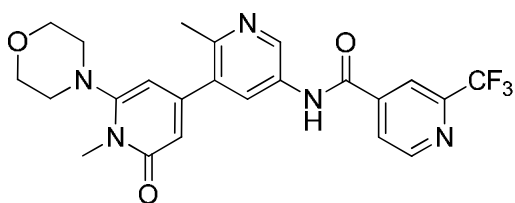
^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,44 (s, 3 H) 2,95 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,73 (t, $J=4,11$ Hz, 4 H) 5,87 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 6,13 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 7,79 (t, $J=7,63$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,26 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,85 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,66 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 473,0, Rt = 0,67 min.

15

Ejemplo 499: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(1',2'-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

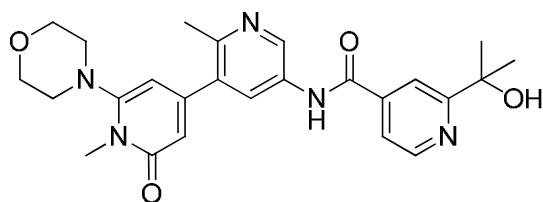
20

^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,77 (s, 6 H) 2,96 (s a., 4 H) 3,47 (s, 3 H) 3,75 (s a., 4 H) 5,91 (s, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 7,89 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,12 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,84 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,93 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 473,2, Rt = 0,54 min.

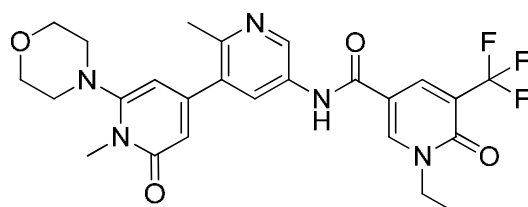
Ejemplo 500: *N*-(1',2'-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

25

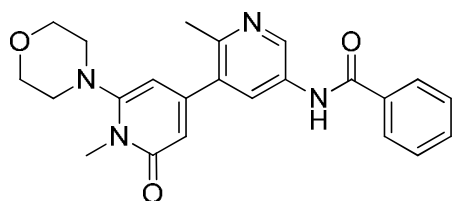
^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,95 (s a., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,74 (t, $J=4,11$ Hz, 4 H) 5,89 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,16 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,93 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,01 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 11,01 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 474,1, Rt = 0,57 min.

Ejemplo 501: *N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida

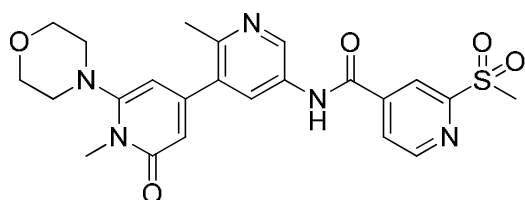
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,46 (s., 6 H) 2,52 (s, 3 H) 2,95 (s a., 4 H) 3,38-3,50 (m, 3 H) 3,67 - 3,80 (m, 4 H) 5,91 (s, 1 H) 6,10 - 6,25 (m, 1 H) 7,66 - 7,83 (m, 1 H) 8,14 - 8,25 (m, 2 H) 8,65 - 8,77 (m, 1 H) 9,00 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 10,97 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 464,1, R_t = 0,33 min.

Ejemplo 502: *N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-1-etil-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

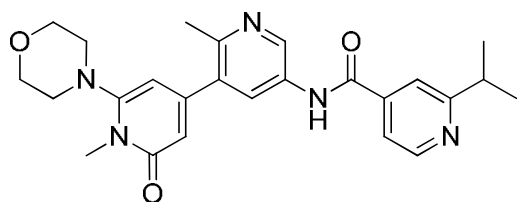
10 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,31 (t, $J=7,24$ Hz, 3 H) 2,96 (s a., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,76 (t, $J=4,11$ Hz, 4 H) 4,09 (quin, $J=7,53$ Hz, 2 H) 5,91 (s, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 8,15 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 10,56 (s a., 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 518,1, R_t = 0,58 min.

Ejemplo 503: *N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida

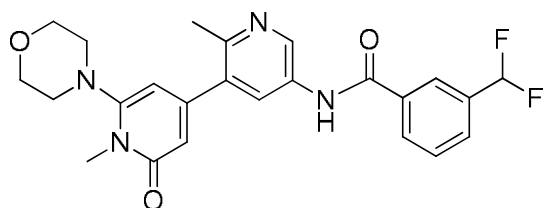
15 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,45 (s a., 3 H) 2,90 (s a., 4 H) 3,35 - 3,47 (m, 3 H) 3,69 (t, $J=4,11$ Hz, 4 H) 5,86 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,12 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 7,44 - 7,54 (m, 2 H) 7,54 - 7,63 (m, 1 H) 7,93 (d, $J=7,04$ Hz, 2 H) 8,10 - 8,20 (m, 1 H) 8,95 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 405,0, R_t = 0,53 min.

Ejemplo 504: *N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

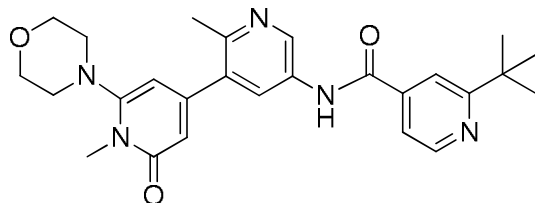
20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,44 (s a., 3 H) 2,90 (s a., 4 H) 3,23 - 3,33 (m, 3 H) 3,41 (s, 3 H) 3,69 (s a., 4 H) 5,85 (s, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,17 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 8,97 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 11,06 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 484,0, R_t = 0,46 min.

Ejemplo 505: *N*-(1',2'-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida

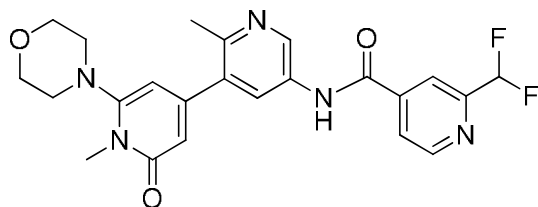
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,29 (d, $J=6,65$ Hz, 6 H) 2,52 (s, 3 H) 2,95 (s a., 4 H) 3,16 (spt, $J=6,72$ Hz, 1 H) 3,46 (s, 3 H) 3,74 (s a., 4 H) 5,91 (s, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 7,77 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,75 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 10,95 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 448,1, R_t = 0,45 min.

Ejemplo 506: 3-(difluorometil)-*N*-(1',2'-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida

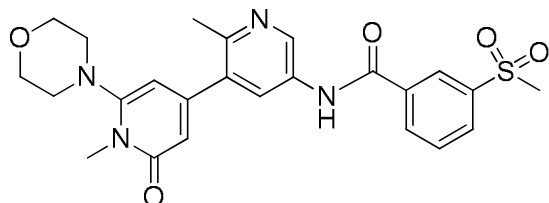
10 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,49 (s a., 3 H) 2,95 (s a., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,72-3,76 (m, 4 H) 5,90 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,11 - 6,21 (m, 1 H) 6,95 - 7,33 (m, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 1 H) 7,82 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,10 - 8,22 (m, 3 H) 8,97 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 10,45-10,96 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 455,2, R_t = 0,57 min.

Ejemplo 507: 2-(*tert*-butil)-*N*-(1',2'-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

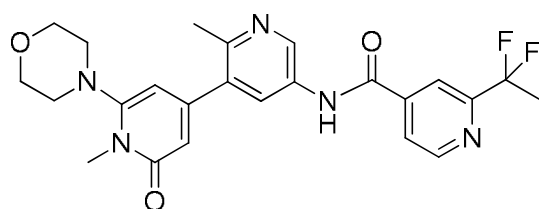
20 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,50 (s a., 3 H) 2,95 (s a., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,74 (t, $J=4,11$ Hz, 4 H) 5,90 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,17 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 7,70 (dd, $J=5,09, 1,17$ Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,15 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,68 - 8,80 (m, 1 H) 8,96 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 10,82 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 462,3, R_t = 0,48 min.

Ejemplo 508: 2-(difluorometil)-*N*-(1',2'-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

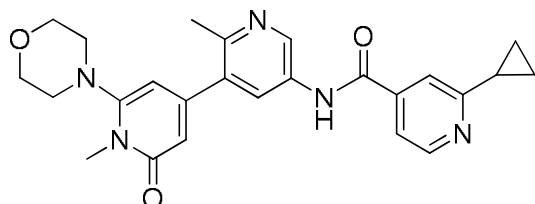
25 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,48 (s, 3 H) 2,95 (s a., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,74 (s a., 4 H) 5,89 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,16 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 6,90 - 7,27 (m, 1 H) 8,06 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,87 - 8,99 (m, 2 H) 10,95 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 456,3, R_t = 0,50 min.

Ejemplo 509: *N*-(1',2'-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(metilsulfonyl)benzamida

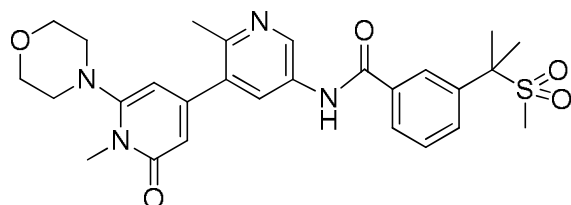
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,48 (s, 3 H) 2,91 (s a., 4 H) 3,24 (s, 3 H) 3,41 (s, 3 H) 3,66 - 3,72 (m, 4 H) 5,85 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,12 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,80 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,06 - 8,16 (m, 2 H) 8,26 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,91 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,81 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 483,3, R_t = 0,47 min.

Ejemplo 510: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(1',2'-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

10 LCMS (m/z) ($M+H$) = 470,4, R_t = 0,55 min.

Ejemplo 511: 2-ciclopropil-*N*-(1',2'-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

15 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 0,88 - 1,10 (m, 4 H) 2,15 - 2,27 (m, 1 H) 2,49 (s, 3 H) 2,95 (s a., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,71 - 3,76 (m, 4 H) 5,89 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,15 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 7,60 (dd, $J=5,09$, 1,17 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,12 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,60 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,93 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 446,2, R_t = 0,48 min.

Ejemplo 512: *N*-(1',2'-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(2-(metilsulfonyl)propan-2-il)benzamida

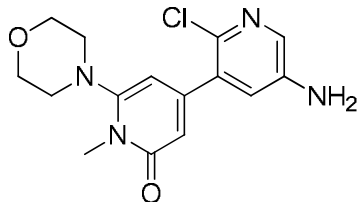
25 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,49 (s, 3 H) 2,73 (s, 3 H) 2,89 - 3,00 (m, 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,73 (d, $J=4,30$ Hz, 4 H) 5,90 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,16 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,85 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,08 - 8,18 (m, 2 H) 8,94 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 525,1, R_t = 0,56 min.

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos en la preparación del Ejemplo 171 utilizando los materiales de partida apropiados.

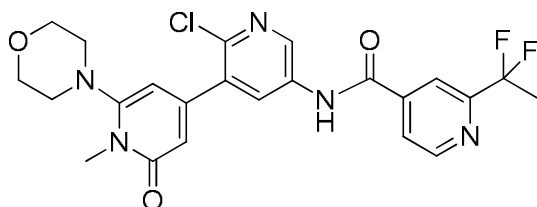
30

Síntesis de 5-amino-2-cloro-1'-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona.

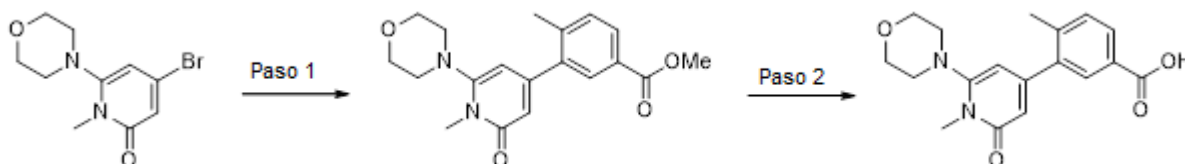
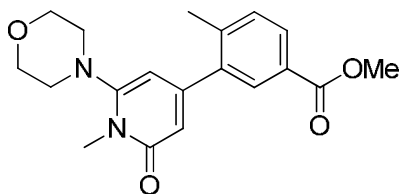
5 Siguiendo la preparación en el Ejemplo 471, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvo 5-amino-2-cloro-1'-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona bruta (asumiendo un rendimiento del 100%) que se utilizó sin purificación posterior.



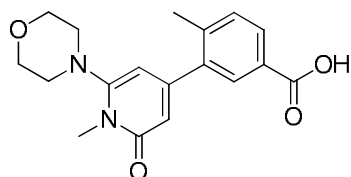
LCMS (m/z) (M+H) = 321,0, Rt = 0,49 min.

Ejemplo 513: N-(2-cloro-1'-metil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida

15 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,04 (t, $J=19,17$ Hz, 3 H) 2,95 (s a., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,71 - 3,76 (m, 4 H) 5,95 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,22 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,26 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,84 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,91 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 11,03 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 490,2, Rt = 0,76 min.

Paso 1: Síntesis de 4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzoato de metilo

20 A una disolución 0,20M de 4-bromo-1-metil-6-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,00 equiv.) en DME se añadieron 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1,10 equiv.), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,50 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (8,00 equiv.). La mezcla de reacción se irradió a 110 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron para dar 4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzoato de metilo bruto (rendimiento del 80,0 %) como un aceite marrón. LCMS (m/z) (M+H) = 343,2, Rt = 0,72 min.

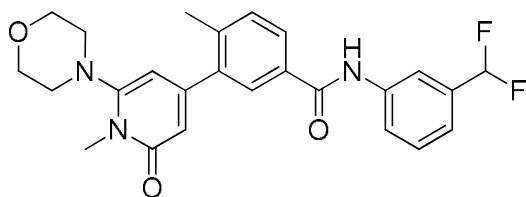
Paso 2: Síntesis de ácido 4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzoico

A una disolución 0,20M de 4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzoato de metilo (1,00 equiv.) en 1:1 de THF:agua se añadió hidróxido de litio (2,00 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar ácido 4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzoico bruto como un sólido blanquecino (rendimiento del 63%). LCMS (m/z) (M+H) = 329,1, Rt = 0,56 min.

10

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 171 utilizando los materiales de partida apropiados.

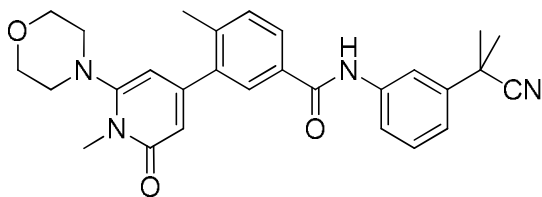
Ejemplo 514: *N*-(3-(difluorometil)fenil)-4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida



15

^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,27 - 2,39 (m, 3 H) 2,95 (s a., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,63 - 3,85 (m, 4 H) 5,87 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,15 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,80 - 7,20 (m, 1 H) 7,27 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,41 - 7,52 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,90 (d, $J=7,83$ Hz, 2 H) 8,04 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 454,2, Rt = 0,83 min.

Ejemplo 515: *N*-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida

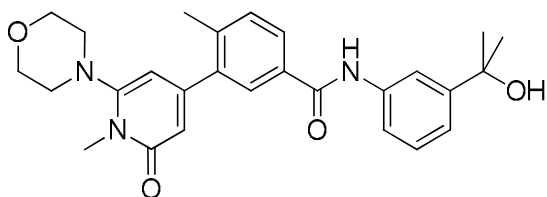


20

^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,60 - 1,71 (m, 6 H) 2,34 (s, 3 H) 2,95 (s a., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,73 (t, $J=3,91$ Hz, 4 H) 5,87 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,15 (s, 1 H) 7,22 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,39 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,45 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,80 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,87 - 7,98 (m, 2 H) 10,30 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 471,3, Rt = 0,85 min.

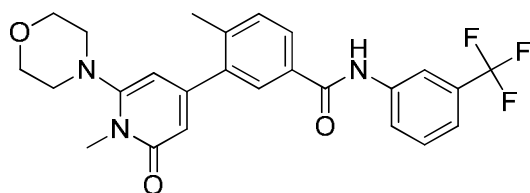
25

Ejemplo 516: *N*-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida

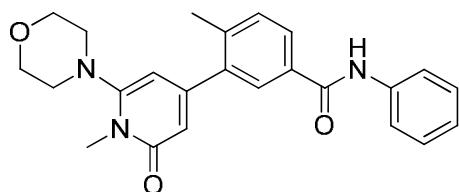


30

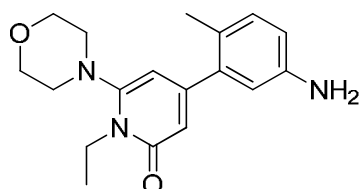
^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,43 (s, 6 H) 2,36 (s, 3 H) 2,96 (s a., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,75 (d, $J=3,91$ Hz, 4 H) 5,88 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 6,17 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H) 7,45 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,69 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,78 - 7,88 (m, 2 H) 7,88 - 7,96 (m, 1 H) 10,16 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 462,3, Rt = 0,74 min.

Ejemplo 517: 4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 2,95 (s a., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,73 (d, $J=4,30$ Hz, 4 H) 5,86 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,15 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,51 (m, 2 H) 7,58 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 7,91 (dd, $J=7,83$, 1,57 Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 472,1, Rt = 0,91 min.

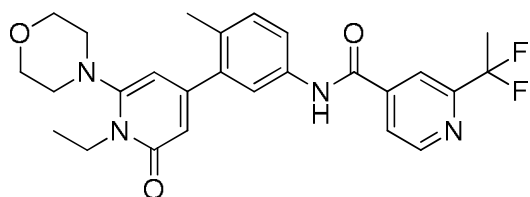
Ejemplo 518: 4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-N-fenilbenzamida

10 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 2,95 (s a., 4 H) 3,46 (s, 3 H) 3,73 (s a., 4 H) 5,86 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 6,15 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 7,03 - 7,13 (m, 1 H) 7,33 (t, $J=8,02$ Hz, 2 H) 7,44 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,74 (d, $J=7,83$ Hz, 2 H) 7,83 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 7,88 (dd, $J=7,83$, 1,57 Hz, 1 H) 10,18 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 404,1, Rt = 0,77 min.

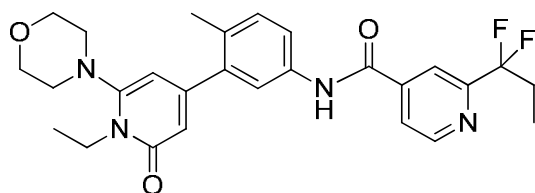
15 **Síntesis de 4-(5-amino-2-metilfenil)-1-etil-6-morfolinopiridin-2(1H)-ona**

20 Siguiendo la preparación de 4-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-6-morfolinopiridin-2(1H)-ona, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvo 4-(5-amino-2-metilfenil)-1-etil-6-morfolinopiridin-2(1H)-ona (rendimiento del 37,7 %) como un sólido blanco. LCMS (m/z) (M+H) = 314,2, Rt = 0,51 min.

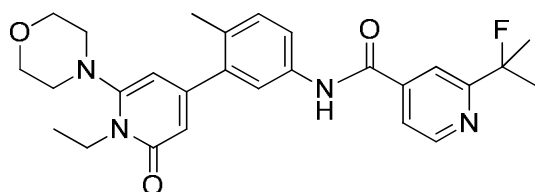
Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos en la preparación del Ejemplo 171 utilizando los materiales de partida apropiados.

25 **Ejemplo 519:** 2-(1,1-difluoroetil)-N-(3-(1-etil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

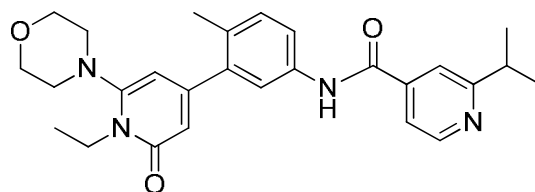
30 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,22 (t, $J=6,85$ Hz, 3 H) 2,03 (t, $J=19,17$ Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,91 (d, $J=4,30$ Hz, 4 H) 3,72 (s a., 4 H) 4,08 (c, $J=6,65$ Hz, 2 H) 5,95 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,71 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,81 - 8,89 (m, 1 H) 10,57 - 10,66 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 483,0, Rt = 0,88 min.

Ejemplo 520: 2-(1,1-difluoropropil)-N-(3-(1-etil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,93 (t, $J=7,63$ Hz, 3 H) 1,22 (t, $J=6,85$ Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,30 - 2,41 (m, 2 H) 2,91 (t, $J=4,11$ Hz, 4 H) 3,72 (s a., 4 H) 4,08 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 5,95 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,10 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,71 (dd, $J=8,41, 2,15$ Hz, 1 H) 8,00 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,87 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,62 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 497,3, R_t = 0,91 min.

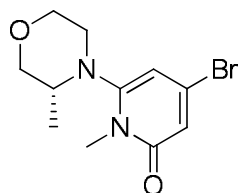
Ejemplo 521: N-(3-(1-etil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida

10
15 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,22 (t, $J=6,85$ Hz, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,91 (t, $J=4,11$ Hz, 4 H) 3,72 (s a., 4 H) 4,08 (d, $J=7,04$ Hz, 2 H) 5,95 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,10 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,65 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,71 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,80 (dd, $J=4,89, 1,37$ Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,74 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 479,2, R_t = 0,85 min.

Ejemplo 522: N-(3-(1-etil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida

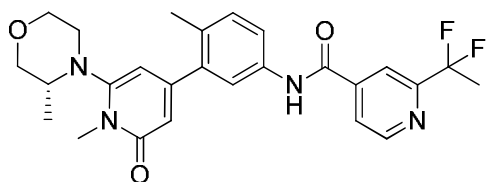
20 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,19 - 1,28 (m, 9 H) 2,25 (s, 3 H) 2,85 - 2,95 (m, 4 H) 3,11 (dt, $J=13,69, 6,85$ Hz, 1 H) 3,72 (s a., 4 H) 4,08 (d, $J=6,65$ Hz, 2 H) 5,94 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,09 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,58 - 7,79 (m, 4 H) 8,67 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,43 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 461,2, R_t = 0,68 min.

25 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos en la preparación del Ejemplo 162 utilizando los materiales de partida apropiados.

Síntesis de (R)-4-bromo-1-metil-6-(3-metilmorfolino)piridin-2(1H)-ona

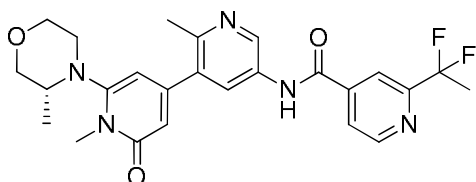
30 Siguiendo la preparación de 4-bromo-1-metil-6-morfolinopiridin-2(1H)-ona, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvo (R)-4-bromo-1-metil-6-(3-metilmorfolino)piridin-2(1H)-ona (asumiendo un rendimiento cuantitativo) como un residuo marrón. LCMS (m/z) ($M+H$) = 286,8/288,8, R_t = 0,63 min.

Ejemplo 523: (R)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(4-metil-3-(1-metil-6-(3-metilmorfolino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida



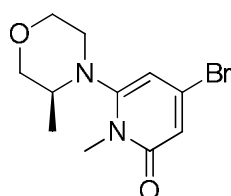
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 0,87 (d, $J=5,87$ Hz, 3 H) 2,00 (t, $J=19,17$ Hz, 3 H) 2,21 (s, 3 H) 2,56 - 2,64 (m, 1 H) 3,08 (s a., 1 H) 3,21 (s a., 1 H) 3,26 - 3,35 (m, 1 H) 3,44 (s, 3 H) 3,58 - 3,72 (m, 2 H) 3,77 (dd, $J=10,96$, 2,74 Hz, 1 H) 5,94 (s a., 1 H) 6,07 (s, 1 H) 7,27 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,66 - 7,75 (m, 1 H) 7,98 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,83 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 483,1, R_t = 0,86 min.

10 **Ejemplo 524:** (R)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(1',2-dimetil-6'-(3-metilmorfolino)-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



15 ^1H (400 MHz, <dmso>) δ ppm 0,93 (d, $J=6,26$ Hz, 3 H) 2,06 (t, $J=19,17$ Hz, 3 H) 2,67 (dt, $J=11,35$, 5,67 Hz, 1 H) 3,16 (d, $J=10,96$ Hz, 1 H) 3,23 - 3,32 (m, 1 H) 3,36 (d, $J=5,87$ Hz, 1 H) 3,50 (s, 3 H) 3,74 (s a., 2 H) 3,82 (dd, $J=10,76$, 2,54 Hz, 1 H) 6,08 (s a., 1 H) 6,21 (s, 1 H) 8,05 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,11 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,91 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,94 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,94 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 484,1, R_t = 0,62 min.

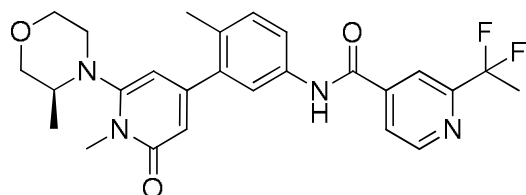
20 Síntesis de (S)-4-bromo-1-metil-6-(3-metilmorfolino)piridin-2(1H)-ona



25 Siguiendo la preparación de 4-bromo-1-metil-6-morfolinopiridin-2(1H)-ona, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvo (S)-4-bromo-1-metil-6-(3-metilmorfolino)piridin-2(1H)-ona (asumiendo un rendimiento cuantitativo) como un residuo marrón. LCMS (m/z) (M+H) = 286,8/288,8, R_t = 0,63 min.

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos en la preparación del Ejemplo 162 utilizando los materiales de partida apropiados.

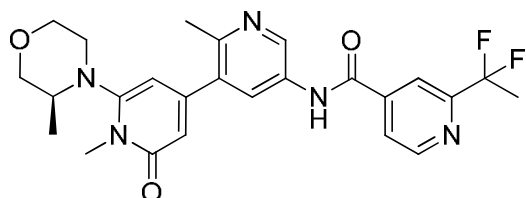
30 **Ejemplo 525:** (S)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(4-metil-3-(1-metil-6-(3-metilmorfolino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida



¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,92 (d, J=5,87 Hz, 3 H) 2,05 (t, J=19,17 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,61 - 2,70 (m, 1 H) 3,13 (s a., 1 H) 3,26 (s a., 1 H) 3,36 (s a., 1 H) 3,49 (s, 3 H) 3,74 (s a., 2 H) 3,82 (dd, J=10,96, 2,74 Hz, 1 H) 5,99 (s a., 1 H) 6,12 (s, 1 H) 7,32 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,66 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,88 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 483,2, Rt = 0,86 min.

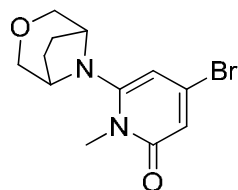
5

Ejemplo 526: (S)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(1',2-dimetil-6'-(3-metilmorfolino)-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



10 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,93 (d, J=5,87 Hz, 3 H) 2,06 (t, J=19,17 Hz, 3 H) 2,61 - 2,71 (m, 1 H) 3,16 (d, J=10,96 Hz, 1 H) 3,28 (s a., 1 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 3,50 (s, 3 H) 3,74 (s a., 2 H) 3,82 (dd, J=11,15, 2,54 Hz, 1 H) 6,09 (s a., 1 H) 6,23 (s, 1 H) 8,05 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,92 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,98 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,99

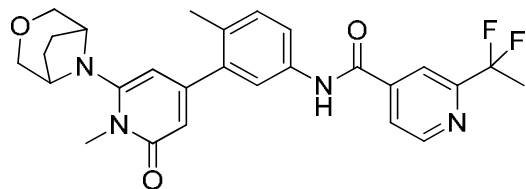
15 Síntesis de 6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona



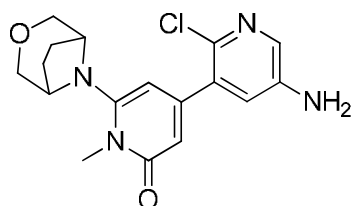
20 Siguiendo la preparación de 4-bromo-1-metil-6-morfolinopiridin-2(1H)-ona, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvo (S)-4-bromo-1-metil-6-(3-metilmorfolino)piridin-2(1H)-ona (rendimiento del 36%). LCMS (m/z) (M+H) = 299,0/301,0, Rt = 0,59 min.

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos en la preparación del Ejemplo 162 utilizando los materiales de partida apropiados.

25 **Ejemplo 527:** N-(3-(6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida

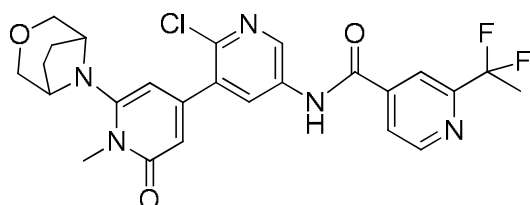


30 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,90 (s, 4 H) 2,03 (t, J=19,17 Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 3,52 (s, 3 H) 3,58 (d, J=10,17 Hz, 2 H) 3,75 - 3,85 (m, 4 H) 5,64 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 5,93 (s, 1 H) 7,28 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,86 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 495,3, Rt = 0,86 min.

Síntesis de 5-amino-6'-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-cloro-1'-metil-[3,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona

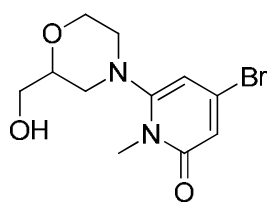
5 Siguiendo la preparación en el **Ejemplo 527**, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvo 5-amino-6'-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-cloro-1'-metil-[3,4'-bipiridin]-2'(1'H)-ona (asumiendo un rendimiento del 100%) como un residuo marrón claro. LCMS (m/z) ($M+H$) = 347,1, R_t = 0,53 min.

10 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos en la preparación del Ejemplo 171 utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 528: N-(6'-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-cloro-1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida

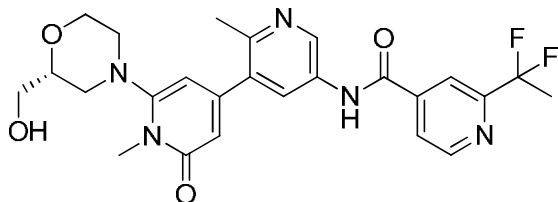
15 ^1H RMN (500 MHz, <dmso>) δ ppm 1,90 (s, 3H), 2,03 (t, J = 19,1 Hz, 3H), 3,30 - 3,60 (m, 8H), 3,74 - 3,83 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 516,3, R_t = 0,81 min.

20 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos en la preparación del Ejemplo 171 utilizando los materiales de partida apropiados.

Síntesis de 4-bromo-6-(2-(hidroximetil)morfolino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

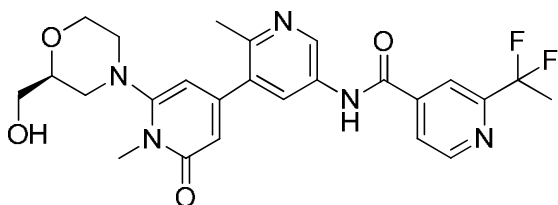
25 A una disolución de 4-bromo-6-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.) y morfolin-2-ilmetanol (1,5 equiv.) se añadió carbonato de potasio (6,0 equiv.), y la mezcla se calentó hasta 115 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, y entonces se extrajo cinco veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y entonces se purificaron mediante cromatografía en fase normal. El producto se eluyó con un 25% de MeOH en DCM. La 4-bromo-6-(2-(hidroximetil)morfolino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona se utilizó en el siguiente paso sin
30 purificación posterior. LCMS (m/z) ($M+H$) = 273,0, R_t = 0,23 min.

Ejemplo 529: (R)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(6'-(2-(hidroximetil)morfolino)-1',2-dimetil-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,96 - 2,11 (m, 3 H) 2,44 (s, 3 H) 2,53 (m, 2 H) 2,63-2,68 (m, 1 H) 2,75 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 3,10 (d, $J=11,74$ Hz, 1 H) 3,16 (d, $J=11,74$ Hz, 1 H) 3,45 (s, 3 H) 3,56 - 3,74 (m, 2 H) 3,88 (d, $J=10,96$ Hz, 1 H) 5,86 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,13 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J=2,35$ Hz, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,79 - 8,93 (m, 2 H) 10,83 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 500,2, Rt = 0,52 min.

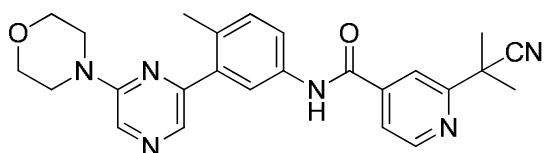
10 **Ejemplo 530:** (S)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(6'-(2-(hidroximetil)morfolino)-1',2-dimetil-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



15 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,04 (t, $J=19,17$ Hz, 3 H) 2,31 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,53 - 2,59 (m, 1 H) 2,62 - 2,66 (m, 1 H) 2,69 - 2,81 (m, 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 2 H) 3,45 (s, 3 H) 3,61 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 3,69 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 3,88 (d, $J=10,96$ Hz, 1 H) 5,86 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,13 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=2,35$ Hz, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 8,79 - 8,93 (m, 2 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 500,2, Rt = 0,52 min.

20 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 118 utilizando los materiales de partida apropiados.

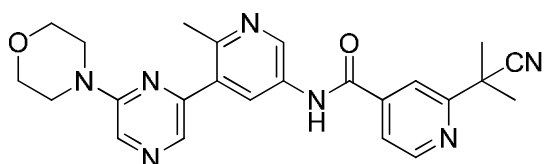
Ejemplo 531: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(6-morfolinopirazin-2-il)fenil)isonicotinamida



25 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,41 (s, 3 H) 3,60 - 3,71 (m, 4 H) 3,78-3,87 (m, 4 H) 7,34 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,70 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,78 - 7,90 (m, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,76 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 443,2, Rt = 0,94 min.

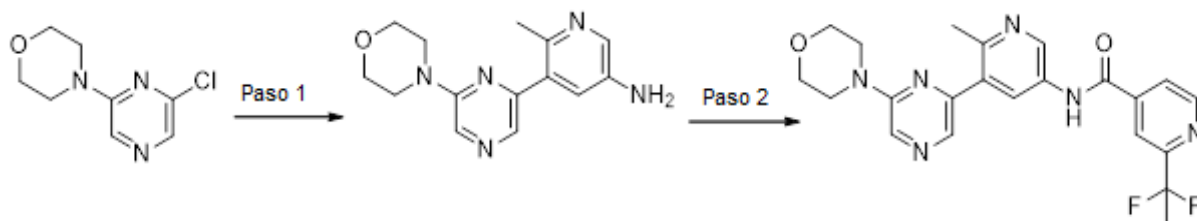
Ejemplo 532: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida

30



^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,81 (s, 3 H) 3,63 - 3,72 (m, 4 H) 3,78-3,90 (m, 4 H) 7,87 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 8,09 - 8,20 (m, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,66 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,31 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 444,1, Rt = 0,61 min.

5 **Ejemplo 533:** 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida

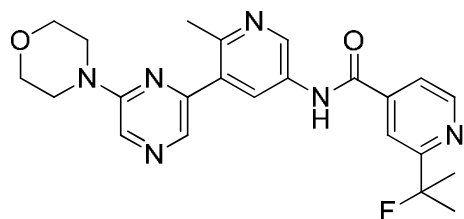


10 **Paso 1:** A una disolución de 4-(6-cloropirazin-2-il)morfolina (1,0 equiv.) en DME (0,2M) se añadió 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,1 equiv.) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.), seguido de disolución 2M de carbonato de sodio (3,0 equiv.). La reacción se calentó hasta 120 °C en un vial de microondas durante 10 min. Se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos, después un 10% de metanol en acetato de etilo. Las fracciones puras se concentraron para producir 6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-amina con un rendimiento del 74%. LCMS (m/z) (M+H) = 272,0, Rt = 0,41 min.

20 **Paso 2:** A una disolución de 6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-amina en DMF (0,1M) se añadieron EDC (1,2 equiv.), HOAt (1,2 equiv.) y ácido 2-(1,1-difluoroetil)isonicotínico (1,2 equiv.), y la reacción se agitó a ta durante 3 horas. Una vez finalizada, se filtró a través de un filtro de HPLC y se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa. Las fracciones puras se liofilizaron para producir 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 39%. ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,05 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,64 - 3,74 (m, 4 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 8,03 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,73 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,87 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 441,2, Rt = 0,63 min.

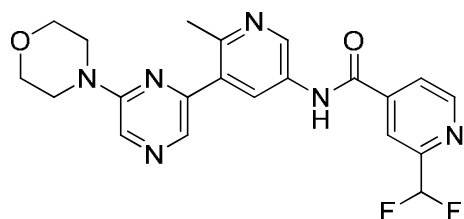
25 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 533 utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 534: 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida



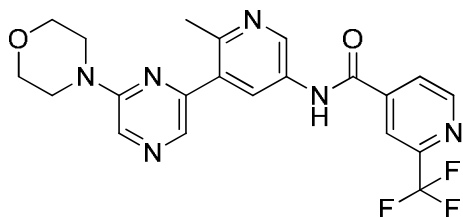
30 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,66 - 1,82 (m, 6 H) 2,84 (s, 3 H) 3,61 - 3,73 (m, 4 H) 3,78 - 3,87 (m, 4 H) 7,84 (dd, $J=4,89$, 1,76 Hz, 1 H) 8,11 - 8,21 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,73 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,38 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 437,2, Rt = 0,63 min.

35 **Ejemplo 535:** 2-(difluorometil)-*N*-(6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,85 (s, 3 H) 3,61 - 3,73 (m, 4 H) 3,78 - 3,89 (m, 4 H) 6,64 - 7,08 (m, 1 H) 8,08 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,74 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,89 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 9,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 427,1, R_t = 0,58 min.

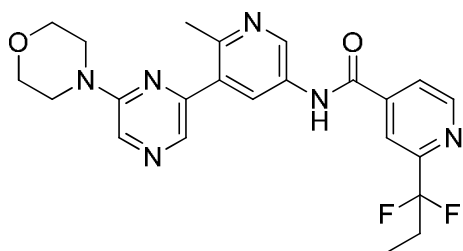
5 **Ejemplo 536:** *N*-(6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,59 - 3,72 (m, 4 H) 3,78 - 3,89 (m, 4 H) 8,10 (s, 1 H) 8,16 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,47 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,95 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,06 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 445,1, R_t = 0,65 min.

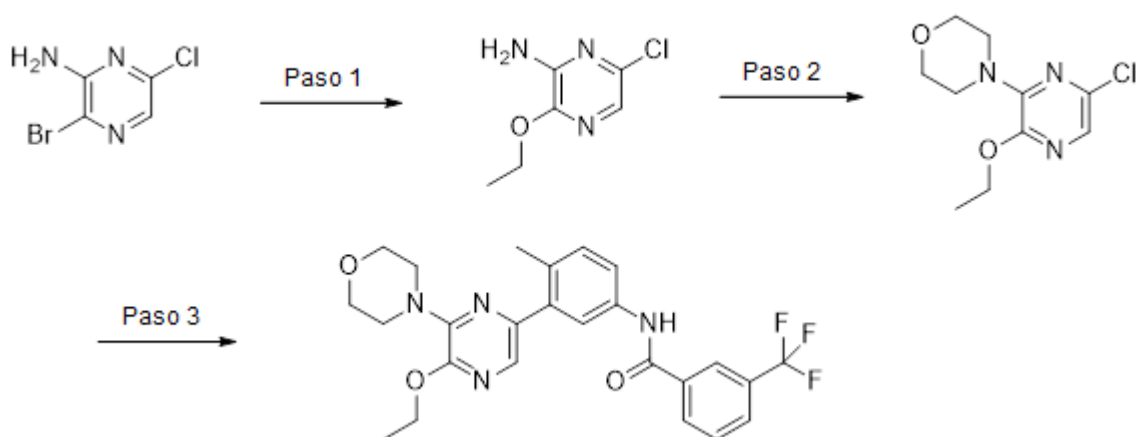
10

Ejemplo 537: 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida

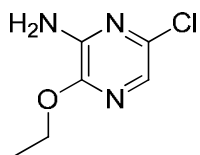


15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,01 (t, $J=7,43$ Hz, 3 H) 2,39 (td, $J=16,63, 7,43$ Hz, 2 H) 2,81 (s, 3 H) 3,59 - 3,73 (m, 4 H) 3,78 - 3,89 (m, 4 H) 8,03 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,35 (s, 2 H) 8,68 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,87 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,31 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 455,2, R_t = 0,68 min.

20 **Ejemplo 538:** *N*-(3-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

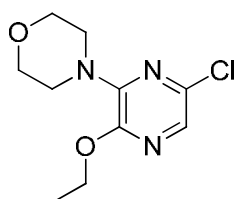


Paso 1: Síntesis de 6-cloro-3-etoxipirazin-2-amina



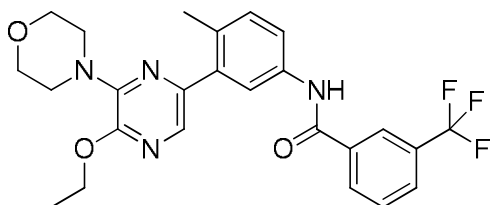
5 A una disolución de 0,5M de 3-bromo-6-cloropirazin-2-amina (1,00 equiv.) en etanol se añadió etóxido de sodio, al 21%p en etanol (3,00 equiv.). La mezcla se agitó a 85 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 6-cloro-3-etoxipirazin-2-amina como un sólido rosa anaranjado con un rendimiento del 82,0%. LCMS (m/z) (M+H) = 174,0, Rt = 0,65 min.

Paso 2: Síntesis de 4-(6-cloro-3-etoxipirazin-2-il)morfolina



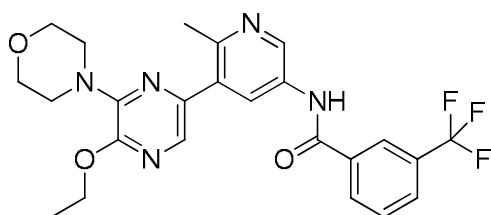
10 Se añadió 6-cloro-3-etoxipirazin-2-amina (1,00 equiv.) a una disolución 0,6M de NaH, dispersión al 60% (3,00 equiv.), en DMF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Se añadió éter bis(2-bromoetilico) (1,50 equiv.). La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró. El residuo de filtración se lavó con agua y se secó al aire para dar 4-(6-cloro-3-etoxipirazin-2-il)morfolina como un sólido amarillo con un rendimiento del 43,4%. LCMS (m/z) (M+H) = 244,0, Rt = 0,93 min.

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 118 utilizando los materiales de partida apropiados.

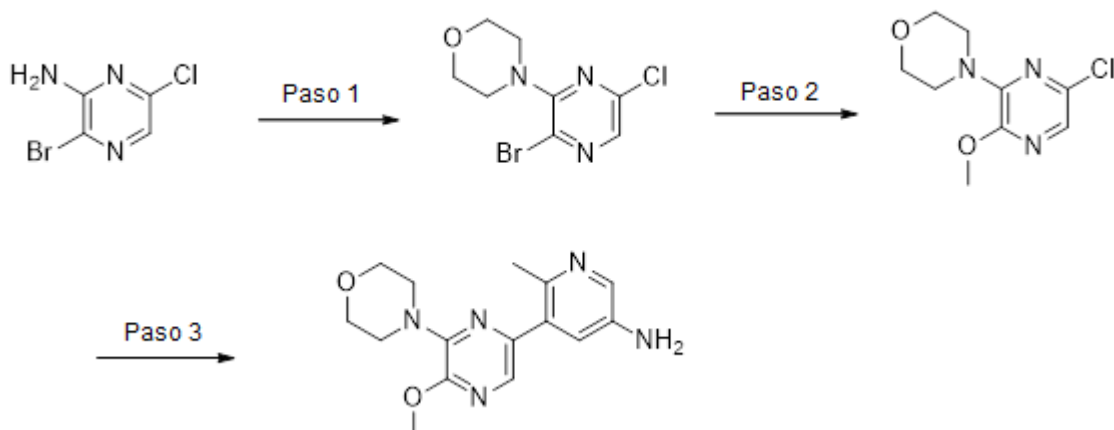


20 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,46 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,39 (s, 3 H) 3,54 - 3,66 (m, 4 H) 3,79 - 3,87 (m, 4 H) 4,48 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,30 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,65 (dd, $J=8,22$, 2,35 Hz, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 2 H) 7,78 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H); LCMS (m/z) (M+H) = 487,1, Rt = 1,13 min.

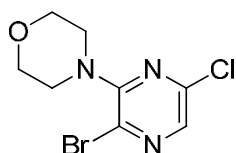
25 **Ejemplo 539:** N-(5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



30 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,48 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 3,61 - 3,70 (m, 4 H) 3,81 - 3,87 (m, 4 H) 4,54 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,80 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,98 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,66 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,29 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H); LCMS (m/z) (M+H) = 488,1, Rt = 0,85 min.



Paso 1: Síntesis de 4-(3-bromo-6-cloropirazin-2-il)morfolina

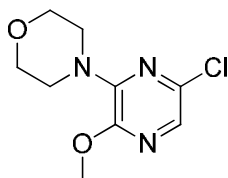


5

10

Se añadió 6-cloro-3-etoxipirazin-2-amina (1,00 equiv.) a una disolución 0,6M de NaH, dispersión al 60% (3,00 equiv.), en DMF a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Se añadió éter bis(2-bromoetilico) (1,50 equiv.). La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 4-(3-bromo-6-cloropirazin-2-il)morfolina bruta como un aceite pardo con un rendimiento del 100%. LCMS (m/z) (M+H) = 277,8/279,8, Rt = 0,82 min.

Paso 2: Síntesis de 4-(6-cloro-3-metoxipirazin-2-il)morfolina

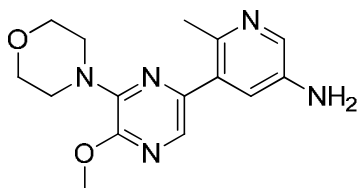


15

20

A una disolución 0,3M de 4-(3-bromo-6-cloropirazin-2-il)morfolina (1,00 equiv.) en metanol se añadió metóxido de sodio (3,00 equiv.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción enfriada se concentró hasta aproximadamente la mitad de su volumen original y se vertió en 4 volúmenes de agua. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al aire para dar 4-(6-cloro-3-metoxipirazin-2-il)morfolina como un sólido amarillo con un rendimiento del 76,0%. LCMS (m/z) (M+H) = 230,0, Rt = 0,80 min

Paso 3: Síntesis de 5-(5-metoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-amina



25

A una disolución 0,15M de 4-(6-cloro-3-metoxipirazin-2-il)morfolina (1,00 equiv.) en DME se añadieron 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,00 equiv.), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,10 equiv.) y carbonato

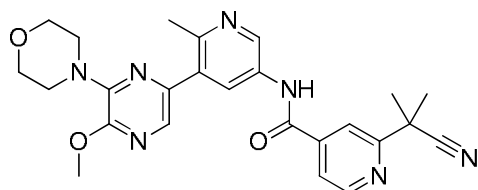
de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.). La mezcla de reacción se irradió a 130 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con 2:1 de DCM:MeOH y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo con un 5% de metanol) para dar 5-(5-metoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-amina (rendimiento del 44,7 %) como un sólido pardo. LCMS (m/z) (M+H) = 302,0, Rt = 0,51 min.

5

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 539 utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 540: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(5-(5-metoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

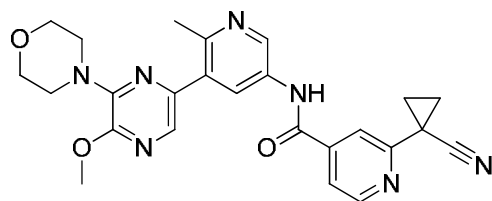
10



^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,84 (s, 6 H) 2,86 (s, 3 H) 3,60 - 3,70 (m, 4 H) 3,78-3,89 (m, 4 H) 4,08 (s, 3 H) 7,90 (dd, $J=5,09, 1,57$ Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,70 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,84 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 9,33 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H); LCMS (m/z) (M+H) = 474,2, Rt = 0,69 min.

15

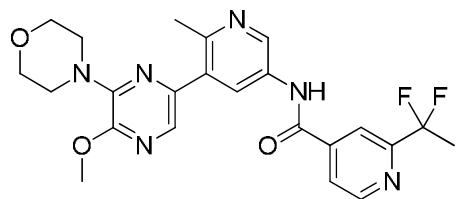
Ejemplo 541: 2-(1-cianociclopropil)-N-(5-(5-metoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,79 - 1,93 (m, 4 H) 2,85 (s, 3 H) 3,60 - 3,68 (m, 4 H) 3,78 - 3,89 (m, 4 H) 4,08 (s, 3 H) 7,79 (dd, $J=4,89, 1,37$ Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,68 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,72 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 9,30 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H); LCMS (m/z) (M+H) = 472,2, Rt = 0,69 min.

20

Ejemplo 542: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(5-(5-metoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

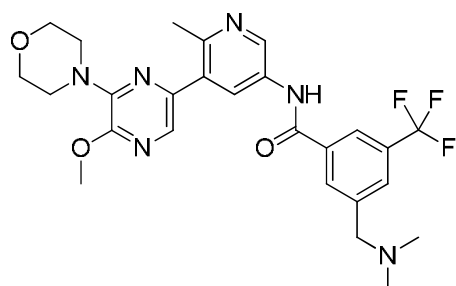


25

^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,07 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 3,61 - 3,69 (m, 4 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 4,08 (s, 3 H) 7,92 (s, 1 H) 8,04 (d, $J=3,52$ Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,63 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,88 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,23 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H); LCMS (m/z) (M+H) = 471,2, Rt = 0,71 min.

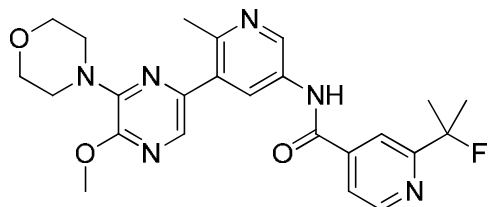
30

Ejemplo 543: 3-((dimetilamino)metil)-N-(5-(5-metoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida



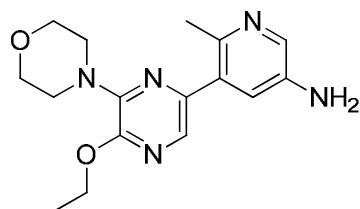
^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,71 (s, 3 H) 2,95 (s, 6 H) 3,60 - 3,67 (m, 4 H) 3,80-3,89 (m, 4 H) 4,07 (s, 3 H) 4,54 (s, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 9,02 (s, 1 H); LCMS (m/z) ($M+H$) = 495,1, R_t = 0,84 min.

5 **Ejemplo 544:** 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(5-(5-metoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,69 - 1,82 (m, 6 H) 2,86 (s, 3 H) 3,61 - 3,69 (m, 4 H) 3,81 - 3,88 (m, 4 H) 4,09 (s, 3 H) 7,86 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,72 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,78 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,35 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H); LCMS (m/z) ($M+H$) = 467,2, R_t = 0,71 min.

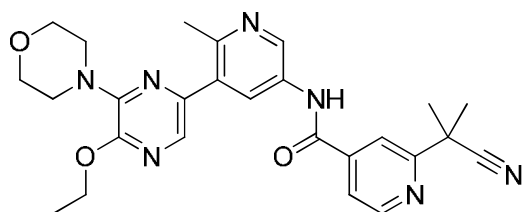
Síntesis de 5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-amina



15 Siguiendo la preparación en el **Ejemplo 539**, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvo 5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-amina (rendimiento del 68,3 %) como un sólido pardo. LCMS (m/z) ($M+H$) = 316,1, R_t = 0,59 min.

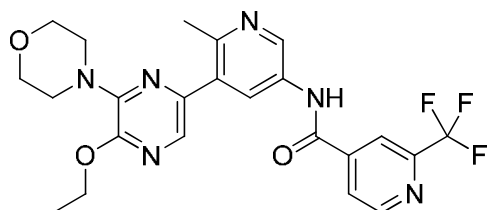
20 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 539** utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 540: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

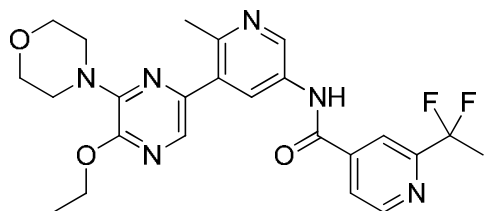


25 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,48 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,84 (s, 6 H) 2,83 (s, 3 H) 3,61 - 3,72 (m, 4 H) 3,80 - 3,91 (m, 4 H) 4,54 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,86 - 7,93 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,64 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,84 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,26 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H); LCMS (m/z) ($M+H$) = 488,2, R_t = 0,74 min.

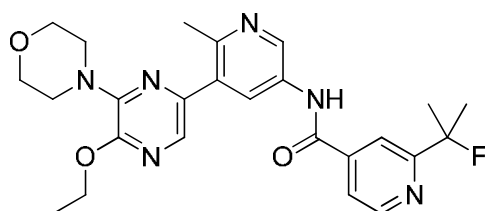
Ejemplo 541: *N*-(5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



30 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,48 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 3,60 - 3,72 (m, 4 H) 3,78 - 3,91 (m, 4 H) 4,54 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 8,20 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,66 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,98 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,27 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H); LCMS (m/z) ($M+H$) = 489,1, R_t = 0,78 min.

Ejemplo 542: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

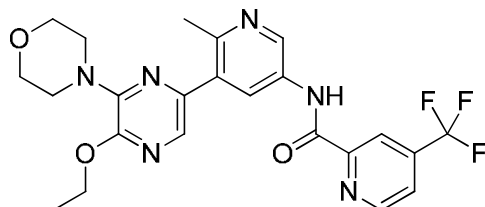
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,48 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,07 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 3,58 - 3,72 (m, 4 H) 3,78 - 3,91 (m, 4 H) 4,54 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 8,04 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,68 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,88 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,29 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H); LCMS (m/z) (M+H) = 485,1, Rt = 0,76 min.

Ejemplo 543: N-(5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida

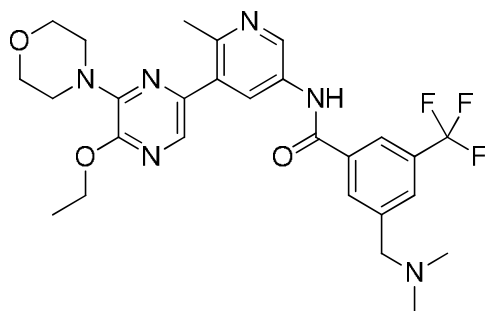
10

^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,48 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,76 (m, $J=1,00$ Hz, 6 H) 2,85 (s, 3 H) 3,58 - 3,73 (m, 4 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 4,54 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,85 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,72 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,33 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H); LCMS (m/z) (M+H) = 481,1, Rt = 0,77 min.

15

Ejemplo 544: N-(5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida

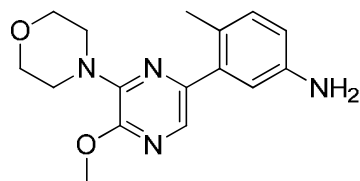
20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,49 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,85 (s, 3 H) 3,60 - 3,73 (m, 4 H) 3,77 - 3,92 (m, 4 H) 4,54 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 8,01 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,89 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,04 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 9,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H); LCMS (m/z) (M+H) = 489,2, Rt = 0,83 min.

Ejemplo 545: 3-((dimetilamino)metil)-N-(5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida

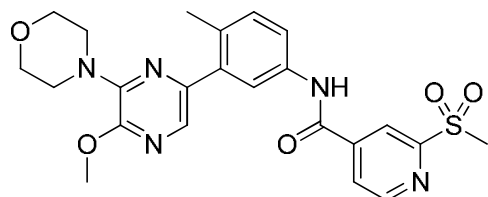
25

^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,48 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,77 (s, 3 H) 2,95 (s, 6 H) 3,60 - 3,70 (m, 4 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 4,48 - 4,60 (m, 4 H) 7,88 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,57 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,15 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H); LCMS (m/z) (M+H) = 545,3, Rt = 0,67 min.

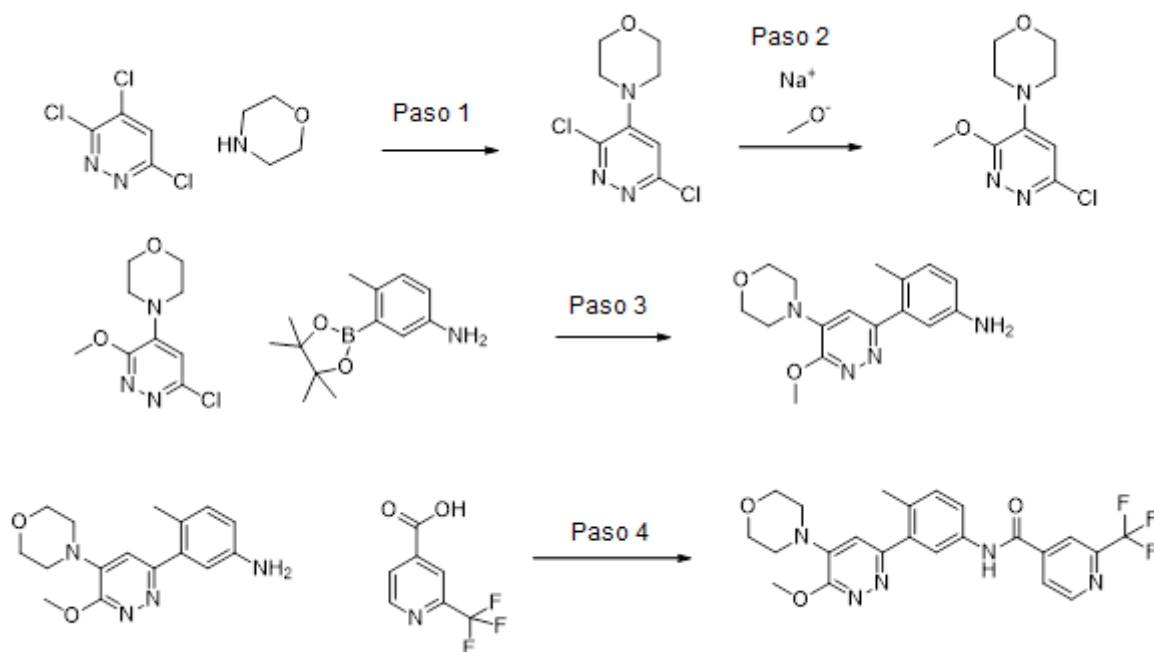
Síntesis de 3-(5-metoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-4-metilnilina



5 Siguiendo la preparación en el **Ejemplo 539**, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtuvo 3-(5-metoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-4-metilnilina (rendimiento del 88,0 %) como un sólido pardo. LCMS (m/z) (M+H) = 301,0, Rt = 0,57 min.

Ejemplo 546: *N*-(3-(5-metoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,51 - 3,67 (m, 4 H) 3,77 - 3,90 (m, 4 H) 4,03 (s, 3 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,68 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,80 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,16 (dd, $J=4,89, 1,37$ Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,93 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H); LCMS (m/z) (M+H) = 484,0, Rt = 0,85 min.

15 **Ejemplo 547:** *N*-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

20 **Paso 1:** A un matraz que contenía 3,4,6-tricloropiridazina (1,0 equiv.) en EtOH (1,3 M) se añadió morfolina (2,3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 min. Apareció un precipitado que se eliminó por filtración. El sólido recuperado se suspendió en agua y se agitó durante unos minutos para eliminar las sales. Después de filtrar, el sólido se secó al vacío para dar 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina con un rendimiento del 86% que se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (m/z) (M+H) = 234/236, Rt = 0,57 min.

25 **Paso 2:** Se añadió metóxido de sodio (2,0 equiv.) en porciones a un matraz que contenía 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en MeOH (0,43 M) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. El disolvente se eliminó al vacío y el bruto se repartió en salmuera/EtOAc. La fase orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo una vez más con

EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad y el residuo se disolvió en DCM, y se adsorbió en gel de sílice. El sólido se cargó en un cartucho y se purificó en una columna de gel de sílice utilizando de un 0 a un 60% de EtOAc en heptano. La 4-(6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)morfolina deseada se obtuvo con un rendimiento del 71%. LCMS (m/z) (M+H) = 230, Rt = 0,44 min.

5

Paso 3: A una disolución de 4-(6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,0 equiv.) en DME (0,12 M) se añadió Na_2CO_3 (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,05 equiv.) a la mezcla de reacción y el sistema se purgó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un baño a 110 °C, durante la noche. El bruto se repartió en $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$. La capa orgánica se aisló, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El bruto se purificó utilizando un sistema en fase inversa de un 0 a un 40% de acetonitrilo en agua. Las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta que quedaba un volumen pequeño de disolvente y se extrajeron tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilnilina con un rendimiento del 78%.

10

15

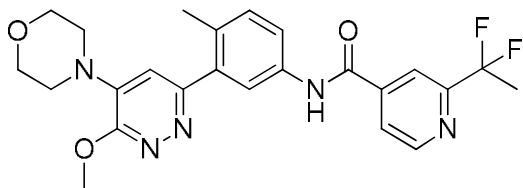
LCMS (m/z) (M+H) = 301, Rt = 0,38 min.

Paso 4: Se añadió DIEA (3,0 equiv.) a una disolución de 3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilnilina (1,0 equiv.), ácido 2-(trifluorometil)isonicotínico (1,0 equiv.) y HATU (1,0 equiv.) en DMF (0,07 M), y la mezcla se dejó agitar a TA durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad y el bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 33%. ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,74 (s a., 8 H) 4,07 (s, 3 H) 7,28 (s a., 1 H) 7,44 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,18 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,99 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 474, Rt = 0,70 min.

20

25

Ejemplo 548: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

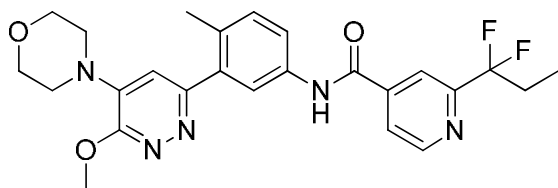


30

^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,95 - 2,11 (m, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,74 (s a., 8 H) 4,07 (s, 3 H) 7,29 (s a., 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=8,61, 1,96 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,01 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,88 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 470, Rt = 0,69 min.

Ejemplo 549: 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

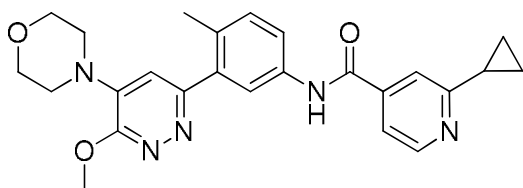
35



^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ 0,93 (t, J=7,43 Hz, 4 H) 1,21 (s, 2 H) 2,27 (s, 4 H) 2,79 (d, J=10,96 Hz, 1 H) 3,73 (s a., 5 H) 4,07 (s, 4 H) 7,41 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=10,17 Hz, 1 H) 7,89 (s a., 1 H) 8,01 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,89 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,75 (s a., 1H). LCMS (m/z) (M+H) = 484, Rt = 0,74 min.

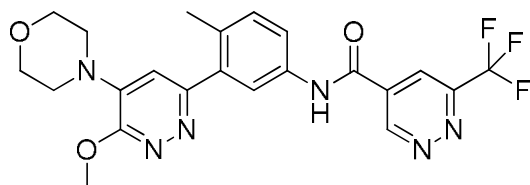
40

Ejemplo 550: 2-ciclopropil-*N*-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,87 - 1,11 (m, 4 H) 2,15 - 2,24 (m, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 3,74 (d, J=4,70 Hz, 8 H) 4,00 - 4,11 (m, 4 H) 7,34 (s, 1 H) 7,43 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,79 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 8,58 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,62 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 446, Rt = 0,52 min.

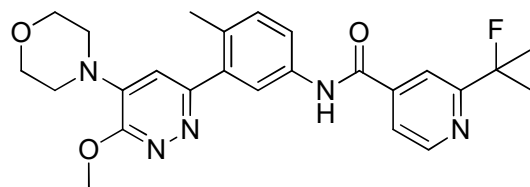
5 **Ejemplo 551:** *N*-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida



10

¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,73 (s a., 7 H) 4,07 (s, 3 H) 7,28 (s a., 1 H) 7,46 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,66 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,91 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 11,00 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 475, Rt = 0,76 min.

Ejemplo 552: *N*-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

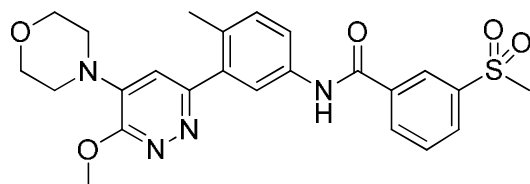


15

¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,70 - 3,90 (m, 8 H) 4,01 - 4,12 (m, 3 H) 7,33 (s a., 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 466, Rt = 0,68 min.

20

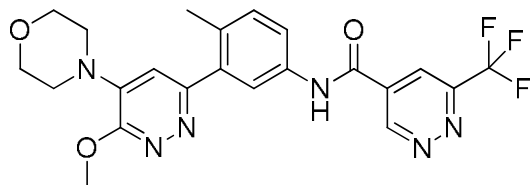
Ejemplo 553: *N*-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonil)benzamida



25

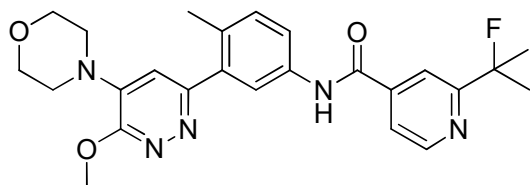
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,74 (s a., 7 H) 4,07 (s, 3 H) 7,30 (s a., 1 H) 7,42 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,78 - 7,86 (m, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,15 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 10,68 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 483, Rt = 0,60 min.

Ejemplo 554: *N*-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

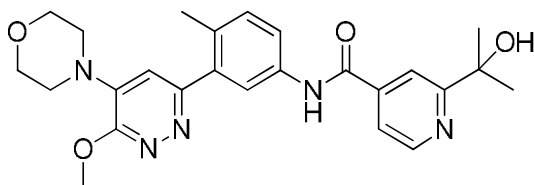


30

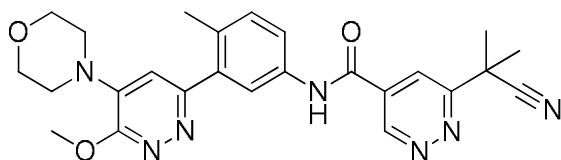
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,73 (s a., 7 H) 4,07 (s, 3 H) 7,28 (s a., 1 H) 7,46 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,66 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,91 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 11,00 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 475, Rt = 0,76 min.

Ejemplo 555: 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

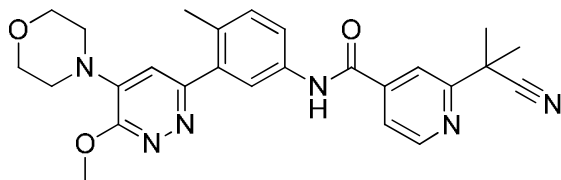
5 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,70 - 3,90 (m, 8 H) 4,01 - 4,12 (m, 3 H) 7,33 (s a., 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 466, Rt = 0,68 min.

Ejemplo 556: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

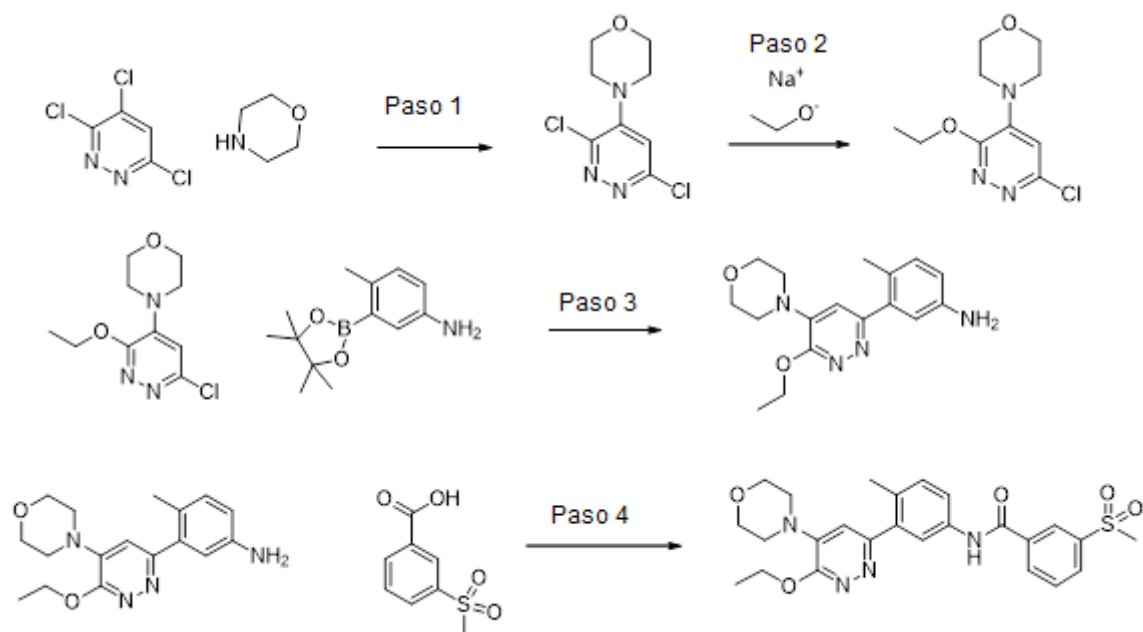
10 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,42 - 1,52 (m, 7 H) 2,26 (s, 3 H) 4,03 - 4,12 (m, 4 H) 7,36 (s, 1 H) 7,44 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,68 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 464, Rt = 0,50 min.

Ejemplo 557: 6-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida

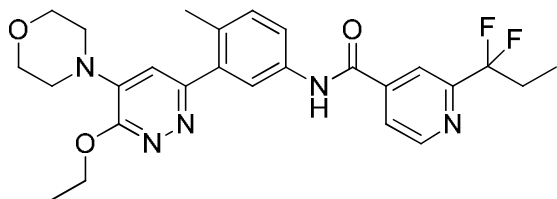
20 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,84 (s, 12 H) 2,27 (s, 8 H) 2,31 (s a., 1 H) 3,73 (s a., 15 H) 4,04 - 4,10 (m, 8 H) 7,26 (s a., 1 H) 7,45 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,61, 1,96 Hz, 1 H) 7,88 (s a., 1 H) 8,28 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,63 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,90 (s a., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 474, Rt = 0,61 min.

Ejemplo 558: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

25 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,18 - 2,32 (m, 3 H) 3,62 - 3,88 (m, 7 H) 3,99 - 4,15 (m, 3 H) 7,30 (s a., 1 H) 7,43 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,81 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 473, Rt = 0,66 min.

Ejemplo 559: *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonil)benzamida

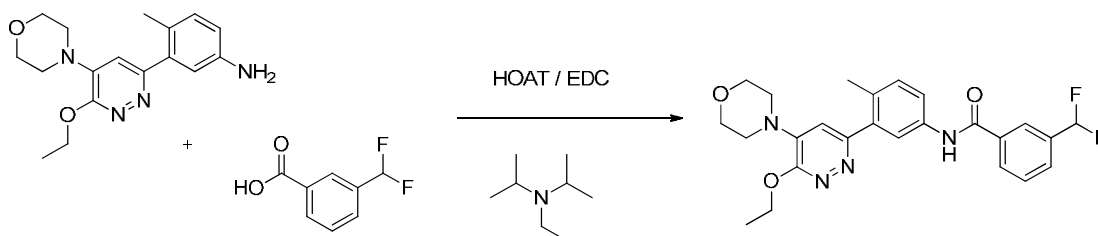
- Paso 1:** A un matraz que contenía 3,4,6-tricloropiridazina (1,0 equiv.) en EtOH (1,3 M) se añadió morfolina (2,3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 min. Apareció un precipitado que se eliminó por filtración. El sólido recuperado se suspendió en agua y se agitó durante unos minutos para eliminar las sales. Después de filtrar, el sólido se secó al vacío para dar 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina con un rendimiento del 86% que se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (m/z) (M+H) = 234/236, Rt = 0,57 min.
- Paso 2:** A un matraz que contenía 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en EtOH (0,23 M) se añadió etóxido de sodio al 21% en etanol (1,4 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. El disolvente se eliminó al vacío y el bruto se repartió en salmuera/EtOAc. La fase orgánica se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en DCM, y se adsorbió en gel de sílice. El sólido se cargó en un cartucho y se purificó en una columna de gel de sílice utilizando de un 0 a un 40% de EtOAc en heptano. La 4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)morfolina deseada se obtuvo con un rendimiento del 48%. LCMS (m/z) (M+H) = 246, Rt = 0,36 min.
- Paso 3:** A una disolución de 4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,0 equiv.) en DME (0,11 M) se añadió Na_2CO_3 (2M, 3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,05 equiv.) a la mezcla de reacción y el sistema se purgó de nuevo con nitrógeno. El matraz de reacción se calentó en un baño a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió en $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$. La capa orgánica se aisló, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El bruto se purificó utilizando un sistema en fase inversa de un 0 a un 40% de acetonitrilo en agua. Las fracciones que contenían el producto se concentraron hasta que quedaba un volumen pequeño de disolvente y se extrajeron tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenilamina con un rendimiento del 62%. LCMS (m/z) (M+H) = 315, Rt = 0,44 min.
- Paso 4:** Se añadió DIEA (3,0 equiv.) a una disolución de 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenilamina (1,0 equiv.), ácido 3-(metilsulfonil)benzoico (1,0 equiv.) y HATU (1,0 equiv.) en DMF (0,07 M), y la mezcla se dejó agitar a TA durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad y el bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 53%. ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (d, J=3,52 Hz, 3 H) 2,26 (s a., 4 H) 3,63 - 3,91 (m, 8 H) 4,36 - 4,57 (m, 2 H) 7,33 (s a., 1 H) 7,43 (d, J=6,26 Hz, 1 H) 7,75 - 7,87 (m, 2 H) 7,94 (s a., 1 H) 8,14 (d, J=6,65 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=6,65 Hz, 1 H) 8,46 (s a., 1 H) 10,69 (s a., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 497, Rt = 0,66 min.

Ejemplo 560: 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

5 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,82 - 0,99 (m, 3 H) 1,34 - 1,51 (m, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,29 - 2,43 (m, 2 H) 3,71 - 3,77 (m, 4 H) 3,81 (s a., 3 H) 4,48 (c, J=7,04 Hz, 2 H) 7,32 (s a., 1 H) 7,44 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,01 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,89 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498, Rt = 0,78 min.

Ejemplo 561: Síntesis de 3-(difluorometil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)benzamida

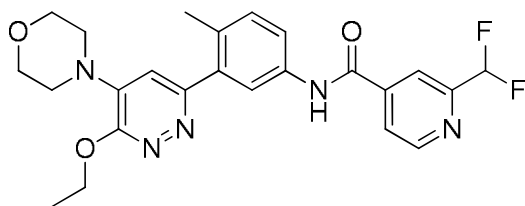
10



15

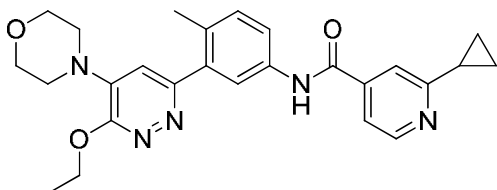
Se disolvieron 5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-amina (1,0 equiv.), clorhidrato de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,1 equiv.) y ácido 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzoico (1,1 equiv.) en DMF (0,106 M) a TA. Se añadió subsiguientemente base de Hunig (2,2 equiv.) a la mezcla. La reacción se monitorizó por LCMS. Después de aproximadamente 1 h, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 3-(difluorometil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)benzamida con un rendimiento del 47%. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,43 (s, 1 H) 2,26 (s, 1 H) 3,74 (s a., 2 H) 4,48 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 6,94 - 7,33 (m, 2 H) 7,40 (d, J=8,61 Hz, 1H) 7,62 - 7,74 (m, 1 H) 7,79 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,94 (s a., 1 H) 8,07 - 8,20 (m, 2 H) 10,55 (s a., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 469,2, Rt = 0,78 min.

20

Ejemplo 562: Síntesis de 2-(difluorometil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

25

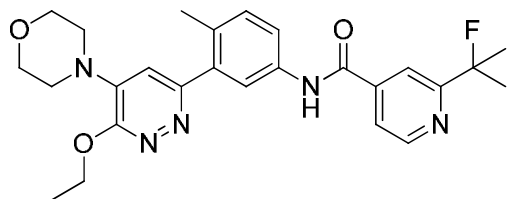
1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,43 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 2,26 (s, 1 H) 3,74 (s a., 3 H) 4,48 (c, J=7,04 Hz, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,29 (s a., 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,04 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,90 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 470,2, Rt = 0,70 min.

Ejemplo 563: Síntesis de 2-ciclopropil-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

30

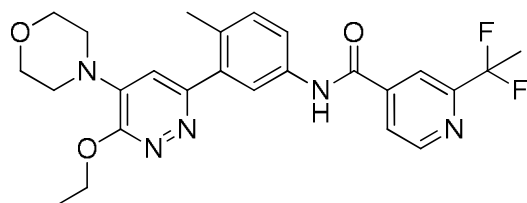
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,92 - 1,08 (m, 1 H) 1,43 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 2,15-2,28 (m, 1 H) 3,74 (s a., 1 H) 4,48 (c, J=6,78 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,66 - 7,83 (m, 2 H) 7,93 (s a., 1 H) 8,57 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,58 (s a., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 460,2, Rt = 0,60 min.

5 **Ejemplo 564:** Síntesis de *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida



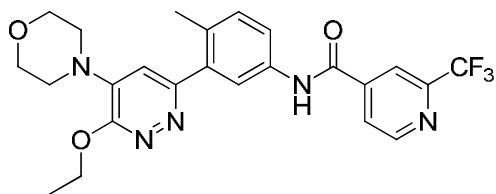
10 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,43 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 1,59 - 1,76 (m, 2 H) 2,26 (s, 1 H) 3,68 - 3,89 (m, 3 H) 4,48 (c, J=7,04 Hz, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,43 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 2 H) 7,94 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,63 - 8,88 (m, 1 H) 10,58 - 10,79 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,2, Rt = 0,75 min.

Ejemplo 565: Síntesis de 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



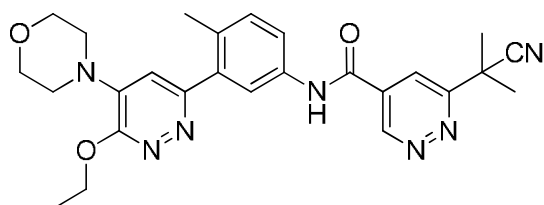
15 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,43 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 2,04 (t, J=19,17 Hz, 1 H) 2,26 (s, 1 H) 3,74 (d, J=2,35 Hz, 2 H) 4,48 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 7,19 - 7,35 (m, 1 H) 7,42 (d, J=8,22 Hz, 2 H) 7,80 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 2 H) 7,91 (s a., 2 H) 8,01 (d, J=4,70 Hz, 2 H) 8,17 (s, 2 H) 8,80 - 9,01 (m, 2 H) 10,65 - 10,87 (m, 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, Rt = 0,76 min.

20 **Ejemplo 566:** Síntesis de *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



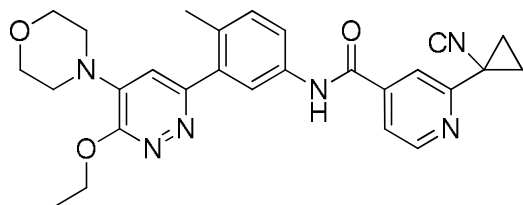
25 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,38 (t, J=7,04 Hz, 4 H) 2,22 (s, 4 H) 3,69 (s a., 10 H) 4,43 (c, J=6,91 Hz, 3 H) 7,23 (s a., 1 H) 7,39 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,87 (s a., 1 H) 8,13 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,94 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,2, Rt = 0,75 min.

Ejemplo 567: Síntesis de 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida



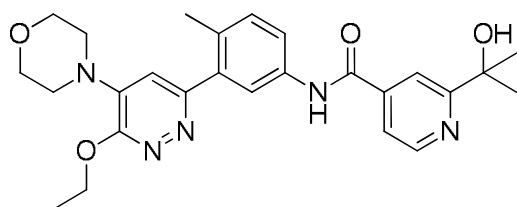
1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,42 (s, 1 H) 1,84 (s, 2 H) 2,27 (s, 1 H) 3,73 (s a., 1 H) 4,49 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,68 - 7,95 (m, 2 H) 8,28 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,63 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 10,78 - 10,95 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 488,2, Rt = 0,68 min.

5 **Ejemplo 568:** Síntesis de 2-(1-cianociclopropil)-N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



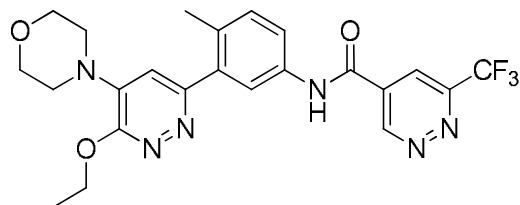
10 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,43 (t, J=7,04 Hz, 1 H) 1,69 - 1,79 (m, 1 H) 1,83 - 1,93 (m, 1 H) 2,26 (s, 1 H) 3,74 (d, J=2,35 Hz, 2 H) 4,48 (c, J=7,04 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,69 - 8,02 (m, 5 H) 8,70 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,71 (s a., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 485,2, Rt = 0,74 min.

Ejemplo 569: Síntesis de N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida



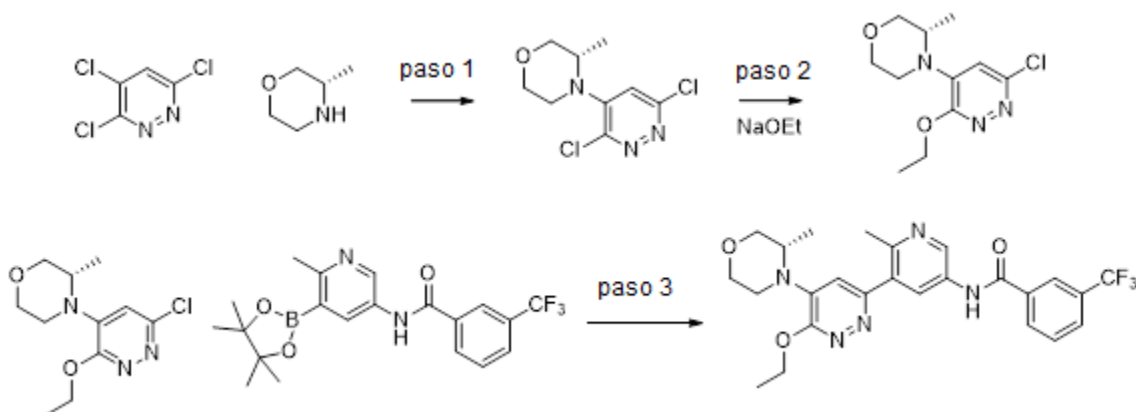
15 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,37 - 1,55 (m, 12 H) 2,26 (s, 4 H) 3,71 - 3,78 (m, 9 H) 3,86 (s a., 7 H) 4,47 (d, J=7,04 Hz, 3 H) 7,36 (s, 1 H) 7,44 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,68 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,55 - 10,85 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 478,1, Rt = 0,56 min.

20 **Ejemplo 570:** Síntesis de N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida



25 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,43 (t, J=7,04 Hz, 5 H) 2,27 (s, 5 H) 3,74 (s a., 10 H) 4,38 - 4,63 (m, 3 H) 7,25 (s a., 1 H) 7,45 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 8,55 - 8,78 (m, 2 H) 9,90 (d, J=1,57 Hz, 2 H) 10,99 (s, 2 H). LCMS (m/z) (M+H) = 489,1, Rt = 0,71 min.

Ejemplo 571: Síntesis de (S)-N-(5-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

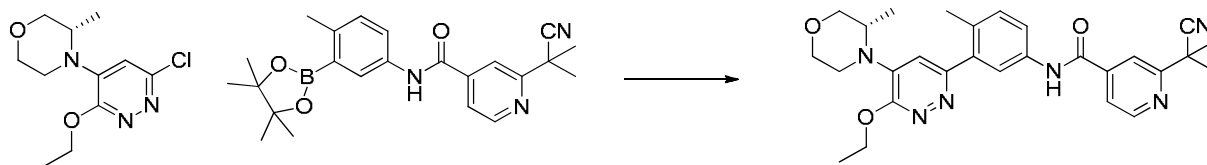


Paso 1: Una mezcla de 3,4,6-tricloropiridazina (1,0 equiv.), (S)-3-metilmorfolina (1,0 equiv.) y base de Hunig (1,1 equiv.) en NMP (2,73 M) se agitó a TA durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción. El sólido que precipitó se recogió por filtración y se secó al aire para dar (S)-4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-3-metilmorfolina como un sólido blanco con un rendimiento del 62%. LC/MS (m/z) = 247,9 (MH⁺), R_t = 0,63 min.

Paso 2: Una mezcla de (S)-4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-3-metilmorfolina (1,0 equiv.) y etóxido de sodio al 21%p en etanol (2,0 equiv.) en 1,5:1 de etanol y agua se agitó durante la noche a TA. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de magnesio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló (S)-4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)-3-metilmorfolina como la sal de TFA con un rendimiento del 55%. LC/MS (m/z) = 258,0 (MH⁺), R_t = 0,59 min.

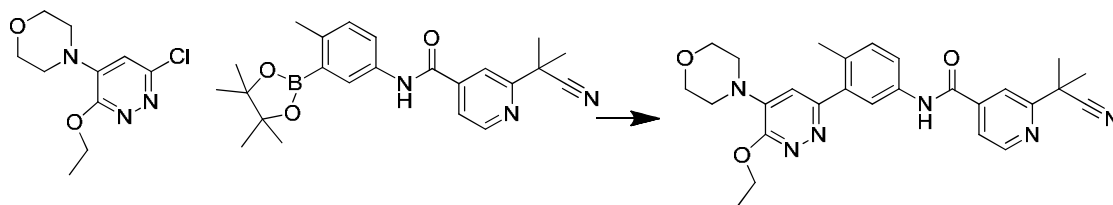
Paso 3: Una mezcla de (S)-4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)-3-metilmorfolina (1,0 equiv.), *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), Na₂CO₃ (2 M, 3 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,05 equiv.) en DME (0,203 M) se calentó a 120 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de magnesio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló (S)-*N*-(5-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 32%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,31 (d, J=6,65 Hz, 5 H) 1,43 (t, J=6,85 Hz, 5 H) 3,69 (d, J=1,57 Hz, 4 H) 3,91 (d, J=9,78 Hz, 2 H) 4,36 - 4,64 (m, 3 H) 7,34 (s a., 1 H) 7,81 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,24 - 8,39 (m, 3 H) 8,95 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 502,2, R_t = 0,78 min.

Ejemplo 572: Síntesis de (S)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

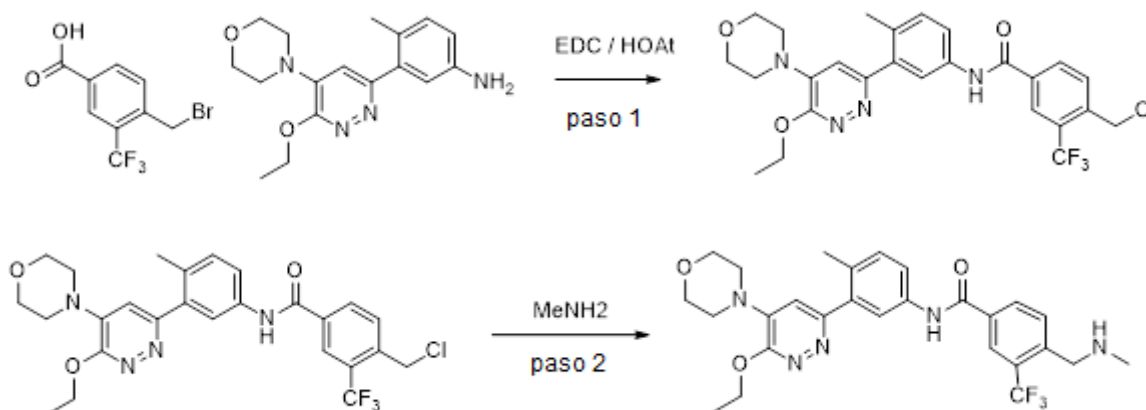


Una mezcla de (S)-4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)-3-metilmorfolina (1,0 equiv.), 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isonicotinamida (1,0 equiv.), Na₂CO₃ (2 M, 3 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,05 equiv.) en DME (0,058 M) se calentó a 120 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de magnesio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló (S)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 11%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,32 (s a., 2 H) 1,43 (t, J=6,85 Hz, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,05 (s, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 3,50 - 3,63 (m, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,89 (s a., 1 H) 4,41 - 4,54 (m, 2 H) 7,43 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,76 - 7,93 (m, 3 H) 7,98 (s, 1 H) 8,81 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,71 (s a., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 501,2, R_t = 0,78 min.

Ejemplo 573: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

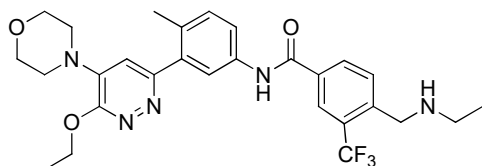


Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) a una disolución de 4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.), 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isonicotinamida (1,0 equiv.) y disolución 2M de Na₂CO₃ (3,0 equiv.) en DME (0,04 M), y el sistema se purgó con nitrógeno. El vial se selló y se introdujo en el microondas durante 20 minutos a 120 °C. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se retroextrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante HPLC para dar 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida con un rendimiento del 25%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,32 - 1,49 (m, 3 H) 1,68 - 1,80 (m, 7 H) 2,27 (s, 3 H) 3,65 - 3,78 (m, 5 H) 4,52 (c, J=7,04 Hz, 2 H) 6,94 (s a., 1 H) 7,32 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 2 H) 7,85 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,79 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 487, R_t = 0,73 min.

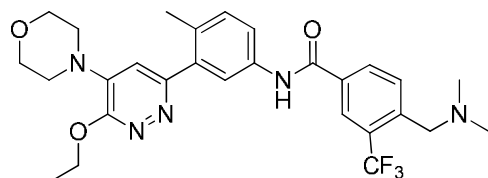
Ejemplo 574: Síntesis de *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 **Paso 1:** Se disolvieron 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenilamina (1,0 equiv.), clorhidrato de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,1 equiv.), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (1,1 equiv.) y ácido 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzoico (1,1 equiv.) en DMF (0,181 M) a TA. La reacción se monitorizó por LCMS. Después de aproximadamente 1 h, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 4-(clorometil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 68%.
10 LCMS (*m/z*) (M+H) = 535,1, Rt = 1,02 min.

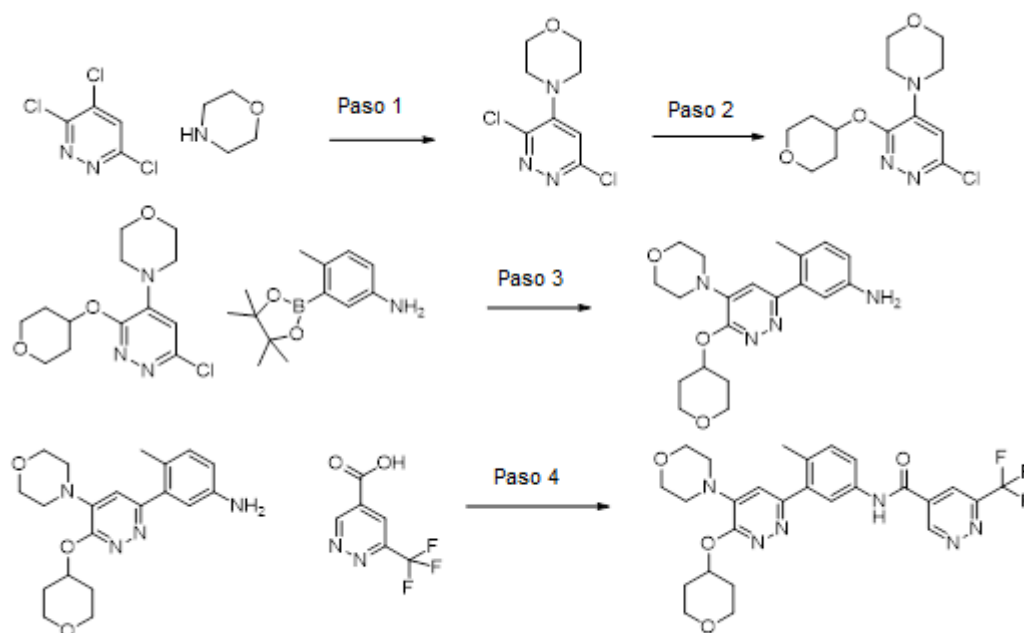
Paso 2: Se disolvió 4-(clorometil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en amoniaco 2M en metanol (0,028 M). Después de agitar a TA durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 58%. 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,42 (t, J=7,04 Hz, 6 H) 2,26 (s, 6 H) 2,36 (d, J=6,26 Hz, 2 H) 2,71 (s a., 6 H) 3,74 (s a., 7 H) 4,38 (s a., 4 H) 4,44 - 4,59 (m, 4 H) 7,16 (s a., 1 H) 7,39 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 2 H) 7,83 - 7,94 (m, 1 H) 8,35 (s a., 1 H) 8,94 - 9,22 (m, 3 H) 10,50 - 10,74 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 530,1, Rt = 0,62 min.

Ejemplo 575: *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-4-((etilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida

1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,11 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 1,25 (t, J=7,24 Hz, 10 H) 1,43 (t, J=7,04 Hz, 8 H) 2,26 (s, 8 H) 2,36 (d, J=6,26 Hz, 1 H) 2,74 - 2,90 (m, 1 H) 3,13 (dd, J=11,93, 6,46 Hz, 1 H) 3,74 (s a., 2 H) 4,38 (s a., 1 H) 4,49 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 7,12 - 7,29 (m, 2 H) 7,40 (d, J=8,22 Hz, 3 H) 7,80 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 3 H) 7,85 - 7,98 (m, 6 H) 8,35 (d, J=3,91 Hz, 6 H) 8,86 - 9,12 (m, 5 H) 10,66 (s a., 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 544,1, Rt = 0,64 min.

Ejemplo 576: 4-((dimetilamino)metil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

30 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,38 (t, J=6,85 Hz, 1 H) 2,22 (s, 1 H) 2,46 - 2,55 (m, 1 H) 2,77 (s a., 1 H) 3,69 (s a., 1 H) 4,35 - 4,60 (m, 1 H) 7,34 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=8,41, 1,76 Hz, 1 H) 7,78 - 7,88 (m, 2 H) 7,95 (d, J=8,61 Hz, 2 H) 8,33 (s a., 4 H) 10,48 - 10,74 (m, 2 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 544,1, Rt = 0,63 min.

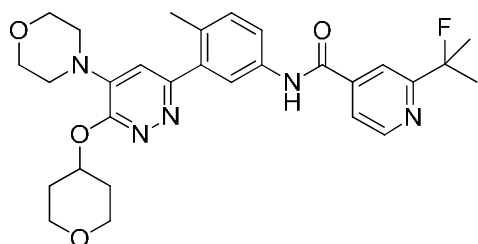
Ejemplo 577: *N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

5 **Paso 1:** A un matraz que contenía 3,4,6-tricloropiridazina (1,0 equiv.) en EtOH (1,3 M) se añadió morfolina (2,3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 min. Apareció un precipitado que se eliminó por filtración. El sólido recuperado se suspendió en agua y se agitó durante unos minutos para eliminar las sales. Después de filtrar, el sólido se secó al vacío para dar 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina con un rendimiento del 86% que se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 234/236, Rt = 0,57 min.

10 **Paso 2:** Se añadió NaH (2,0 equiv.) a una disolución de tetrahidro-2H-piran-4-ol (1,7 equiv.) y 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en THF (0,3 M) a 0 °C, y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a TA. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. El bruto se disolvió en DCM y se adsorbió en gel de sílice. El sólido se cargó en un cartucho y se purificó en una columna de gel de sílice utilizando de un 0 a un 40% de EtOAc en heptano. La 4-(6-cloro-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-4-il)morfolina deseada se obtuvo con un rendimiento del 75%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 300, Rt = 0,54 min.

15 **Paso 3:** A una disolución de 4-(6-cloro-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,0 equiv.) en DME (0,11 M) se añadió Na₂CO₃ (2M, 3,0 equiv.), y el sistema se purgó con nitrógeno. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,05 equiv.) a la mezcla de reacción y el sistema se purgó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un baño durante 4 h a 120 °C. El bruto se repartió en H₂O/EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó en columna de gel de sílice utilizando DCM hasta un 5% de MeOH en DCM para dar 4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)anilina con un rendimiento del 77%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 371, Rt = 0,43 min.

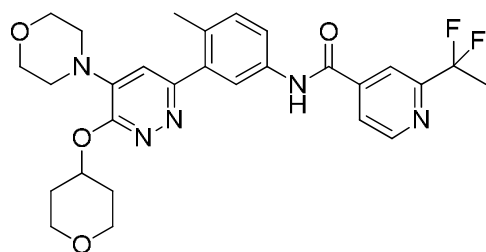
20 **Paso 4:** Se añadió DIEA (3,0 equiv.) a una disolución de 4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)anilina (1,0 equiv.), ácido 6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxílico (1,0 equiv.) y HATU (1,0 equiv.) en DMF (0,05 M), y la mezcla se dejó agitar a TA durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida como la sal de TFA con un rendimiento del 55%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,71 - 1,91 (m, 2 H) 2,00 - 2,17 (m, 2 H) 2,21 - 2,33 (m, 3 H) 3,67 - 3,90 (m, 10 H) 5,25 - 5,44 (m, 1 H) 7,29 (s a., 1 H) 7,46 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,66 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,90 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 11,01 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 545, Rt = 0,69 min.

Ejemplo 578: 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,61 - 1,74 (m, 6 H) 1,76 - 1,90 (m, 2 H) 2,02 - 2,17 (m, 2 H) 2,21 - 2,31 (m, 3 H) 7,34 (s a., 1 H) 7,43 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,75 - 7,84 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,76 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 536, R_t = 0,70 min.

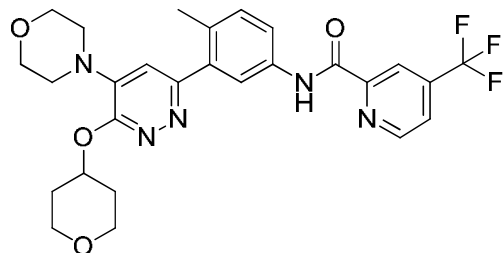
Ejemplo 579: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

10



15 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,68 - 1,83 (m, 3 H) 1,94 (s, 1 H) 1,97 - 2,11 (m, 4 H) 2,22 (s, 3 H) 5,19 - 5,38 (m, 1 H) 7,28 (s a., 1 H) 7,39 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,74 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,96 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,83 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,75 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 540, R_t = 0,71 min.

15

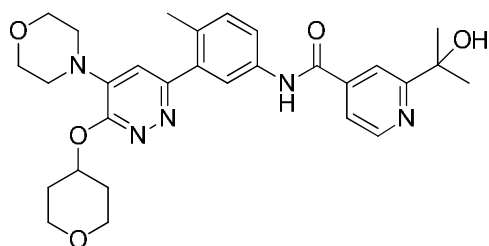
Ejemplo 580: N-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)picolinamida

20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,77 (d, $J=8,61$ Hz, 3 H) 2,03 (s a., 3 H) 2,23 (s, 4 H) 3,53 (t, $J=8,22$ Hz, 3 H) 5,31 (s a., 1 H) 7,26 (s a., 1 H) 7,37 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,04 (s a., 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,98 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 10,91 (s a., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 544, R_t = 0,80 min.

20

Ejemplo 581: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

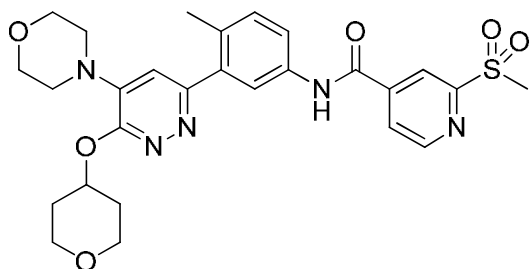
25



1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,41 - 1,50 (m, 7 H) 1,75 - 1,91 (m, 2 H) 2,02 - 2,14 (m, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 3,58 (ddd, J=11,35, 7,83, 3,13 Hz, 2 H) 5,33 (dt, J=7,43, 3,72 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,68 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 534, Rt = 0,55 min.

5

Ejemplo 582: *N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

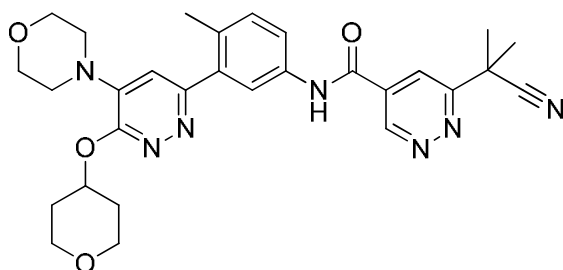


1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,74 - 1,89 (m, 2 H) 2,10 (dt, J=6,65, 3,33 Hz, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 3,34 (s, 4 H) 3,72 - 3,88 (m, 10 H) 5,35 (s a., 1 H) 7,31 (s a., 1 H) 7,44 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,20 (dd, J=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,00 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,93 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 554, Rt = 0,61 min.

10

Ejemplo 583: 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida

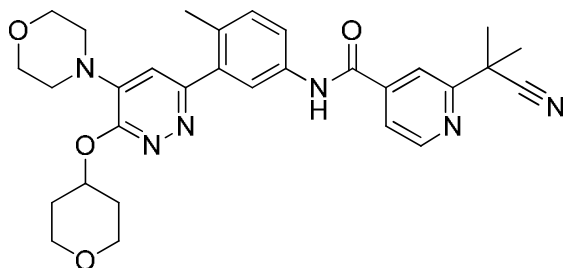
15



1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,67 - 1,92 (m, 9 H) 1,97 - 2,15 (m, 2 H) 2,18 - 2,35 (m, 4 H) 3,65 - 3,90 (m, 7 H) 5,38 (s a., 1 H) 7,43 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,88 (s a., 1 H) 8,28 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,63 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,88 (s a., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 544, Rt = 0,65 min.

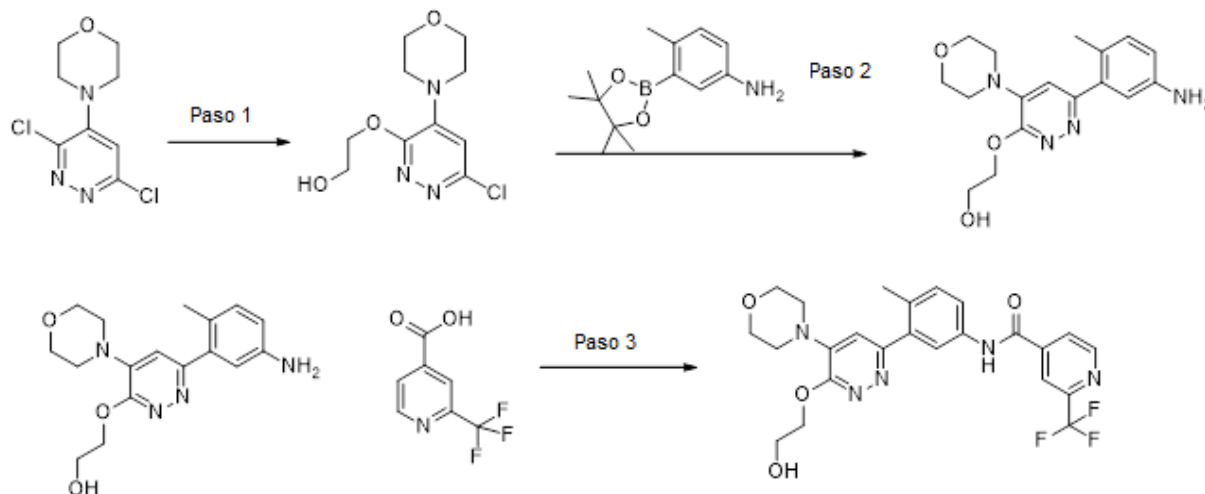
20

Ejemplo 584: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)isonicotinamida



25

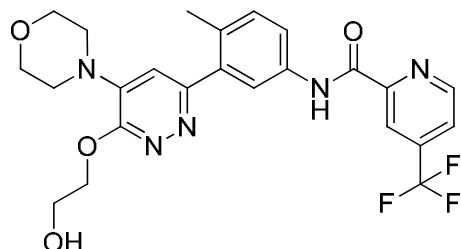
1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,21 (s, 1 H) 1,66 - 1,83 (m, 9 H) 1,97 (s, 2 H) 2,04 - 2,15 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 3,52 - 3,62 (m, 2 H) 3,67 - 3,77 (m, 4 H) 3,79 - 3,87 (m, 2 H) 4,01 (c, J=7,04 Hz, 1 H) 5,41 - 5,58 (m, 1 H) 6,95 (s a., 1 H) 7,32 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 2 H) 7,85 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,79 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 543, Rt = 0,71 min.

Ejemplo 585: *N*-(3-(6-(2-hidroxietoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

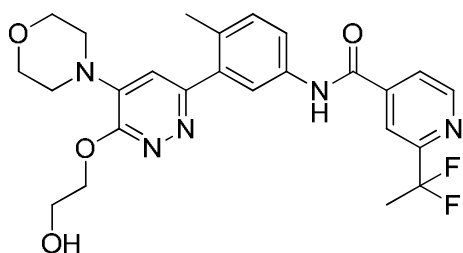
Paso 1: A una disolución de 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y etano-1,2-diol (3,0 equiv.) en THF (0,14M) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 3,0 equiv.) en nitrógeno y la reacción se calentó hasta 60 °C durante 4 horas. Una vez finalizada, se enfrió hasta temperatura ambiente y se desactivó mediante la adición de agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material bruto se lavó disgregándolo en DCM y el precipitado se filtró. Se aisló 2-((6-cloro-4-morfolinopiridazin-3-il)oxi)etanol como el producto deseado con un rendimiento del 51% como un sólido blanco. LCMS (m/z) (M+H) = 260,0, Rt = 0,39 min.

Paso 2: A una disolución de 2-((6-cloro-4-morfolinopiridazin-3-il)oxi)etanol (1,0 equiv.) en DME (0,2 M) se añadieron 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,2 equiv.) y aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,10 equiv.) y Na₂CO₃ 2M (3,00 equiv.). La reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. Se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos, seguido de un 10% de metanol en EtOAc. Las fracciones puras se concentraron al vacío para producir 2-((6-(5-amino-2-metilfenil)-4-morfolinopiridazin-3-il)oxi)etanol con un rendimiento del 39%. LCMS (m/z) (M+H) = 331,0, Rt = 0,35 min.

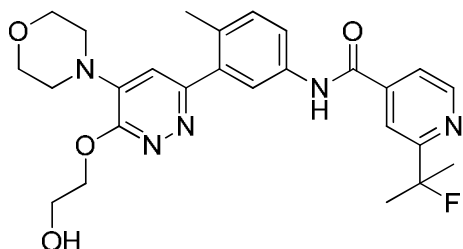
Paso 3: A una disolución de 2-((6-(5-amino-2-metilfenil)-4-morfolinopiridazin-3-il)oxi)etanol (1,0 equiv.) en DMF (0,06 M) se añadieron ácido 2-(trifluorometil)isonicotínico (1,0 equiv.) y EDC (1,0 equiv.) y HOAt (1,0 equiv.). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró a través de un filtro de HPLC y se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa. Las fracciones puras se liofilizaron durante varios días para producir *N*-(3-(6-(2-hidroxietoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida con un rendimiento del 21%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,81 - 3,90 (m, 4 H) 3,94 - 4,08 (m, 6 H) 4,51 - 4,63 (m, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,48 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,92 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 504,1, Rt = 0,64 min.

Ejemplo 586: *N*-(3-(6-(2-hidroxietoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-4-(trifluorometil)picolinamida

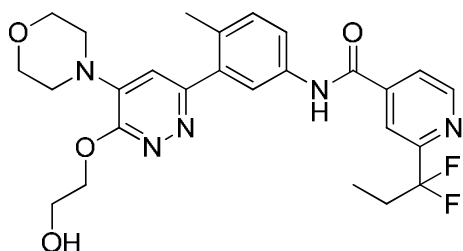
¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,78 - 3,90 (m, 4 H) 3,95 - 4,08 (m, 6 H) 4,49 - 4,61 (m, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,48 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,97 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 504,2, Rt = 0,70 min.

Ejemplo 587: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

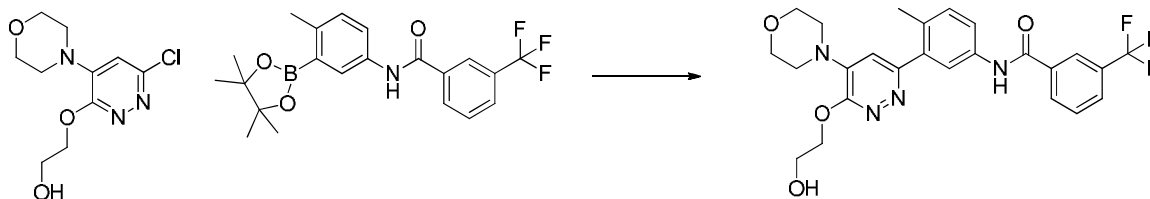
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,03 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,77 - 3,90 (m, 4 H) 3,94 - 4,06 (m, 6 H) 4,48 - 4,62 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,47 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,71 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 500,1, R_t = 0,63 min.

Ejemplo 588: 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

10 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,62 - 1,83 (m, 6 H) 2,35 (s, 3 H) 3,80 - 3,90 (m, 4 H) 3,95 - 4,07 (m, 6 H) 4,49 - 4,65 (m, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,47 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,62 - 7,79 (m, 2 H) 7,97 - 8,10 (m, 2 H) 8,71 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 496,2, R_t = 0,62 min.

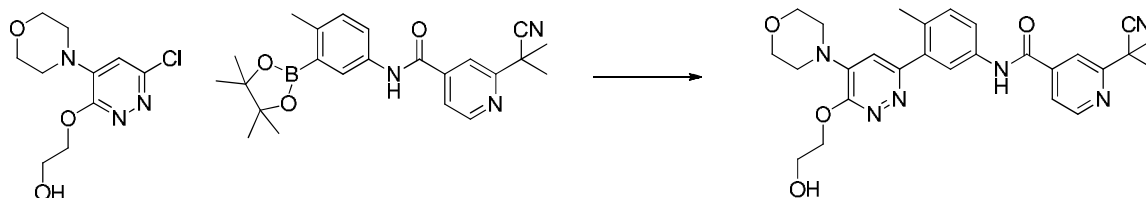
Ejemplo 589: 2-(1,1-difluoropropil)-N-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,00 (t, $J=7,43$ Hz, 3 H) 2,25 - 2,50 (m, 5 H) 3,82 - 3,91 (m, 4 H) 3,95 - 4,05 (m, 5 H) 4,52 - 4,65 (m, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 7,47 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,72 (dd, $J=8,61$, 2,35 Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,83 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 514,2, R_t = 0,67 min.

Ejemplo 590: N-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

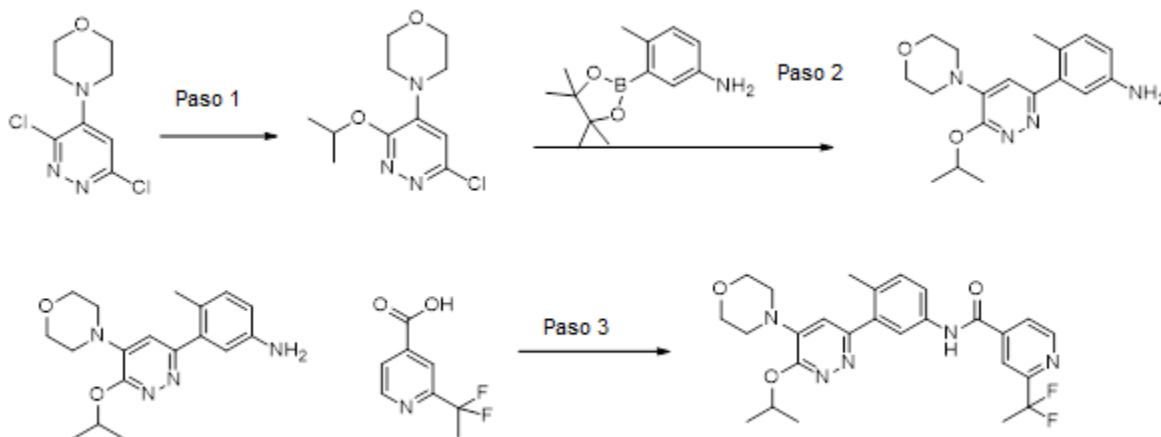
¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 3,71 - 3,82 (m, 4 H) 3,84 - 3,96 (m, 6 H) 4,42 - 4,53 (m, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,37 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,57 - 7,71 (m, 2 H) 7,82 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 503,1, Rt = 0,72 min.

5 **Ejemplo 591:** 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(6-(2-hidroxietoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



10 A una disolución de 2-((6-cloro-4-morfolinopiridazin-3-il)oxi)etanol (1,0 equiv.) en DME (0,06 M) se añadió 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isonicotinamida (1,2 equiv.), seguida de aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y Na₂CO₃ 2M (3,0 equiv.). La reacción se calentó hasta 120 °C durante 10 min el microondas. Las capas se separaron; la fase orgánica se concentró a sequedad y se purificó mediante HPLC en fase inversa. Las fracciones puras se liofilizaron durante varios días para producir 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(6-(2-hidroxietoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 29%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,35 (s, 3 H) 3,76 - 3,90 (m, 4 H) 3,93 - 4,08 (m, 6 H) 4,51 - 4,65 (m, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,47 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,00 - 8,13 (m, 2 H) 8,77 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 503,1, Rt = 0,61 min.

15 **Ejemplo 592:** 2-(1,1-difluoroetil)-N-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

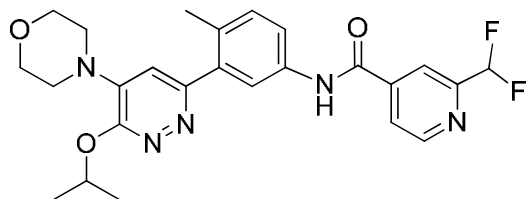


20 Condiciones sintéticas similares al Ejemplo 585.

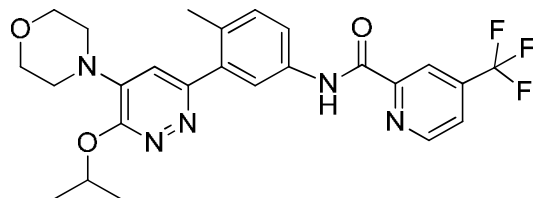
Paso 1: 4-(6-cloro-3-isopropoxipiridazin-4-il)morfolina. LCMS (m/z) (M+H) = 258,2,259,7, Rt = 0,59 min.

25 **Paso 2:** 3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenilamina. LCMS (m/z) (M+H) = 329,3, Rt = 0,50 min.

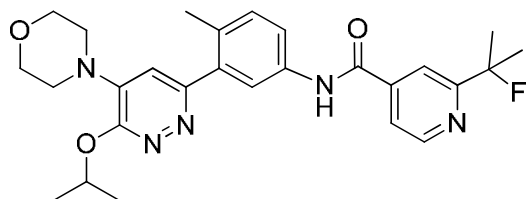
Paso 3: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida. ¹H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 1,42 (d, J=6,26 Hz, 6 H) 2,03 (t, J=19,17 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,74 (s a., 8 H) 5,23 - 5,40 (m, 1 H) 7,28 (s a., 1 H) 7,42 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,01 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,88 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 498,2, Rt = 0,76 min.

Ejemplo 593: 2-(difluorometil)-N-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

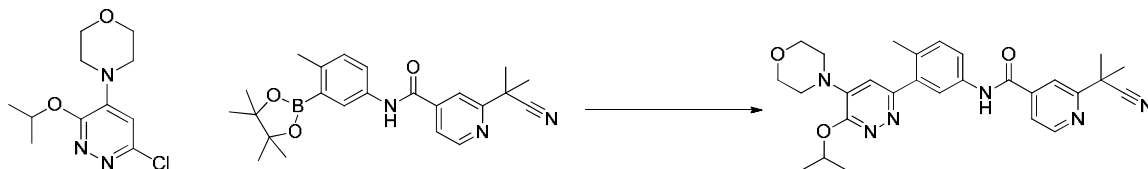
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,42 (d, $J=5,87$ Hz, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,74 (s a., 8 H) 5,26 - 5,38 (m, 1 H) 6,87 - 7,23 (m, 1 H) 7,29 (s a., 1 H) 7,43 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,79 (dd, $J=8,41$, 2,15 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,04 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,90 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 484,2, R_t = 0,72 min.

Ejemplo 594: N-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-4-(trifluorometil)picolinamida

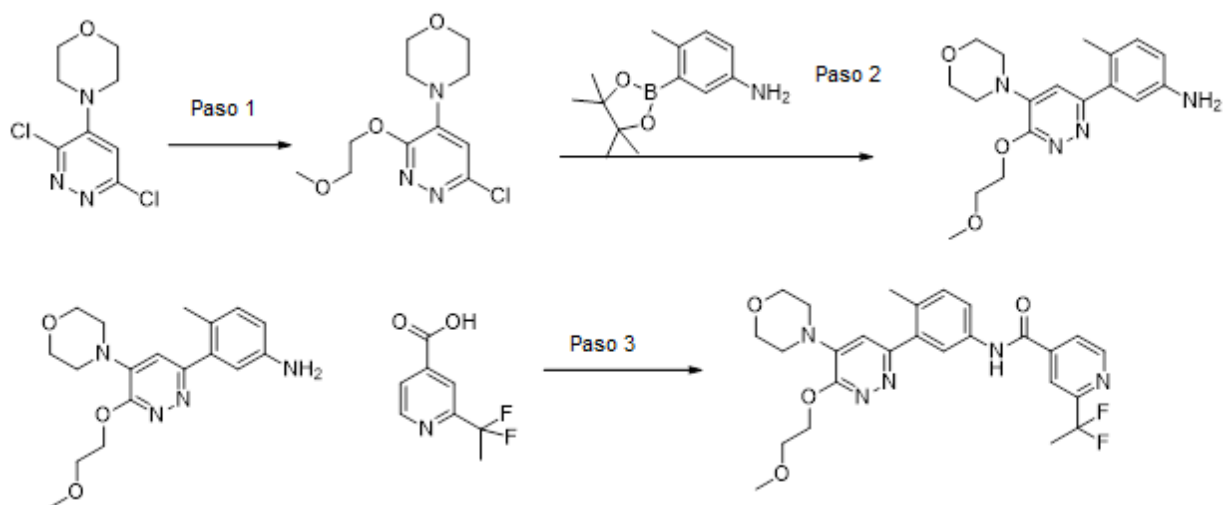
10 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,43 (d, $J=6,26$ Hz, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,69 - 3,92 (m, 8 H) 5,22 - 5,39 (m, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,43 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,96 (dd, $J=8,41$, 2,15 Hz, 1 H) 8,06 - 8,14 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 9,03 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,98 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 502,1, R_t = 0,83 min.

Ejemplo 595: 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,42 (d, $J=5,87$ Hz, 6 H) 1,66 (s, 3 H) 1,71 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,74 (d, $J=4,70$ Hz, 4 H) 3,82 (s a., 4 H) 5,30 (dt, $J=12,23$, 6,21 Hz, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,43 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,75 - 7,84 (m, 2 H) 7,96 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,75 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 494,1, R_t = 0,77 min.

Ejemplo 596: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

25 Se preparó siguiendo un procedimiento similar a LXH202. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,42 (d, $J=6,26$ Hz, 6 H) 1,70 - 1,82 (m, 6 H) 2,27 (s, 3 H) 3,74 (s a., 8 H) 5,25 - 5,39 (m, 1 H) 7,29 (s a., 1 H) 7,43 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,78 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,84 (dd, $J=5,09$, 1,17 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,81 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 501,2, R_t = 0,75 min.

Ejemplo 597: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(6-(2-metoxietoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

Condiciones sintéticas similares al Ejemplo 585.

5

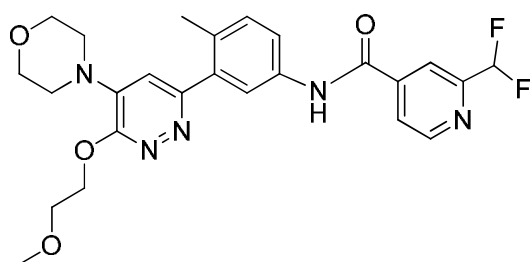
Paso 1: 4-(6-cloro-3-(2-metoxietoxi)piridazin-4-il)morfolina. LCMS (m/z) (M+H) = 329,3, Rt = 0,50 min.

Paso 2: 3-(6-(2-metoxietoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenilina. LCMS (m/z) (M+H) = 345,2, Rt = 0,40 min.

10

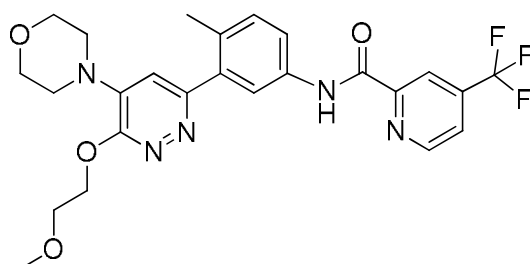
Paso 3: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(6-(2-metoxietoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida. ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,94 - 2,13 (m, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,68 - 3,82 (m, 10 H) 4,49 - 4,57 (m, 2 H) 7,27 (s a., 1 H) 7,42 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,89 - 7,94 (m, 1 H) 8,01 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,88 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 514,2, Rt = 0,68 min.

15

Ejemplo 598: 2-(difluorometil)-*N*-(3-(6-(2-metoxietoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

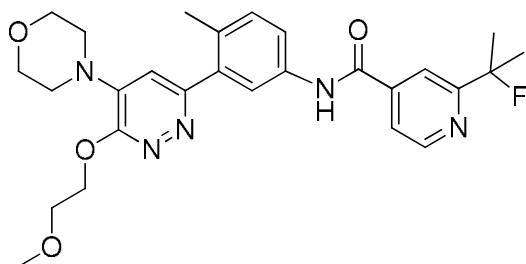
^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,32 (s, 4 H) 3,70 - 3,80 (m, 10 H) 4,53 (s a., 2 H) 6,89 - 7,32 (m, 2 H) 7,42 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,61, 1,96 Hz, 1 H) 7,91 (s a., 1 H) 8,04 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,90 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,78 (s a., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 500,2, Rt = 0,64 min.

20

Ejemplo 599: *N*-(3-(6-(2-metoxietoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-4-(trifluorometil)picolinamida

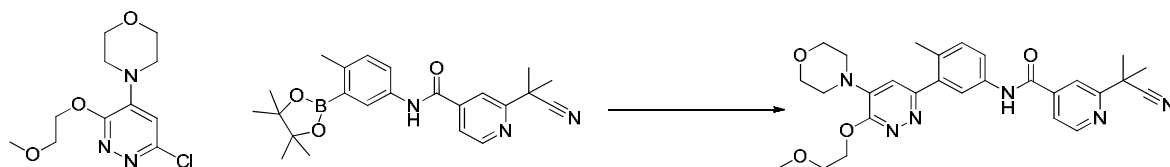
^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 3,67 - 3,82 (m, 10 H) 4,49 - 4,58 (m, 2 H) 7,28 (s a., 1 H) 7,41 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,96 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 8,03 - 8,14 (m, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 9,03 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 10,95 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 518,1, R_t = 0,76 min.

5 **Ejemplo 600:** 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(3-(6-(2-metoxietoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



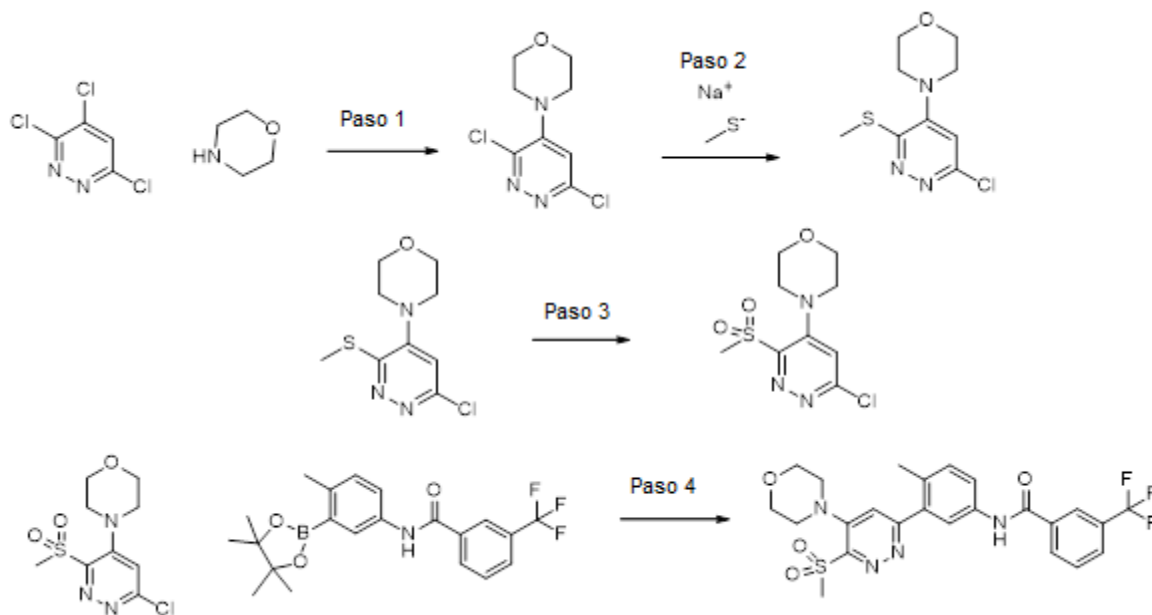
10 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 1,71 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,70 - 3,82 (m, 10 H) 4,52 (dd, $J=5,09$, 3,52 Hz, 2 H) 7,31 (s a., 1 H) 7,42 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,75 - 7,84 (m, 2 H) 7,93 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,75 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 510,1, R_t = 0,68 min.

Ejemplo 601: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-(2-metoxietoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



15 Se preparó siguiendo un procedimiento similar a LXH202. ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 3,32 (s, 3 H) 3,68 - 3,84 (m, 10 H) 4,53 (dd, $J=5,28$, 3,33 Hz, 2 H) 7,29 (s a., 1 H) 7,43 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,79 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,84 (dd, $J=5,09$, 1,17 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,81 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 517,3, R_t = 0,67 min.

20 **Ejemplo 602:** *N*-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



Paso 1: A un matraz que contenía 3,4,6-tricloropiridazina (1,0 equiv.) en EtOH (1,3 M) se añadió morfolina (2,3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 min. Apareció un precipitado que se eliminó por filtración. El sólido

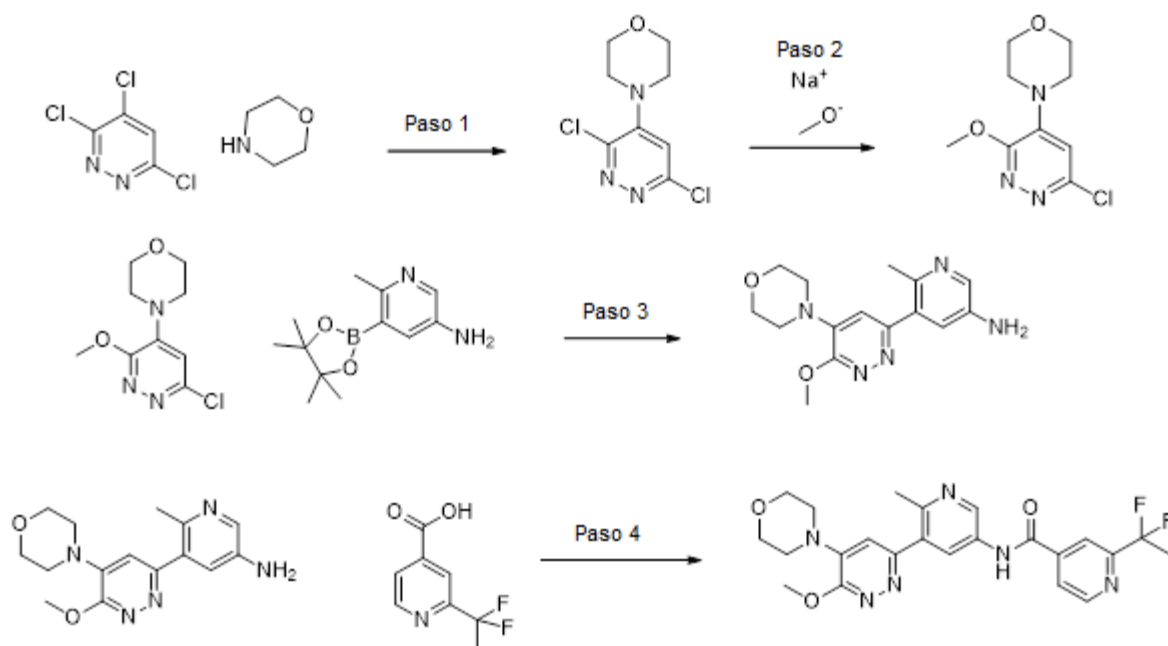
recuperado se suspendió en agua y se agitó durante unos minutos para eliminar las sales. Después de filtrar, el sólido se secó al vacío para dar 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina con un rendimiento del 86% que se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (m/z) (M+H) = 234/236, Rt = 0,57 min.

5 **Paso 2:** A un matraz que contenía 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en DMF (0,14 M) se añadió tiometóxido de sodio (1,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el bruto se suspendió en un volumen grande de agua. Los sólidos que se separaron por filtración se disolvieron en DCM. La pequeña capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La 4-(6-cloro-3-(metiltio)piridazin-4-il)morfolina bruta se utilizó tal cual en el siguiente paso. Se asumió que el rendimiento era cuantitativo.

10 **Paso 3:** Se añadió una disolución de Oxone (2,2 equiv.) en agua (0,043M) a una disolución de 4-(6-cloro-3-(metiltio)piridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en THF (0,043 M) a 0 °C y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la TA durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM y se adsorbió en gel de sílice. El sólido se cargó en un cartucho y se purificó en una columna de gel de sílice utilizando de un 0 a un 60% de EtOAc en heptano. La 4-(6-cloro-3-(metilsulfonyl)piridazin-4-il)morfolina deseada se obtuvo con un rendimiento del 63%. LCMS (m/z) (M+H) = 278, Rt = 0,48 min.

20 **Paso 4:** A una disolución de 4-(6-cloro-3-(metilsulfonyl)piridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,0 equiv.) en DME (0,11 M) se añadió Na_2CO_3 (2M, 3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno. Se añadió aducto de $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,1 equiv.) a la mezcla de reacción y el sistema se purgó de nuevo con nitrógeno. El vial de reacción se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se repartió en $H_2O/EtOAc$. La capa orgánica se aisló, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(4-metil-3-(6-(metilsulfonyl)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 24%. 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,22 - 2,37 (m, 3 H) 3,68 - 3,79 (m, 7 H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 2 H) 7,90 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 10,43 - 10,66 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 521, Rt = 0,89 min.

30 **Ejemplo 603: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida**



35 **Paso 1:** A un matraz que contenía 3,4,6-tricloropiridazina (1,0 equiv.) en EtOH (1,3 M) se añadió morfolina (2,3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 min. Apareció un precipitado que se eliminó por filtración. El sólido recuperado se suspendió en agua y se agitó durante unos minutos para eliminar las sales. Después de filtrar, el sólido se secó al vacío para dar 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina con un rendimiento del 86% que se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (m/z) (M+H) = 234/236, Rt = 0,57 min.

40 **Paso 2:** Se añadió metóxido de sodio (2,0 equiv.) en porciones a un matraz que contenía 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en MeOH (0,43 M) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. El disolvente se eliminó al vacío y el bruto se repartió en salmuera/EtOAc. La fase orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo una vez más con

EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a sequedad y el residuo se disolvió en DCM, y se adsorbió en gel de sílice. El sólido se cargó en un cartucho y se purificó en una columna de gel de sílice utilizando de un 0 a un 60% de EtOAc en heptano. La 4-(6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)morfolina deseada se obtuvo con un rendimiento del 71%. LCMS (m/z) (M+H) = 230, Rt = 0,44 min.

5

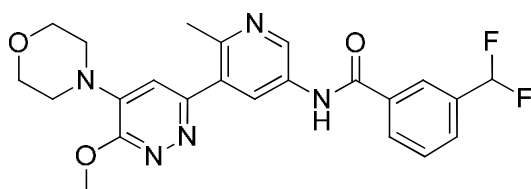
Paso 3: A una disolución de 4-(6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,0 equiv.) en DME (0,08 M) se añadió Na_2CO_3 (2M, 3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.) a la mezcla de reacción y el sistema se purgó de nuevo con nitrógeno. El vial de reacción se tapó y se calentó en un baño durante 4 h a 120 °C. El bruto se repartió en $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$. La capa orgánica se aisló, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El bruto se purificó en columna de gel de sílice utilizando DCM hasta un 5% de MeOH en DCM para dar 5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-amina con un rendimiento del 54%. LCMS (m/z) (M+H) = 317, Rt = 0,38 min.

10

Paso 4: Se añadió DIEA (3,0 equiv.) a una disolución de 5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-amina (1,0 equiv.), ácido 2-(1,1-difluoroetil)isonicotínico (1,0 equiv.) y HATU (1,0 equiv.) en DMF (0,07 M), y la mezcla se dejó agitar a TA durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y el precipitado se filtró. El sólido se purificó mediante HPLC para dar 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 30%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ ppm 2,04 (t, $J=19,17$ Hz, 3 H) 3,74 (s, 8 H) 4,08 (s, 3 H) 7,38 (s, 1 H) 8,04 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,83 - 9,01 (m, 2 H) 10,91 - 11,13 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 471, Rt = 0,59 min.

20

Ejemplo 604: 3-(difluorometil)-*N*-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)benzamida

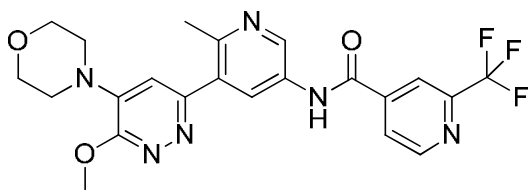


^1H RMN (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ ppm 4,07 (s, 12 H) 6,97 - 7,31 (m, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,15 (s, 2 H) 7,29 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,67 - 7,75 (m, 1 H) 7,82 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,09 - 8,21 (m, 2 H) 8,37 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,95 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 456, Rt = 0,61 min.

25

Ejemplo 605: *N*-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

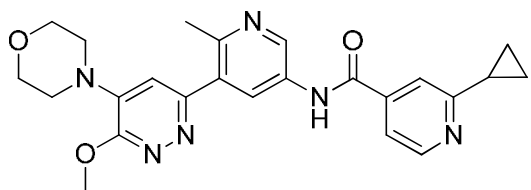
30



^1H RMN (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ ppm 3,69 (s a., 7 H) 4,03 (s, 3 H) 7,31 (s a., 1 H) 8,16 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,29 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,89 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,97 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 11,01 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 475, Rt = 0,61 min.

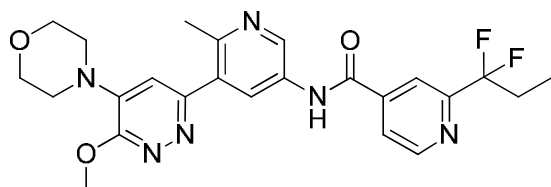
35

Ejemplo 606: 2-ciclopropil-*N*-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



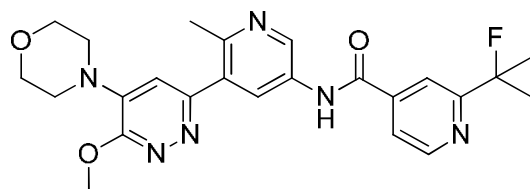
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,87 - 1,05 (m, 5 H) 2,11 - 2,27 (m, 1 H) 3,66 - 3,86 (m, 8 H) 3,98 - 4,14 (m, 3 H) 7,39 (s, 1 H) 7,58 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,36 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,59 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,93 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 447, Rt = 0,45 min.

5 **Ejemplo 607:** 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



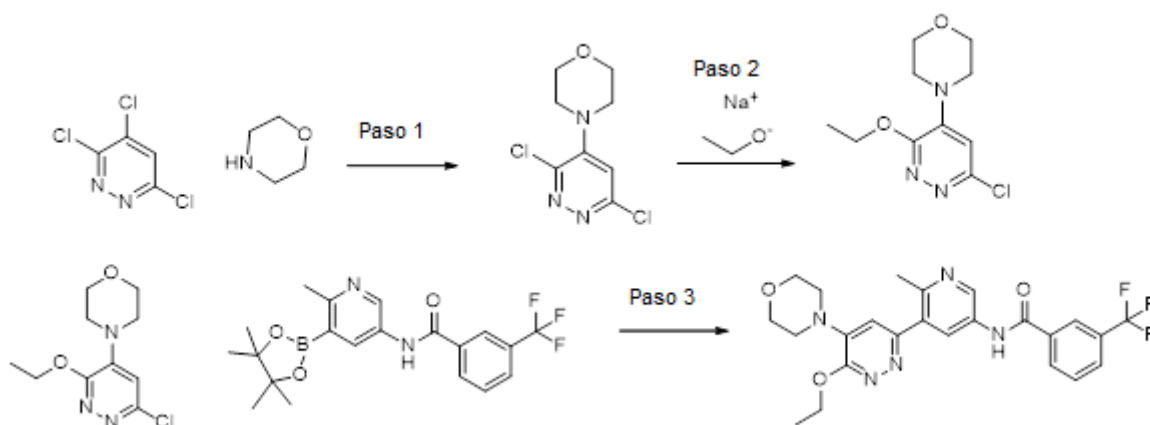
10 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,93 (t, J=7,43 Hz, 2 H) 2,26 - 2,43 (m, 2 H) 3,74 (s, 7 H) 3,65 - 3,82 (m, 1 H) 3,87 - 4,36 (m, 8 H) 7,38 (s, 1 H) 8,03 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,35 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,83 - 9,02 (m, 1 H) 11,03 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 485, Rt = 0,65 min.

Ejemplo 608: 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



15 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,56 - 1,83 (m, 6 H) 3,62 - 3,78 (m, 4 H) 3,99 - 4,15 (m, 3 H) 6,97 - 7,11 (m, 1 H) 7,83 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,19 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 543, Rt = 0,71 min.

20 **Ejemplo 609:** *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



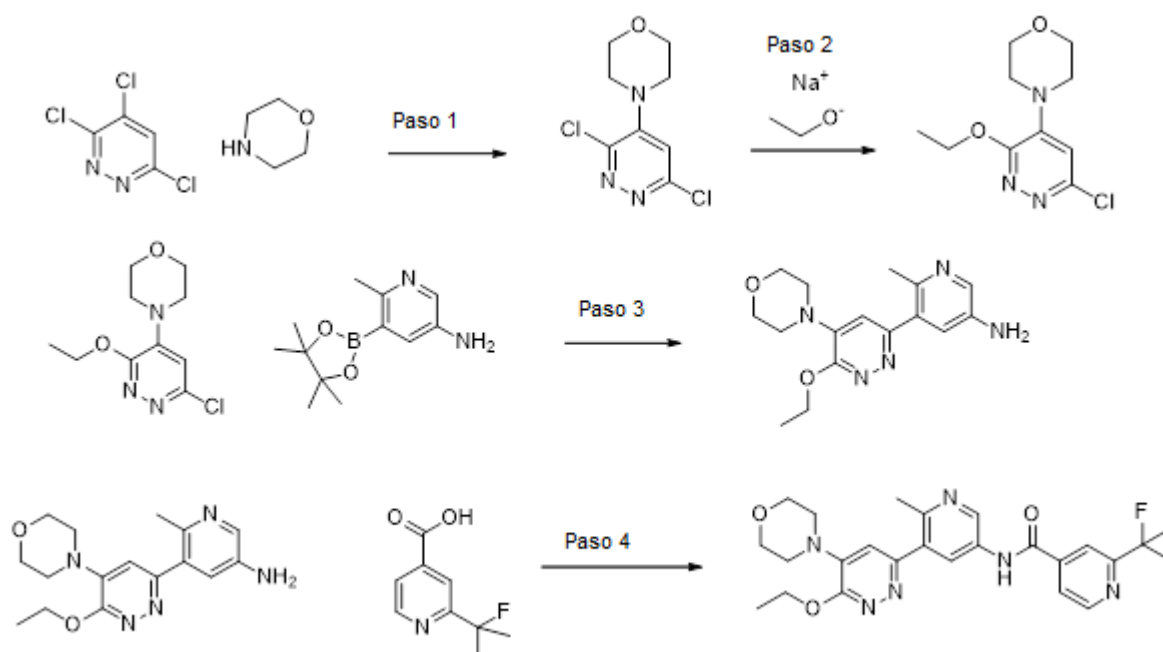
25 **Paso 1:** A un matraz que contenía 3,4,6-tricloropiridazina (1,0 equiv.) en EtOH (1,3 M) se añadió morfolina (2,3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 min. Apareció un precipitado que se eliminó por filtración. El sólido recuperado se suspendió en agua y se agitó durante unos minutos para eliminar las sales. Después de filtrar, el sólido se secó al vacío para dar 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina con un rendimiento del 86% que se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 234/236, Rt = 0,57 min.

30 **Paso 2:** A un matraz que contenía 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en EtOH (0,23 M) se añadió etóxido de sodio al 21% en etanol (1,4 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. El disolvente se eliminó al vacío y el bruto se repartió en salmuera/EtOAc. La fase orgánica se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en DCM, y se adsorbió en gel de sílice. El sólido se cargó en un cartucho y se purificó en una columna de gel de sílice

utilizando de un 0 a un 40% de EtOAc en heptano. La 4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)morfolina deseada se obtuvo con un rendimiento del 48%. LCMS (m/z) (M+H) = 246, Rt = 0,36 min.

Paso 3: Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1) a una disolución de 4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.), *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y disolución 2M de Na_2CO_3 (3,0 equiv.) en DME (0,07 M), y el sistema se purgó con nitrógeno. El vial se selló y se introdujo en el reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió en EtOAc/ H_2O . La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se retroextrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 33%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{dms-}d_6$) δ ppm 1,43 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 3,74 (s a., 8 H) 4,50 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,81 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,28 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,80 - 9,07 (m, 1 H) 10,71 - 10,95 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 488, Rt = 0,75 min.

Ejemplo 610: *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida



Paso 1: A un matraz que contenía 3,4,6-tricloropiridazina (1,0 equiv.) en EtOH (1,3 M) se añadió morfolina (2,3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 min. Apareció un precipitado que se eliminó por filtración. El sólido recuperado se suspendió en agua y se agitó durante unos minutos para eliminar las sales. Después de filtrar, el sólido se secó al vacío para dar 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina con un rendimiento del 86% que se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (m/z) (M+H) = 234/236, Rt = 0,57 min.

Paso 2: A un matraz que contenía 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en EtOH (0,23 M) se añadió etóxido de sodio al 21% en etanol (1,4 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. El disolvente se eliminó al vacío y el bruto se repartió en salmuera/EtOAc. La fase orgánica se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en DCM, y se adsorbió en gel de sílice. El sólido se cargó en un cartucho y se purificó en una columna de gel de sílice utilizando de un 0 a un 40% de EtOAc en heptano. La 4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)morfolina deseada se obtuvo con un rendimiento del 48%. LCMS (m/z) (M+H) = 246, Rt = 0,36 min.

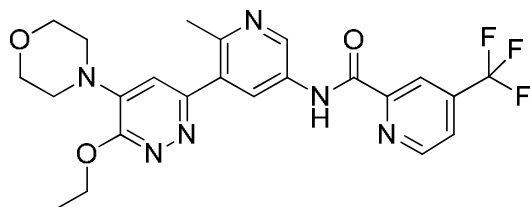
Paso 3: A una disolución de 4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,0 equiv.) en DME (0,08 M) se añadió Na_2CO_3 (2M, 3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.) a la mezcla de reacción y el sistema se purgó de nuevo con nitrógeno. El vial de reacción se tapó y se calentó en un baño durante 4 h a 120 °C. El bruto se repartió en H_2O /EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El bruto se purificó en columna de gel de sílice utilizando DCM hasta un 5% de MeOH en DCM para dar 5-(6-etoxi-5-morfolino-1,6-dihidropiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-amina con un rendimiento del 54%. LCMS (m/z) (M+H) = 317, Rt = 0,38 min.

Paso 4: Se añadió DIEA (3,0 equiv.) a una disolución de 5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-amina (1,0 equiv.), ácido 2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotínico (1,0 equiv.) y HATU (1,0 equiv.) en DMF (0,07 M), y la mezcla se dejó

agitar a TA durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y el precipitado se filtró. El sólido se purificó mediante HPLC para dar *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 50%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 - 1,52 (m, 3 H) 1,60 - 1,82 (m, 7 H) 4,50 (c, J=6,91 Hz, 2 H) 7,39 (s, 1 H) 7,83 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,36 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,78 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,96 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,97 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 481, Rt = 0,65 min.

5

Ejemplo 611: *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida

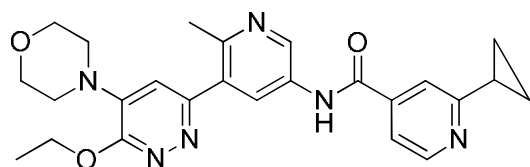


¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,28 - 1,54 (m, 3 H) 3,76 (s a., 9 H) 4,50 (c, J=7,04 Hz, 2 H) 7,27 - 7,49 (m, 1 H) 8,13 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,50 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,95 - 9,20 (m, 2 H) 11,29 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 489, Rt = 0,75 min.

10

Ejemplo 612: 2-ciclopropil-*N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

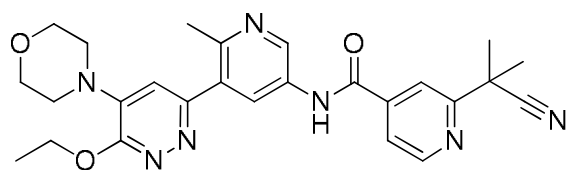
15



¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 0,88 - 1,11 (m, 5 H) 1,29 - 1,53 (m, 4 H) 2,05 - 2,08 (m, 1 H) 2,15 - 2,28 (m, 1 H) 2,71 (s, 1 H) 2,87 (s, 1 H) 3,64 - 3,81 (m, 9 H) 4,37 - 4,63 (m, 2 H) 7,33 (s a., 1 H) 7,58 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,34 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,60 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,82 - 9,03 (m, 1 H) 10,73 - 10,91 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 461, Rt = 0,57 min.

20

Ejemplo 613: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

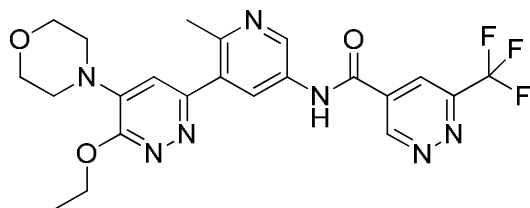


¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,43 (t, J=6,85 Hz, 3 H) 1,71 - 1,84 (m, 7 H) 4,50 (c, J=6,91 Hz, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,88 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,32 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,77 - 8,88 (m, 1 H) 8,93 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,95 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 488, Rt = 0,68 min.

25

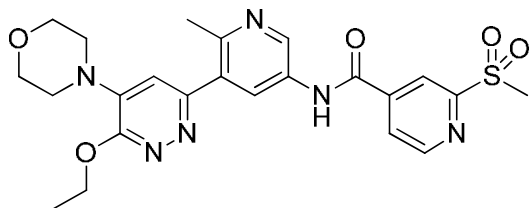
Ejemplo 614: *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

30



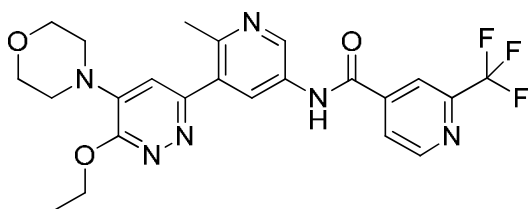
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,43 (t, J=6,85 Hz, 3 H) 4,50 (c, J=7,04 Hz, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 8,32 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,69 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,92 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,93 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 11,24 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 490, Rt = 0,61 min.

5 **Ejemplo 615:** *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida



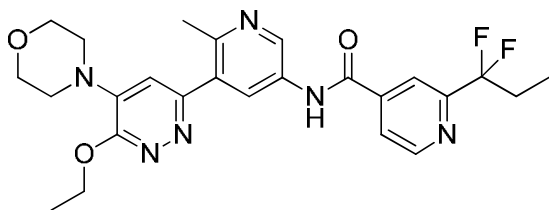
10 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,38 (t, J=6,85 Hz, 3 H) 2,01 (s, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 4,45 (c, J=7,04 Hz, 2 H) 7,30 (s a., 1 H) 8,18 (dd, J=4,70, 1,56 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,90 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,98 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,96 - 11,22 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 499, Rt = 0,53 min.

Ejemplo 616: *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



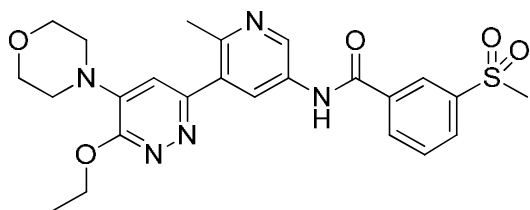
15 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,43 (t, J=7,04 Hz, 4 H) 3,43 - 3,83 (m, 16 H) 4,51 (c, J=7,04 Hz, 3 H) 7,28 (s a., 1 H) 8,20 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,92 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,01 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 11,02 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 489, Rt = 0,66 min.

20 **Ejemplo 617:** 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



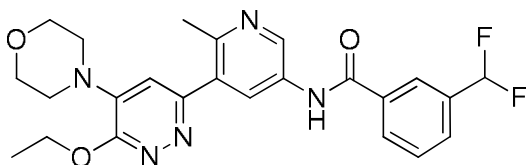
25 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,85 - 0,98 (m, 3 H) 1,43 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,25 - 2,41 (m, 2 H) 3,75 (s, 7 H) 4,50 (c, J=7,04 Hz, 2 H) 7,37 (s, 1 H) 8,03 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,34 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,87 - 9,00 (m, 2 H) 11,02 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 499, Rt = 0,69 min.

Ejemplo 618: *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(metilsulfonil)benzamida



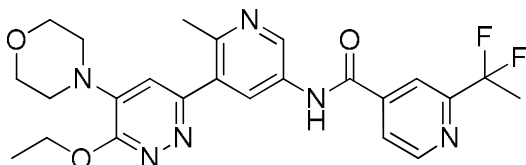
1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 - 1,50 (m, 3 H) 2,52 (s, 1 H) 3,19 - 3,34 (m, 4 H) 4,37 - 4,59 (m, 2 H) 7,39 (s, 1 H) 7,85 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,18 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,37 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,96 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,93 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 498, Rt = 0,56 min.

5 **Ejemplo 619:** 3-(difluorometil)-N-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)benzamida



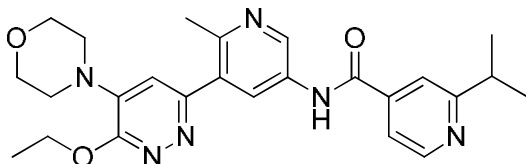
10 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,01 (s, 1 H) 3,68 (s a., 4 H) 4,49 (c, J=6,91 Hz, 2 H) 6,92 - 7,26 (m, 2 H) 7,54 - 7,83 (m, 2 H) 8,01 - 8,21 (m, 3 H) 8,83 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,43 - 10,68 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 460, Rt = 0,68 min.

Ejemplo 620: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



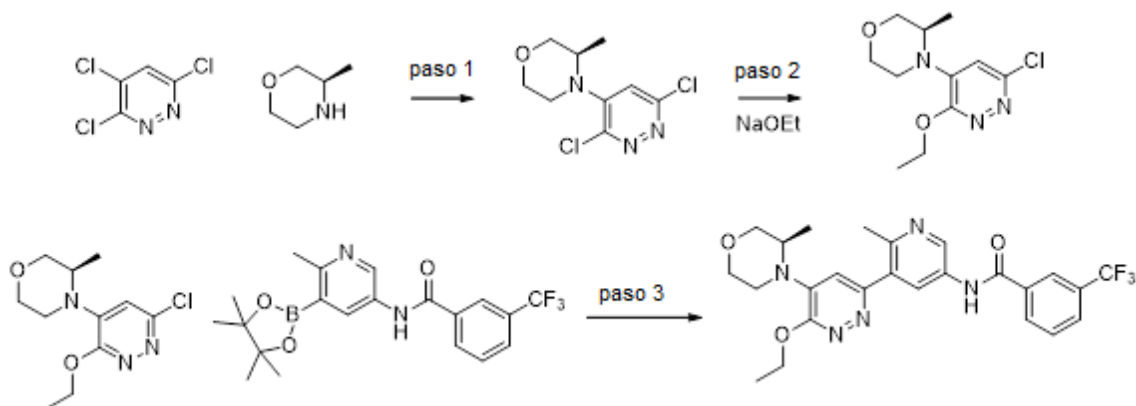
15 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,41 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 1,96 - 2,12 (m, 4 H) 3,65 - 3,79 (m, 4 H) 4,54 (c, J=7,04 Hz, 2 H) 6,89 - 7,17 (m, 1 H) 8,04 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,15 - 8,25 (m, 2 H) 8,75 - 8,99 (m, 2 H) 10,72 - 10,94 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 485, Rt = 0,65 min.

20 **Ejemplo 621:** N-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-isopropilisonicotinamida



25 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,17 - 1,32 (m, 9 H) 1,35 - 1,46 (m, 3 H) 2,05 (s, 1 H) 3,01 - 3,18 (m, 1 H) 3,66 - 3,77 (m, 4 H) 4,54 (c, J=7,04 Hz, 2 H) 7,04 (s, 1 H) 7,68 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,18 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,65 - 8,74 (m, 1 H) 8,88 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 463, Rt = 0,51 min.

Ejemplo 622: Síntesis de (R)-N-(5-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

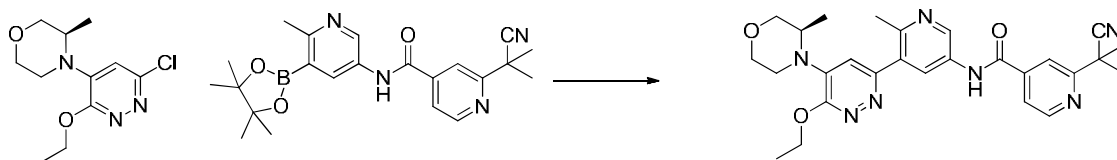


30 **Paso 1:** Una mezcla de 3,4,6-tricloropiridazina (1,0 equiv.), (R)-3-metilmorfolina (1,0 equiv.) y base de Hunig (1,1 equiv.) en NMP (2,73 M) se agitó a TA durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al aire para dar (R)-4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-3-metilmorfolina como un sólido blanco con un rendimiento del 66%. LC/MS (m/z) = 247,9 (MH⁺), Rt = 0,63 min.

Paso 2: Una mezcla de (*R*)-4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-3-metilmorfolina (1,0 equiv.) y etóxido de sodio al 21%p en etanol (2,0 equiv.) en 1,5:1 de etanol y agua se agitó durante la noche a TA. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de magnesio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló (*R*)-4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)-3-metilmorfolina como la sal de TFA con un rendimiento del 41%. LC/MS (*m/z*) = 258,0 (MH⁺), Rt = 0,59 min.

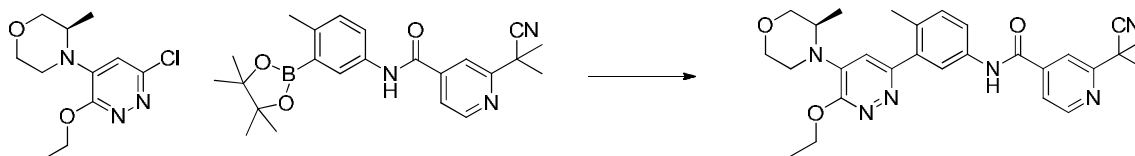
Paso 3: Una mezcla de (*R*)-4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)-3-metilmorfolina (1,0 equiv.), *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), Na₂CO₃ (2 M, 3 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,05 equiv.) en DME (0,203 M) se calentó a 120 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de magnesio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló (*R*)-*N*-(5-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 20%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,30 (d, J=6,26 Hz, 2 H) 1,43 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 2,05 (s, 2 H) 3,52 - 3,62 (m, 3 H) 3,69 (s, 2 H) 3,91 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 4,49 (dd, J=7,04, 1,96 Hz, 4 H) 7,33 (s a., 1 H) 7,76 - 7,86 (m, 1 H) 8,00 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,23 - 8,38 (m, 3 H) 8,95 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,2, Rt = 0,84 min.

Ejemplo 623: Síntesis de (*R*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

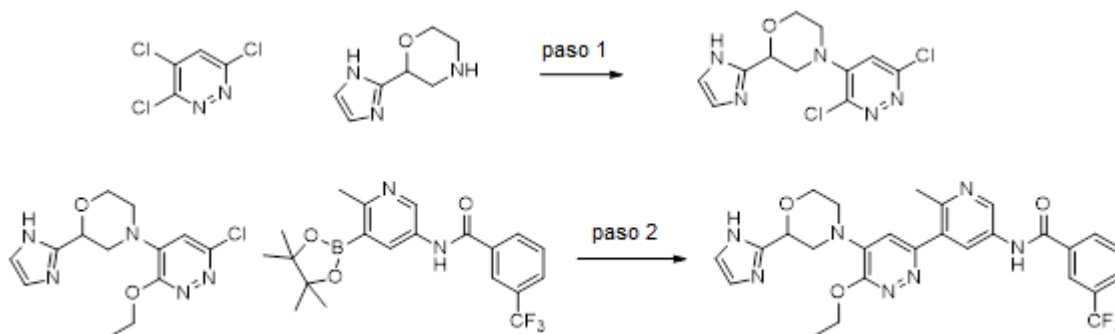


Una mezcla de (*R*)-4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)-3-metilmorfolina (1,0 equiv.), 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida (1,0 equiv.), Na₂CO₃ (2 M, 3 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,05 equiv.) en DME (0,203 M) se calentó a 120 °C durante 30 min en el microondas. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de magnesio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló (*R*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 20%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) d ppm 1,30 (d, J=5,87 Hz, 2 H) 1,43 (t, J=7,04 Hz, 2 H) 1,75 (s, 5 H) 2,05 (s, 2 H) 3,54 - 3,63 (m, 4 H) 3,69 (s, 2 H) 3,91 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 4,49 (dd, J=7,04, 1,96 Hz, 4 H) 7,25 - 7,40 (m, 1 H) 7,88 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,31 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,72 - 9,04 (m, 2 H) 10,86 - 11,02 (m, 1 H) LCMS (*m/z*) (M+H) = 502,4, Rt = 0,66 min.

Ejemplo 624: Síntesis de (*R*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

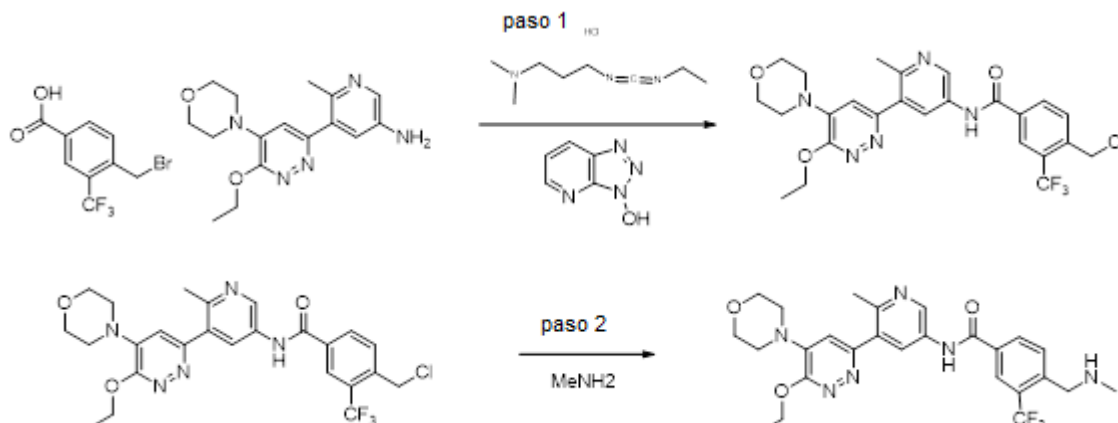


Una mezcla de (*R*)-4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)-3-metilmorfolina (1,0 equiv.), 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isonicotinamida (1,0 equiv.), Na₂CO₃ (2 M, 3 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,05 equiv.) en DME (0,058 M) se calentó a 120 °C durante 15 min en el microondas. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de magnesio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló (*R*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 13%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,31 (s a., 3 H) 1,43 (t, J=6,85 Hz, 4 H) 1,75 (s, 8 H) 2,05 (s, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 3,50 - 3,63 (m, 3 H) 3,68 (s, 2 H) 3,83 - 4,02 (m, 1 H) 4,38 - 4,56 (m, 2 H) 7,42 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,76 - 7,92 (m, 3 H) 7,99 (s, 1 H) 8,81 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,55 - 10,83 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 501,2, Rt = 0,76 min.

Ejemplo 625: Síntesis de *N*-(5-(5-(2-(1H-imidazol-2-il)morfolino)-6-etoxipiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

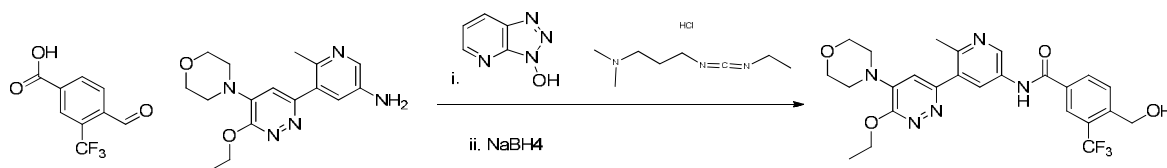
5 **Paso 1:** Una mezcla de 3,4,6-tricloropiridazina (1,0 equiv.), 2-(1H-imidazol-2-il)morfolina (1,0 equiv.) y base de Hunig (3,0 equiv.) en NMP (0,182 M) se agitó a TA durante 1 h. Se añadieron unas gotas de agua para dar como resultado una disolución, que se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-2-(1H-imidazol-2-il)morfolina como la sal de TFA con un rendimiento del 50%. LC/MS (m/z) = 299,9 (MH⁺), Rt = 0,37 min.

10 **Paso 2:** Una mezcla de 4-(6-cloro-3-etoxipiridazin-4-il)-2-(1H-imidazol-2-il)morfolina (1,0 equiv.), *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), Na₂CO₃ (2 M, 3 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,05 equiv.) en DME (0,203 M) se calentó a 120 °C durante 30 min en el microondas. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de magnesio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(5-(5-(2-(1H-imidazol-2-il)morfolino)-6-etoxipiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 9,3%. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,16 (t, J=7,24 Hz, 16 H) 1,43 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 1,97 (s, 9 H) 2,76 (s, 1 H) 3,12 - 3,48 (m, 4 H) 4,01 (c, J=7,04 Hz, 10 H) 4,56 (dd, J=7,04, 3,52 Hz, 2 H) 5,13 (dd, J=9,98, 2,54 Hz, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,68 (s, 2 H) 7,75 - 7,87 (m, 1 H) 8,00 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,22 - 8,34 (m, 3 H) 8,90 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 554,2, Rt = 0,61 min.

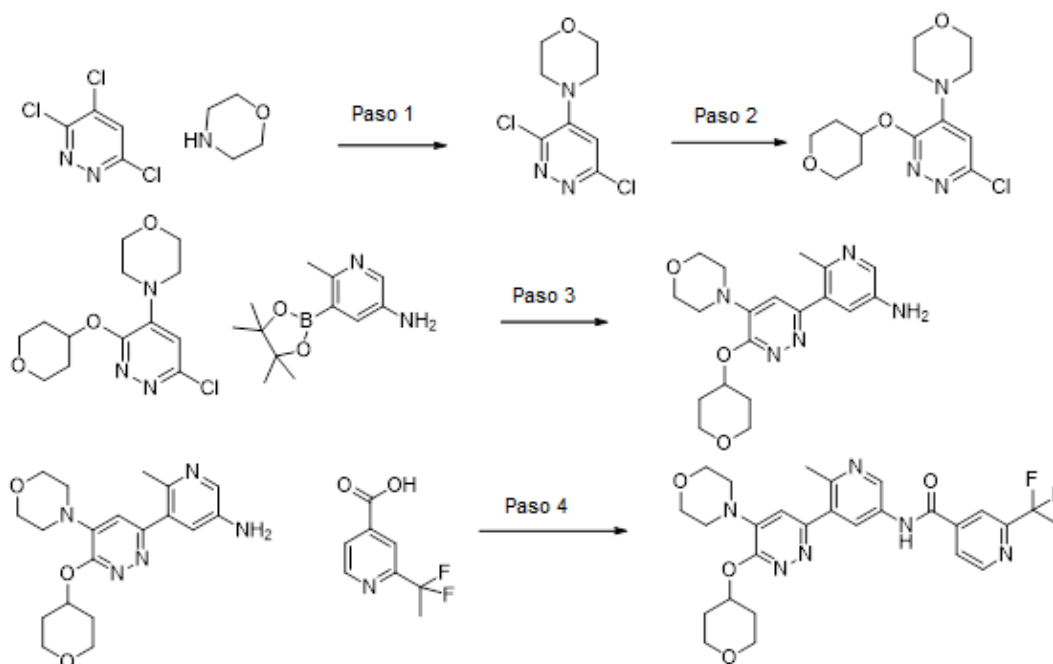
Ejemplo 626: Síntesis de *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida

25 **Paso 1:** Se disolvieron 5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-amina (1,0 equiv.), clorhidrato de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,0 equiv.) y ácido 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzoico (1,0 equiv.) en DMF (0,106 M) a TA. La reacción se monitorizó por LCMS. Después de aproximadamente 1 h, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar 4-(clorometil)-*N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 62%. LCMS (m/z) (M+H) = 536,1, Rt = 0,80 min.

30 **Paso 2:** Se disolvió 4-(clorometil)-*N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en amoniaco 2M en metanol (0,08 M). Después de agitar a TA durante la noche, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 24%. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,34 - 1,50 (m, 7 H) 2,29 (s, 7 H) 3,62 - 3,78 (m, 9 H) 3,86 (s, 4 H) 4,46 - 4,62 (m, 5 H) 7,04 (s, 2 H) 7,87 - 8,01 (m, 2 H) 8,16 - 8,33 (m, 6 H) 8,85 - 8,92 (m, 2 H) 10,44 - 10,97 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 531,2, Rt = 0,54 min.

Ejemplo 627: Síntesis de *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 Se disolvieron 5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-amina (1,0 equiv.), clorhidrato de *N*1-(etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,0 equiv.) y ácido 4-formil-3-(trifluorometil)benzoico (1,0 equiv.) en DMF (0,02 M) a TA. La reacción se monitorizó por LCMS. Después de aproximadamente 1 h, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa para dar *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-4-formil-3-(trifluorometil)benzamida. LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,2, Rt = 0,72 min. El producto se disolvió subsiguientemente en MeOH y se trató con borohidruro sódico en exceso a TA. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa cuando el burbujeo cesó para dar *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 13% en dos pasos. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,43 (s, 3 H) 2,05 (s, 8 H) 3,74 (s a., 9 H) 4,44 - 4,59 (m, 2 H) 4,69 - 4,81 (m, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,97 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,23 - 8,40 (m, 3 H) 8,95 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,63 - 10,94 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 518,1, Rt = 0,65 min.

Ejemplo 628: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida

20 **Paso 1:** A un matraz que contenía 3,4,6-tricloropiridazina (1,0 equiv.) en EtOH (1,3 M) se añadió morfolina (2,3 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 60 min. Apareció un precipitado que se eliminó por filtración. El sólido recuperado se suspendió en agua y se agitó durante unos minutos para eliminar las sales. Después de filtrar, el sólido se secó al vacío para dar 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina con un rendimiento del 86% que se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 234/236, Rt = 0,57 min.

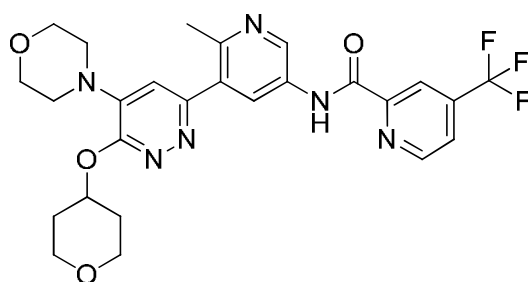
25 **Paso 2:** Se añadió NaH (2,0 equiv.) a una disolución de tetrahidro-2H-piran-4-ol (1,7 equiv.) y 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en THF (0,3 M) a 0 °C, y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a TA. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con calmuera y se secaron con Na₂SO₄. El bruto se disolvió en DCM y se adsorbió en gel de sílice. El sólido se cargó en un cartucho y se purificó en una columna de gel de sílice utilizando de un 0 a un 40% de EtOAc en heptano. La 4-(6-cloro-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-4-il)morfolina deseada se obtuvo con un rendimiento del 75%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 300, Rt = 0,54 min.

30 **Paso 3:** A una disolución de 4-(6-cloro-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,0 equiv.) en DME (0,11 M) se añadió Na₂CO₃ (2M, 3,0 equiv.), y el sistema se purgó con nitrógeno. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,05 equiv.) a la mezcla de reacción y el sistema se purgó de nuevo con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en un baño durante 4 h a 120 °C. El bruto se

repartió en H₂O/EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó en columna de gel de sílice utilizando DCM hasta un 5% de MeOH en DCM para dar 6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-amina con un rendimiento del 40%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 372, Rt = 0,37 min.

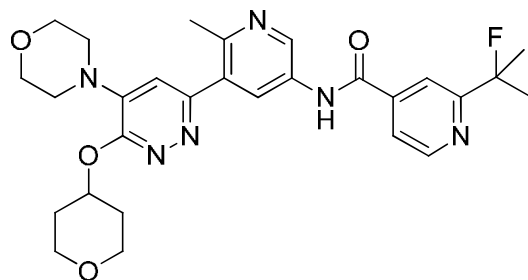
5 **Paso 4:** Se añadió DIEA (3,0 equiv.) a una disolución de 6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-amina (1,0 equiv.), ácido 2-(1,1-difluoroetil)isonicotínico (1,0 equiv.) y HATU (1,0 equiv.) en DMF (0,05 M), y la mezcla se dejó agitar a TA durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante HPLC 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 39%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,70 - 1,86 (m, 2 H) 2,04 (t, J=19,17 Hz, 5 H) 5,40 (s a., 1 H) 7,32 (s a., 1 H) 8,04 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,33 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,79 - 8,97 (m, 2 H) 10,90 - 11,07 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 541, Rt = 0,63 min.

15 **Ejemplo 629:** *N*-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida



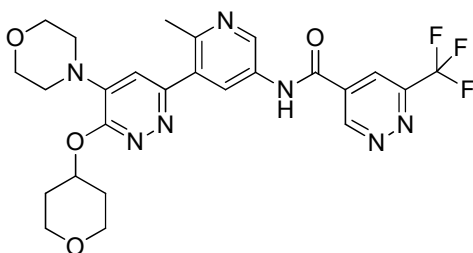
20 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,75 (dtd, J=12,57, 8,29, 8,29, 3,72 Hz, 2 H) 1,98 - 2,12 (m, 2 H) 3,68 - 3,82 (m, 8 H) 5,37 (dt, J=7,53, 3,86 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 8,07 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,41 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,92 - 9,12 (m, 2 H) 11,06 - 11,31 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 545, Rt = 0,69 min.

25 **Ejemplo 630:** 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida



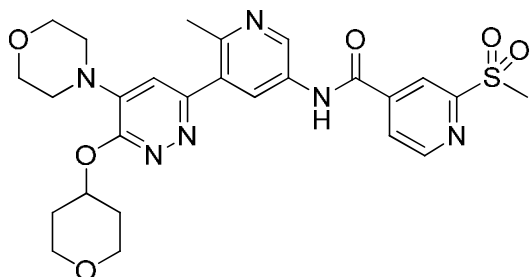
25 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,70 - 1,89 (m, 9 H) 1,97 - 2,18 (m, 2 H) 5,41 (s a., 1 H) 7,17 - 7,41 (m, 1 H) 8,17 - 8,38 (m, 2 H) 8,90 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,65 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 11,11 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 537, Rt = 0,63 min.

30 **Ejemplo 631:** *N*-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida



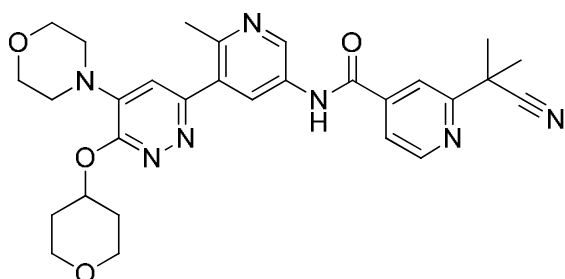
¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,71 - 1,88 (m, 2 H) 2,01 - 2,18 (m, 2 H) 3,60 (ddd, J=11,44, 8,12, 3,13 Hz, 3 H) 3,55 - 3,64 (m, 1 H) 5,41 (dt, J=7,53, 3,86 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 8,35 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,71 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,93 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,94 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 11,14 - 11,39 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 546, Rt = 0,60 min.

5 **Ejemplo 632:** *N*-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)-2-(metilsulfonyl)isonicotinamida



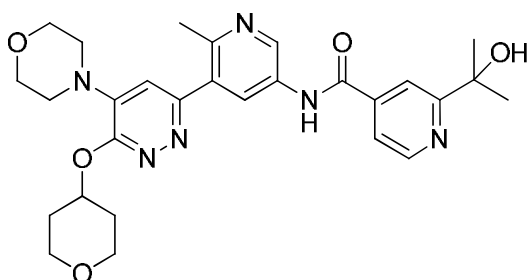
10 ¹H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 1,67 - 1,83 (m, 2 H) 1,98 - 2,12 (m, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 5,29 - 5,42 (m, 1 H) 7,29 (s a., 1 H) 8,18 (dd, J=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,89 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,98 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 11,09 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 555, Rt = 0,52 min.

Ejemplo 633: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida



15 LCMS (m/z) (M+H) = 544, Rt = 0,62 min.

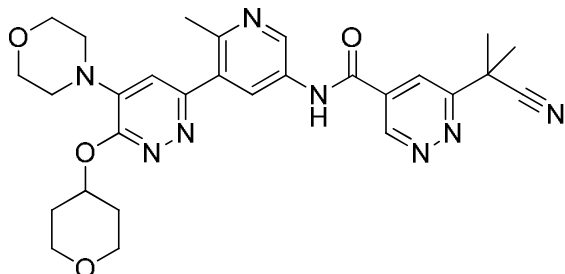
Ejemplo 634: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida



25

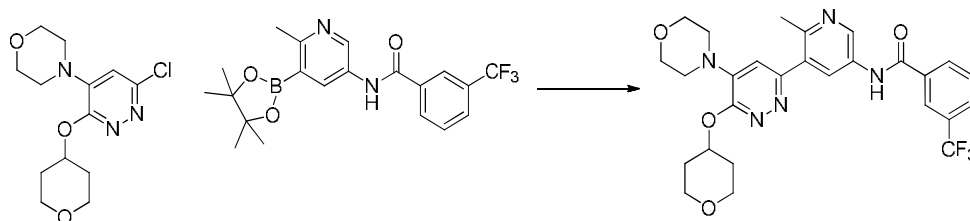
¹H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 1,47 (s, 6 H) 1,67 - 1,91 (m, 2 H) 2,01 - 2,18 (m, 2 H) 3,47 - 3,67 (m, 2 H) 4,39 (s a., 1 H) 5,23 - 5,45 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,73 (dd, J=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,39 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,71 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,95 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,96 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 535, Rt = 0,48 min.

Ejemplo 635: 6-(2-cianopropan-2-il)-N-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)piridazin-4-carboxamida



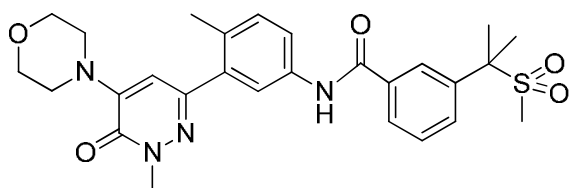
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,74 - 1,89 (m, 10 H) 2,06 - 2,17 (m, 2 H) 3,60 (ddd, $J=11,35, 8,22, 3,13$ Hz, 7 H) 3,73 - 3,80 (m, 5 H) 3,80 - 3,89 (m, 2 H) 5,45 (s a., 1 H) 7,26 (s a., 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,33 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,91 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,67 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 11,00 - 11,20 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 555, R_t = 0,49 min.

10 **Ejemplo 636:** Síntesis de N-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



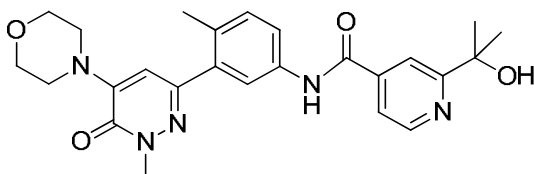
15 Una mezcla de 4-(6-cloro-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.), N-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), Na_2CO_3 (2 M, 3 equiv.) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,05 equiv.) en THF (0,214 M) se calentó a 130 °C durante 30 min en el microondas. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de magnesio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló N-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 12%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,70 - 1,90 (m, 2 H) 2,00 - 2,20 (m, 2 H) 3,33 - 4,18 (m, 60 H) 5,29 - 5,46 (m, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,76 - 7,87 (m, 1 H) 8,01 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,23 - 8,42 (m, 3 H) 8,94 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 544,2, R_t = 0,76 min.

Ejemplo 637: N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)benzamida



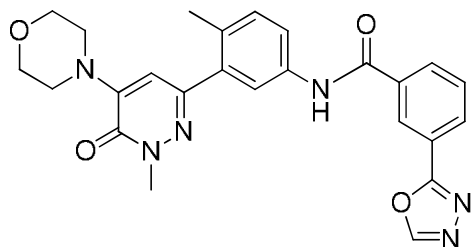
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,80 (s, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 2,68 - 2,77 (m, 3 H) 3,44 - 3,47 (m, 4 H) 3,63 - 3,75 (m, 7 H) 6,59 (s, 1 H) 7,27 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,56 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,77 (m, 2 H) 7,82 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,07 - 8,17 (m, 1 H) 10,30 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 525,3, R_t = 0,78 min.

30 **Ejemplo 638:** 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida



^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,47 (s, 6 H) 2,25 - 2,34 (m, 3 H) 3,43 - 3,48 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,70 (d, $J=3,91$ Hz, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=9,00$ Hz, 1 H) 7,65 - 7,81 (m, 3 H) 8,15 (s, 1 H) 8,67 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 464,2, Rt = 0,66 min.

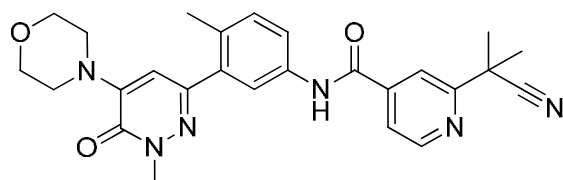
5 **Ejemplo 639:** *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida



10

^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,26 - 2,31 (m, 3 H) 3,41 - 3,52 (m, 4 H) 3,63 - 3,76 (m, 7 H) 6,60 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=9,00$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,83 (m, 3 H) 8,21 (t, $J=6,85$ Hz, 2 H) 8,60 (s, 1 H) 9,41 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 473,3, Rt = 0,77 min.

Ejemplo 640: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

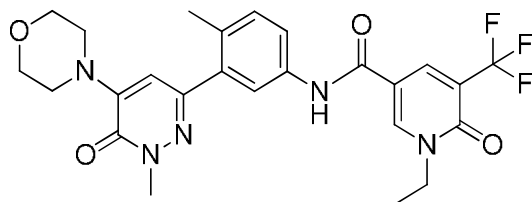


15

^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,40 - 3,52 (m, 4 H) 3,62 - 3,76 (m, 7 H) 6,59 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,77 (m, 2 H) 7,81 - 7,91 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,79 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 473,2, Rt = 0,81 min.

20

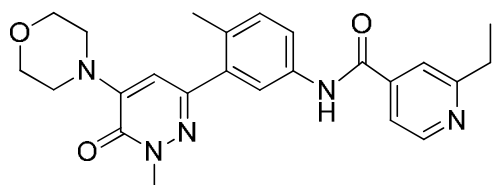
Ejemplo 641: 1-etil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida



25

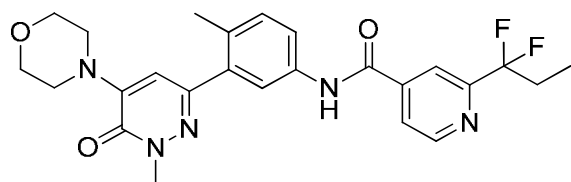
^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,29 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,43 - 3,47 (m, 4 H) 3,65 - 3,72 (m, 7 H) 4,06 (c, $J=7,30$ Hz, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 7,27 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,69 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 8,46 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,80 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,16 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 518,1, Rt = 0,87 min.

Ejemplo 642: 2-etil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

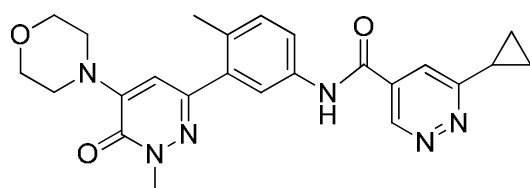


30

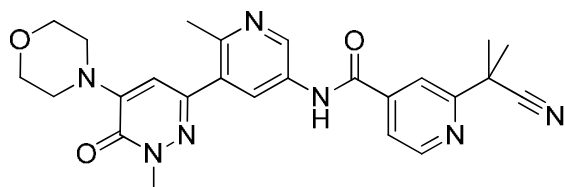
^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,27 (t, $J=7,63$ Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,86 (d, $J=7,83$ Hz, 2 H) 3,44 - 3,47 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,71 (m, 6 H) 6,55 - 6,63 (m, 1 H) 7,23 - 7,35 (m, 1 H) 7,68 - 7,76 (m, 3 H) 7,80 (s, 1 H) 8,69 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,49 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 434,2, Rt = 0,61 min.

Ejemplo 643: 2-(1,1-difluoropropil)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

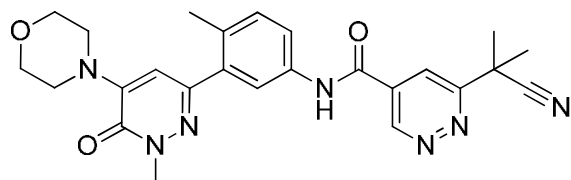
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,93 (t, $J=7,43$ Hz, 3 H) 2,24 - 2,42 (m, 5 H) 3,43 - 3,51 (m, 4 H) 3,62 - 3,77 (m, 7 H) 6,59 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,83 (m, 2 H) 8,01 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,87 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 484,1, Rt = 0,93 min.

Ejemplo 644: 6-ciclopropil-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida

10 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,10 - 1,18 (m, 4 H) 2,29 (s, 3 H) 2,32 - 2,39 (m, 1 H) 3,46 (d, $J=4,70$ Hz, 4 H) 3,67 (s, 7 H) 6,58 (s, 1 H) 7,19 - 7,37 (m, 1 H) 7,63 - 7,79 (m, 2 H) 7,88 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,37 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 10,57 - 10,67 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 447,2, Rt = 0,71 min.

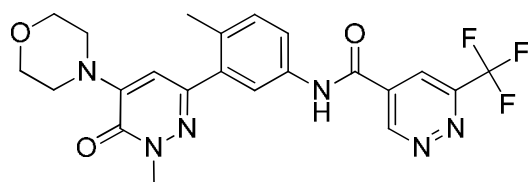
Ejemplo 645: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida

20 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,76 (s, 6 H) 2,54 (s, 3 H) 3,39 - 3,53 (m, 4 H) 3,65 - 3,75 (m, 7 H) 6,71 (s, 1 H) 7,81 - 7,92 (m, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,22 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,83 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,94 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 474,2, Rt = 0,67 min.

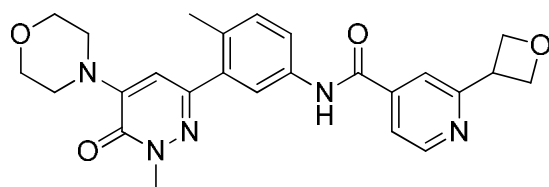
Ejemplo 646: 6-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida

25 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,76 - 1,88 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,41 - 3,48 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,73 (m, 5 H) 6,59 (s, 1 H) 7,32 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,66 - 7,78 (m, 2 H) 8,29 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 9,63 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 10,76 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 474,1, Rt = 0,81 min.

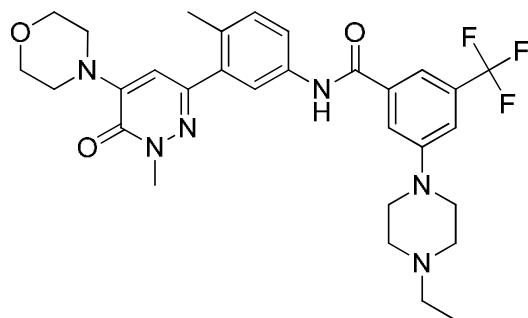
30

Ejemplo 647: *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

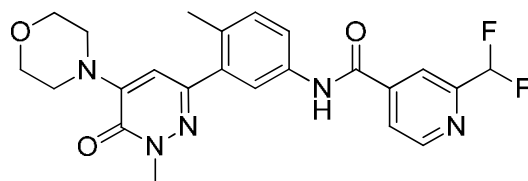
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,46 (d, $J=3,13$ Hz, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,69 (d, $J=3,52$ Hz, 4 H) 6,56 - 6,61 (m, 1 H) 7,27 - 7,35 (m, 1 H) 7,56 - 7,66 (m, 2 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H) 8,68 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 9,91 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 10,88 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 475,0, R_t = 0,80 min.

Ejemplo 648: *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-2-(oxetan-3-il)isonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,43 - 3,49 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,73 (m, 4 H) 4,49 (c, $J=7,73$ Hz, 1 H) 4,82 (t, $J=6,26$ Hz, 2 H) 4,92 (dd, $J=8,41, 5,67$ Hz, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=9,00$ Hz, 1 H) 7,65 - 7,77 (m, 3 H) 7,80 (s, 1 H) 8,78 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,49 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 462,1, R_t = 0,66 min.

Ejemplo 649: 3-(4-etilpiperazin-1-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida

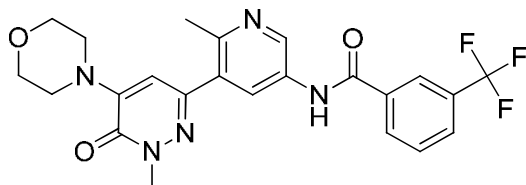
20 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,25 (t, $J=7,43$ Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,11 (d, $J=8,22$ Hz, 4 H) 3,20 (d, $J=6,26$ Hz, 2 H) 3,42 - 3,48 (m, 4 H) 3,60 (d, $J=5,87$ Hz, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,74 (m, 4 H) 4,10 (d, $J=8,61$ Hz, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,70 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,74 (m, 3 H) 10,39 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 585,2, R_t = 0,75 min.

Ejemplo 650: 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

25

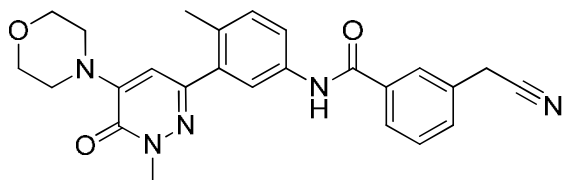
^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,31 (m, 1 H) 3,42 - 3,49 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,74 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,76 (m, 2 H) 8,05 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,89 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 456,0, Rt = 0,74 min.

5 **Ejemplo 651:** *N*-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



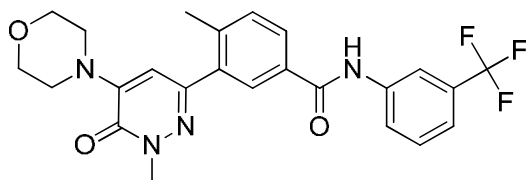
10 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,40 - 3,54 (m, 4 H) 3,62 - 3,77 (m, 7 H) 6,72 (s, 1 H) 7,75 - 7,87 (m, 1 H) 8,00 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,25 - 8,31 (m, 2 H) 8,33 (s, 1 H) 8,99 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 474,3, Rt = 0,71 min.

Ejemplo 652: 3-(cianometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)benzamida



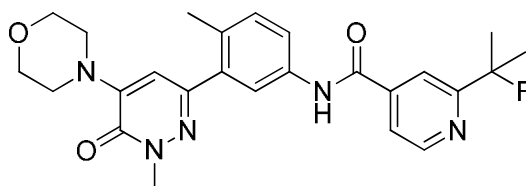
15 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,43 - 3,49 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,75 (m, 4 H) 4,13 (s, 2 H) 6,58 (s, 1 H) 7,26 (d, $J=9,00$ Hz, 1 H) 7,52 - 7,58 (m, 2 H) 7,70 - 7,78 (m, 2 H) 7,85 - 7,95 (m, 2 H) 10,32 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 444,3, Rt = 0,76 min.

20 **Ejemplo 653:** 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

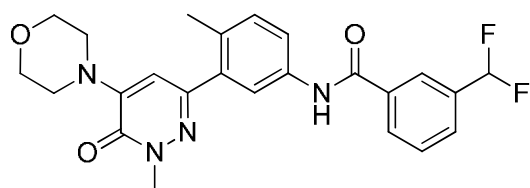


25 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 3,43 (s a., 4 H) 3,64 (m 7 H) 6,62 (s, 1 H) 7,32 - 7,46 (m, 2 H) 7,48 - 7,59 (m, 1 H) 7,89 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,00 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 473,2, Rt = 0,99 min.

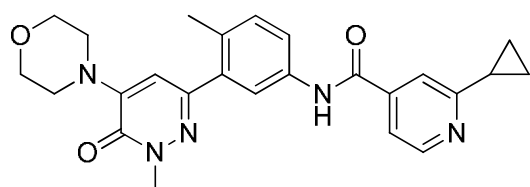
Ejemplo 654: 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida



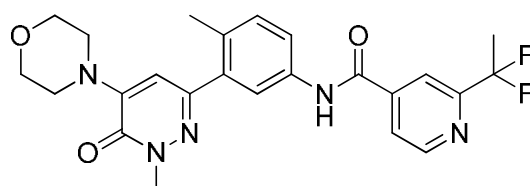
30 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,39 - 3,49 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,72 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,29 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,78 (m, 2 H) 7,81 (dd, $J=5,09, 1,57$ Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,74 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 466,1, Rt = 0,86 min.

Ejemplo 655: 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)benzamida

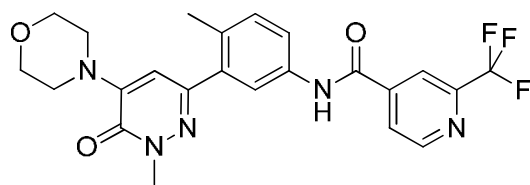
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,23 - 2,33 (m, 3 H) 3,37 - 3,52 (m, 4 H) 3,61 - 3,77 (m, 7 H) 6,59 (s, 1 H) 6,95 - 7,32 (m, 2 H) 7,60 - 7,71 (m, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 2 H) 8,07 - 8,18 (m, 2 H) 10,41 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 455,0, R_t = 0,86 min.

Ejemplo 656: 2-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

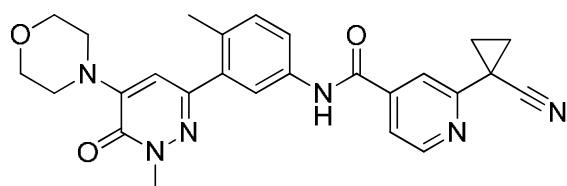
10 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,91 - 1,07 (m, 4 H) 2,20 (m, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 3,36 - 3,51 (m, 4 H) 3,68 - 3,73 (m, 7 H) 6,58 (s, 1 H) 7,25 - 7,30 (m, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 1 H) 7,59 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 7,68 - 7,79 (m, 2 H) 8,57 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,46 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 466,0, R_t = 0,67 min.

Ejemplo 657: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

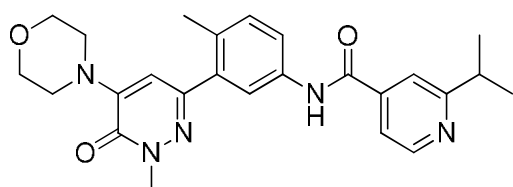
20 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,03 (t, $J=19,17$ Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,40 - 3,48 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,72 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 2 H) 8,02 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,86 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 470,1, R_t = 0,87 min.

Ejemplo 658: *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

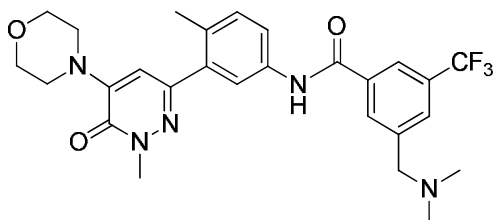
25 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 3,43 - 3,52 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,76 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,31 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 2 H) 8,18 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,98 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,69 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 474,2, R_t = 0,93 min.

Ejemplo 659: 2-(1-cianociclopropil)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

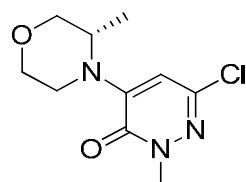
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,69 - 1,77 (m, 2 H) 1,84 - 1,90 (m, 2 H) 2,29 (s, 3 H) 3,38 - 3,50 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,72 (m, 4 H) 6,59 (s, 1 H) 7,29 (d, $J=9,00$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 2 H) 7,78 (dd, $J=5,09$, 1,17 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,69 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,58 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 471,1, R_t = 0,84 min.

Ejemplo 660: 2-isopropil-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, <D₂O>) δ ppm 1,24 - 1,38 (m, 6 H) 2,16 (s, 3 H) 3,23 - 3,32 (m, 4 H) 3,33 (m, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 3,72 - 3,80 (m, 4 H) 6,67 (s, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,39 - 7,49 (m, 2 H) 8,07 (dd, $J=6,06$, 1,37 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,66 (d, $J=6,26$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 448,1, R_t = 0,65 min.

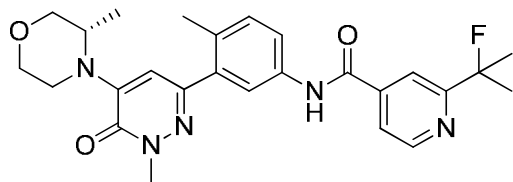
15 **Ejemplo 661:** 3-((dimetilamino)metil)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida

20 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,77 (d, $J=3,13$ Hz, 6 H) 3,43 - 3,47 (m, 4 H) 3,64 - 3,76 (m, 7 H) 4,46 (d, $J=3,91$ Hz, 2 H) 6,59 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 530,3, R_t = 0,69 min.

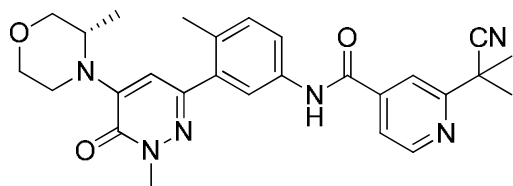
(S)-6-cloro-2-metil-4-(3-metilmorfolino)piridazin-3(2H)-ona

25 Se calentó una mezcla 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,0 equiv.), (S)-3-metilmorfolina (1 eq) y carbonato de potasio (6 eq) en NMP (0,15 M) en un baño de aceite a 115 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio. Después de concentrar, la (S)-6-cloro-2-metil-4-(3-metilmorfolino)piridazin-3(2H)-ona resultante se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (m/z) ($M+H$) = 244,0, R_t = 0,63 min.

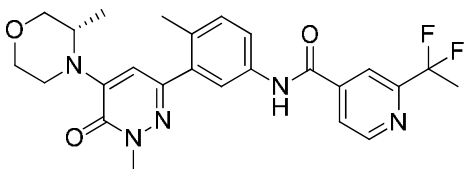
30

Ejemplo 662: (S)-2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-(3-metilmorfolino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,09 (d, $J=6,65$ Hz, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 1,69 - 1,76 (m, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,22 (d, $J=3,13$ Hz, 1 H) 3,44 - 3,72 (m, 9 H) 6,51 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,78 (m, 2 H) 7,81 (dd, $J=4,89, 1,37$ Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,73 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 480,2, Rt = 0,86 min.

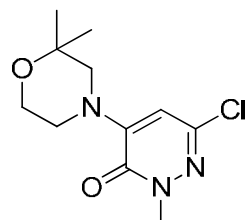
10 **Ejemplo 663:** (S)-2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-(3-metilmorfolino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

15 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,09 (d, $J=6,65$ Hz, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 3,17 - 3,28 (m, 1 H) 3,47 - 3,63 (m, 4 H) 3,66 (m, 3 H) 3,68 - 3,72 (m, 1 H) 3,85 (d, $J=10,56$ Hz, 2 H) 6,51 (s, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,70 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,74 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J=5,09, 1,17$ Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,79 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,55 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 487,2, Rt = 0,85 min.

20 **Ejemplo 664:** (S)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-(3-metilmorfolino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

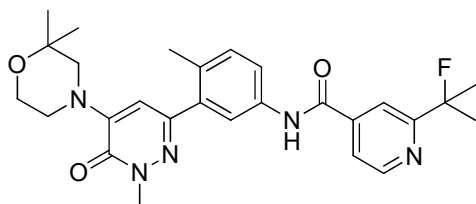
25 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,22 (d, $J=6,65$ Hz, 3 H) 2,16 (t, $J=19,17$ Hz, 3 H) 2,37 - 2,44 (m, 3 H) 3,30 - 3,40 (m, 1 H) 3,64 - 3,86 (m, 8 H) 3,98 (d, $J=12,13$ Hz, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 7,79 - 7,94 (m, 2 H) 8,15 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,99 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 484,2, Rt = 0,87 min.

25 6-cloro-4-(2,2-dimetilmorfolino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona



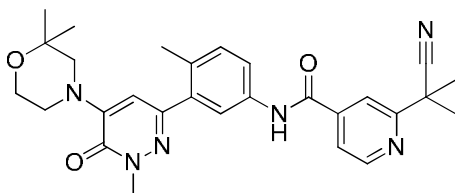
30 Se sintetizó 6-cloro-4-(2,2-dimetilmorfolino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona utilizando el mismo método que (S)-6-cloro-2-metil-4-(3-metilmorfolino)piridazin-3(2H)-ona. LCMS (m/z) (M+H) = 258,0, Rt = 0,69 min.

Ejemplo 665: *N*-(3-(5-(2,2-dimetilmorfolino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida



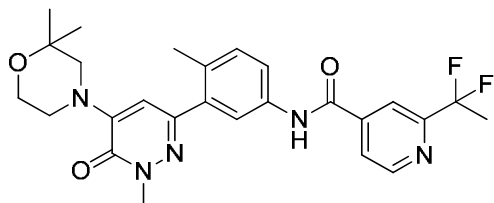
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,18 (s, 6 H) 1,66 (s, 3 H) 1,69 - 1,76 (m, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,33 - 3,41 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,70 - 3,76 (m, 2 H) 6,57 (s, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 7,71 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,81 (dd, $J=4,89$, 1,37 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,74 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,56 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 494,3, Rt = 0,90 min.

10 **Ejemplo 666:** 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(5-(2,2-dimetilmorfolino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



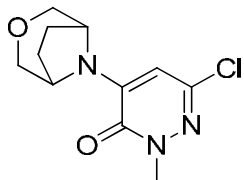
15 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,18 (s, 6 H) 1,75 (s, 6 H) 2,28 (s, 3 H) 3,38 - 3,40 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,69 - 3,76 (m, 2 H) 6,57 (s, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 1 H) 7,69 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,73 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J=5,09$, 1,17 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,79 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 10,55 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 501,2, Rt = 0,89 min.

Ejemplo 667: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(5-(2,2-dimetilmorfolino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



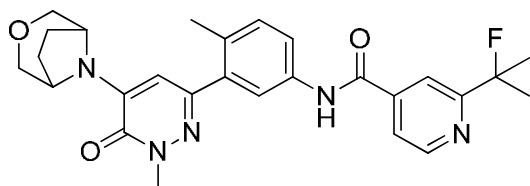
20 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,18 (s, 6 H) 2,03 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,37 - 3,40 (m, 4 H) 3,66 (s, 3 H) 3,69 - 3,76 (m, 2 H) 6,57 (s, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,72 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 8,02 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,86 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 498,3, Rt = 0,89 min.

25 4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona



30 Se sintetizó 4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona utilizando el mismo método que (S)-6-cloro-2-metil-4-(3-metilmorfolino)piridazin-3(2H)-ona. LCMS (m/z) (M+H) = 255,0, Rt = 0,63 min.

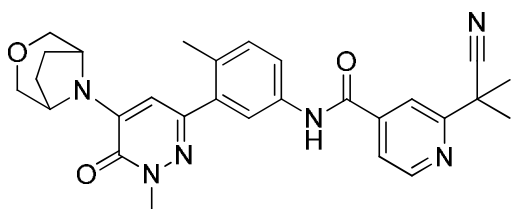
Ejemplo 668: *N*-(3-(5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida



5 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 1,71 (s, 3 H) 1,85 - 1,97 (m, 4 H) 2,29 (s, 3 H) 3,48 - 3,51 (m, 4 H) 3,60 - 3,63 (m, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 6,57 (s, 1 H) 7,27 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 2 H) 7,80 (dd, $J=5,09$, 1,17 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,73 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,55 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 492,1, Rt = 0,87 min.

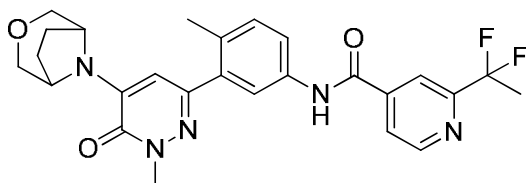
Ejemplo 669: *N*-(3-(5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida

10



15 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 1,85 - 1,98 (m, 4 H) 2,26 - 2,31 (m, 3 H) 3,48 - 3,54 (m, 4 H) 3,58 - 3,63 (m, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 6,57 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,69 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,74 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J=5,09$, 1,17 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,78 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 499,1, Rt = 0,86 min.

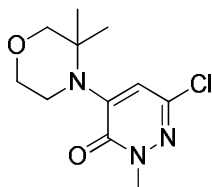
Ejemplo 670: *N*-(3-(5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida



20

^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,95 - 2,10 (m, 4 H) 2,10 - 2,23 (m, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,58 (d, $J=10,96$ Hz, 4 H) 3,70 - 3,84 (m, 5 H) 6,70 (s, 1 H) 7,42 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,79 - 7,94 (m, 2 H) 8,15 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 9,00 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 496,2, Rt = 0,88 min.

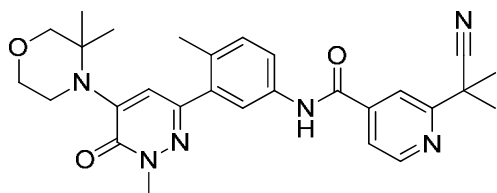
25 6-cloro-4-(3,3-dimetilmorfolino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona



Se sintetizó 6-cloro-4-(3,3-dimetilmorfolino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona utilizando el mismo método que (S)-6-cloro-2-metil-4-(3-metilmorfolino)piridazin-3(2H)-ona. LCMS (m/z) (M+H) = 258,0, Rt = 0,67 min.

30

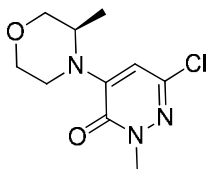
Ejemplo 671: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(5-(3,3-dimetilmorfolino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,39 (s, 6 H) 1,88 (s, 6 H) 2,44 (s, 3 H) 3,49 (s a., 4 H) 3,80 (s, 3 H) 3,84 (t, $J=4,50$ Hz, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,44 (d, $J=9,00$ Hz, 1 H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 7,98 (dd, $J=5,09$, 1,17 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,92 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 501,2, Rt = 0,88 min.

Síntesis de (R)-6-cloro-2-metil-4-(3-metilmorfolino)piridazin-3(2H)-ona

10

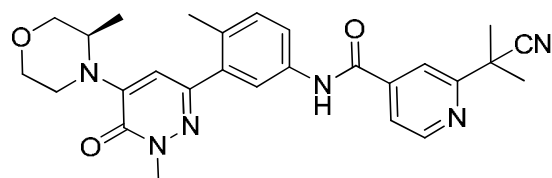


15

A una disolución de 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,0 equiv.) en DMF (0,2 M) se añadieron base de Huenig (1,0 equiv.) y (R)-3-metilmorfolina (1,0 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 130 °C durante 5 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se utilizó para el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (m/z) ($M+H$) = 244,0, Rt = 0,63 min.

Ejemplo 672: (R)-2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-(3-metilmorfolino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

20

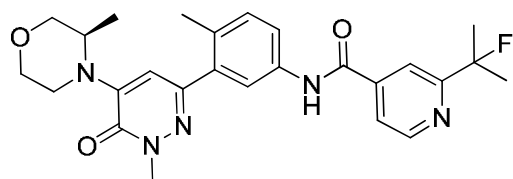


25

^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,21 (d, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,81 (s, 6 H) 2,35 (s, 3 H) 3,34 - 3,55 (m, 2 H) 3,63 - 3,76 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,87 (dd, $J=11,35$, 2,74 Hz, 1 H) 3,94 (d, $J=10,56$ Hz, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 7,31 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,66 (dd, $J=8,22$, 2,35 Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,81 (dd, $J=4,89$, 1,37 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,76 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 487,2, Rt = 0,85 min.

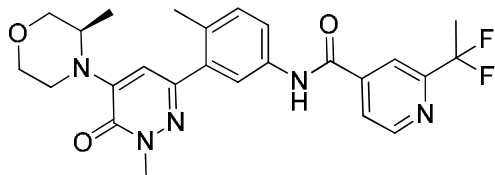
Ejemplo 673: (R)-2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-(3-metilmorfolino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

30



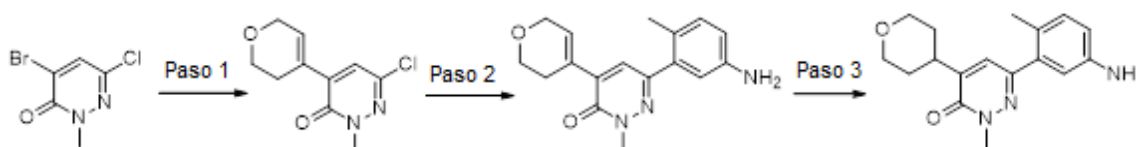
^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,21 (d, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,65 - 1,79 (m, 6 H) 2,35 (s, 3 H) 3,36 - 3,50 (m, 1 H) 3,64 - 3,76 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,87 (dd, $J=11,54$, 2,93 Hz, 1 H) 3,94 (d, $J=13,69$ Hz, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 7,31 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,66 (dd, $J=8,22$, 2,35 Hz, 1 H) 7,73 - 7,85 (m, 2 H) 8,06 (s, 1 H) 8,70 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 480,2, Rt = 0,86 min.

Ejemplo 674: (R)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-(3-metilmorfolino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida



¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,21 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 2,03 (t, *J*=18,59 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,40 (dd, *J*=11,74, 3,52 Hz, 1 H) 3,47 (s a., 1 H) 3,62 - 3,76 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,87 (dd, *J*=11,35, 3,13 Hz, 1 H) 3,94 (d, *J*=10,96 Hz, 1 H) 6,62 (s, 1 H) 7,31 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,67 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=4,30 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,80 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, Rt = 0,88 min.

Síntesis de 6-(5-amino-2-metilfenil)-2-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridazin-3(2H)-ona

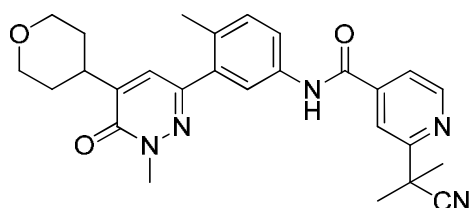


Paso 1: A una disolución de 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,0 equiv.) en DME (0,2 M) se añadieron 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,0 equiv.) y aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.), seguido de Na₂CO₃ 2M (3,0 equiv.). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 30 min momento en el que el LC/MS indicó que había finalizado. La disolución se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 6-cloro-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona. El material bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (*m/z*) (M+H) = 227,0, Rt = 0,61 min.

Paso 2: A una disolución de 6-cloro-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,0 equiv.) en DME (0,15 M) se añadieron 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,0 equiv.) y aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.), seguido de Na₂CO₃ 2M (3,0 equiv.). La disolución se calentó hasta 100 °C durante 3 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos. Las fracciones puras se concentraron al vacío para producir 6-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona como el producto deseado con un rendimiento del 56%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 298,0, Rt = 0,49 min.

Paso 3: A una disolución desgasificada de 6-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,0 equiv.) en etanol (0,06 M) se añadió Pd/C (0,1 equiv.) y la reacción se agitó expuesta a un globo de hidrógeno. Después de 2 horas, la reacción se filtró y se concentró a sequedad al vacío. Se obtuvo 6-(5-amino-2-metilfenil)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona como el producto deseado con un rendimiento del 78%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 300,1, Rt = 0,46 min.

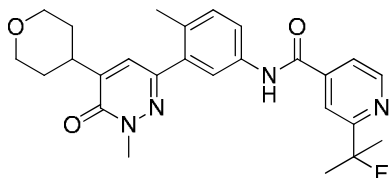
Ejemplo 675: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida



¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,64 - 1,76 (m, 2 H) 1,81 (s, 6 H) 1,83 - 1,91 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 1 H) 3,59 (td, *J*=11,74, 1,96 Hz, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,05 (dd, *J*=11,15, 3,72 Hz, 2 H) 7,33 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H)

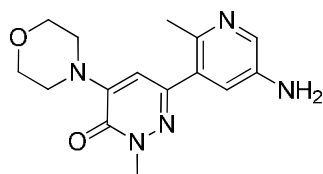
7,69 (dd, $J=8,41$, 2,15 Hz, 1 H) 7,76 - 7,83 (m, 2 H) 8,07 (s, 1 H) 8,76 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 472,2, Rt = 0,84 min.

5 **Ejemplo 676:** 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida



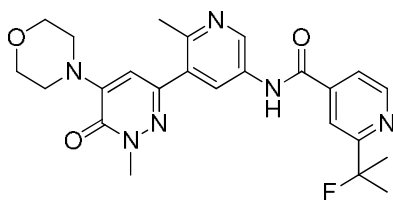
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,61 - 1,80 (m, 8 H) 1,87 (d, $J=11,74$ Hz, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 3,08 - 3,23 (m, 1 H) 3,53 - 3,65 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,05 (dd, $J=11,35$, 3,91 Hz, 2 H) 7,33 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,70 (dd, $J=8,41$, 2,15 Hz, 1 H) 7,77 - 7,86 (m, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,71 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 465,2, Rt = 0,85 min.

Síntesis de 6-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)-2-metil-4-morfolinopiridazin-3(2H)-ona



15 A una disolución de 6-cloro-2-metil-4-morfolinopiridazin-3(2H)-ona (1,0 equiv.) en DME (0,26 M) se añadieron 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,0 equiv.), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, CH_2Cl_2 (0,5 equiv.) y Na_2CO_3 2M (7,0 equiv.). La disolución se calentó hasta 120 °C durante 2 horas, momento en el que el LC/MS indicó que la reacción había finalizado. Se diluyó con acetato de etilo y agua, la capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para producir un aceite marrón. El residuo se purificó además mediante cromatografía rápida en columna eluyendo con un 100% de heptanos a un 50% de acetato de etilo y heptanos a un 80% de acetato de etilo y heptanos. Las fracciones puras se concentraron para producir 6-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)-2-metil-4-morfolinopiridazin-3(2H)-ona como un residuo marrón con un rendimiento del 99%. LCMS (m/z) (M+H) = 302,0, Rt = 0,38 min.

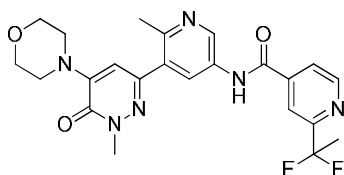
25 **Ejemplo 677:** 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida



30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,53 - 1,89 (m, 6 H) 2,73 (s, 3 H) 3,41 - 3,61 (m, 4 H) 3,71 - 3,93 (m, 7 H) 6,77 (s, 1 H) 7,82 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,55 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,74 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,19 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 467,2, Rt = 0,61 min.

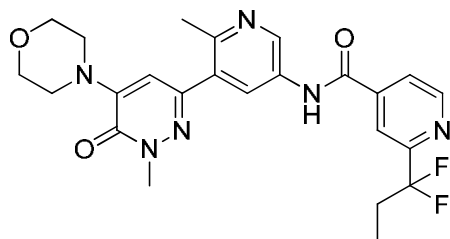
Ejemplo 678: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida

35



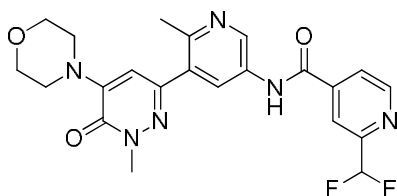
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,94 (t, $J=18,59$ Hz, 3 H) 2,48 (s, 3 H) 3,36 - 3,46 (m, 4 H) 3,67 - 3,82 (m, 7 H) 6,64 (s, 1 H) 7,90 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,19 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,68 - 8,78 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 471,2, R_t = 0,61 min.

5 **Ejemplo 679:** 2-(1,1-difluoropropil)-N-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida



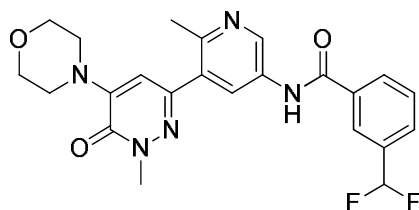
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,01 (t, $J=7,43$ Hz, 3 H) 2,22 - 2,53 (m, 2 H) 2,73 (s, 3 H) 3,44 - 3,61 (m, 4 H) 3,76 - 3,98 (m, 7 H) 6,76 (s, 1 H) 8,01 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,53 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,86 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,17 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 485,2, R_t = 0,64 min.

Ejemplo 680: 2-(difluorometil)-N-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida



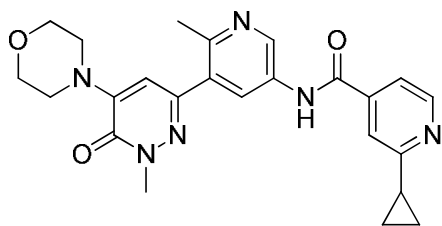
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,73 (s, 3 H) 3,42 - 3,62 (m, 4 H) 3,74 - 3,92 (m, 7 H) 6,65 - 7,05 (m, 2 H) 8,06 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,53 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,88 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,18 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 457,1, R_t = 0,56 min.

20 **Ejemplo 681:** 3-(difluorometil)-N-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)benzamida



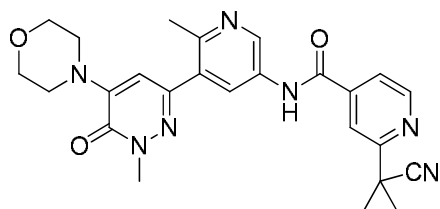
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,74 (s, 3 H) 3,46 - 3,61 (m, 4 H) 3,76 - 3,88 (m, 7 H) 6,66 - 7,11 (m, 2 H) 7,58 - 7,76 (m, 1 H) 7,82 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,08 - 8,27 (m, 2 H) 8,56 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,21 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 456,2, R_t = 0,64 min.

Ejemplo 682: 2-ciclopropil-N-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida



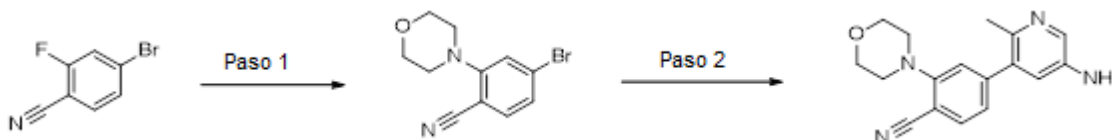
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,02 - 1,37 (m, 4 H) 2,08 - 2,38 (m, 1 H) 2,74 (s, 3 H) 3,49 - 3,61 (m, 4 H) 3,75 - 3,95 (m, 7 H) 6,77 (s, 1 H) 7,71 - 7,94 (m, 2 H) 8,47 - 8,73 (m, 2 H) 9,20 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 447,2, R_t = 0,48 min.

5 **Ejemplo 683:** 2-(1-cianociclopropil)-N-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida



10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,71 - 1,98 (m, 4 H) 2,57 (s, 3 H) 3,43 - 3,62 (m, 4 H) 3,74 - 3,96 (m, 8 H) 6,73 (s, 1 H) 7,74 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,27 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,66 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,83 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 472,2, R_t = 0,60 min.

Síntesis de 4-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)-2-morfolinobenzonitrilo

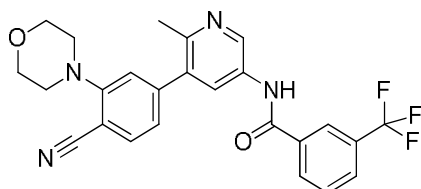


15 **Paso 1:** Una disolución 0,5M de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (1,00 equiv.) en acetonitrilo se trató con morfolina (1,10 equiv.) y DIEA (2,00 equiv.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con cuatro volúmenes de agua. El precipitado se recogió por filtración al vacío y se secó al aire para dar 4-bromo-2-morfolinobenzonitrilo como un sólido rosa anaranjado con un rendimiento del 82%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 266,9/268,9, R_t = 0,90 min.

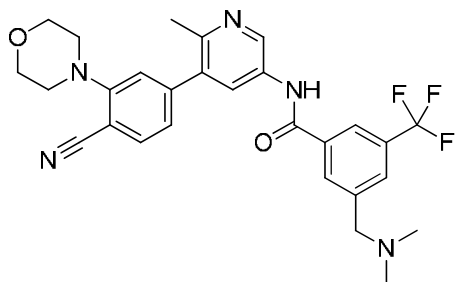
20 **Paso 2:** A una disolución 0,15M de 4-bromo-2-morfolinobenzonitrilo (1,00 equiv.) en DME se añadieron 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,40 equiv.), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,10 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.). La mezcla de reacción se irradió a 120 °C durante 10 min en el microondas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con 2:1 de DCM:MeOH y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (acetato de etilo con un gradiente de metanol de 0-15%) para dar 4-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)-2-morfolinobenzonitrilo con un rendimiento del 87,0 % como un sólido pardo. LCMS (m/z) ($M+H$) = 295,1, R_t = 0,52 min.

30 Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 171 utilizando los materiales de partida apropiados.

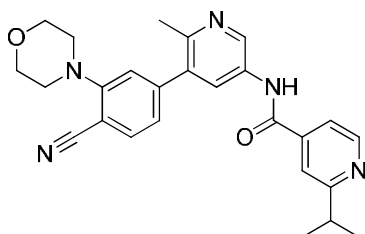
Ejemplo 684: N-(5-(4-ciano-3-morfolinofenil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



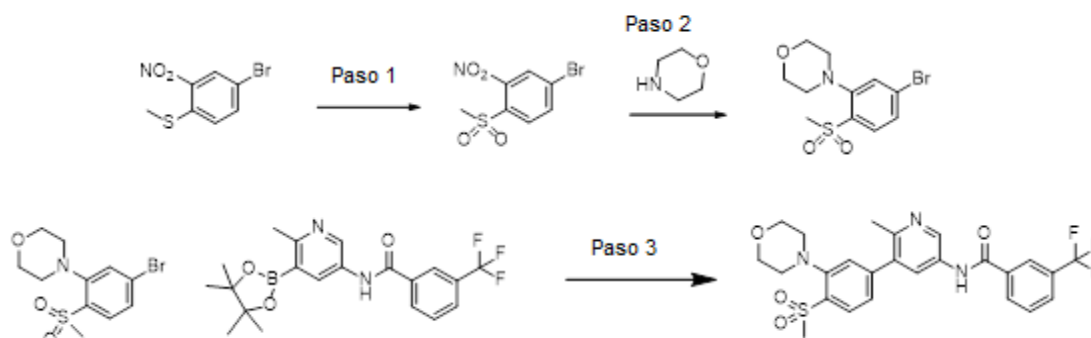
35 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,62 (s, 3 H) 3,30 (d, $J=4,60$ Hz, 4 H) 3,88 - 3,94 (m, 4 H) 7,19 - 7,27 (m, 2 H) 7,76 - 7,86 (m, 2 H) 7,97 (d, $J=7,87$ Hz, 1 H) 8,29 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 8,40 (d, $J=2,40$ Hz, 1 H) 9,23 (d, $J=2,40$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 467,1, R_t = 0,77 min.

Ejemplo 685: *N*-(5-(4-ciano-3-morfolinofenil)-6-metilpiridin-3-il)-3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)benzamida

5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,57 (s, 3 H) 2,95 (s, 6 H) 3,26 - 3,31 (m, 4 H) 3,84 - 3,97 (m, 4 H) 4,54 (s, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,81 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,31 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,08 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 524,2, R_t = 0,63 min.

Ejemplo 686: *N*-(5-(4-ciano-3-morfolinofenil)-6-metilpiridin-3-il)-2-isopropilisonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,42 (d, $J=6,65$ Hz, 6 H) 2,63 (s, 3 H) 3,23 - 3,31 (m, 5 H) 3,86 - 3,96 (m, 4 H) 7,22 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,83 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,92 (dd, $J=5,28, 1,37$ Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,40 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,23 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 442,2, R_t = 0,59 min.

Ejemplo 687: *N*-(6-metil-5-(4-(metilsulfonyl)-3-morfolinofenil)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

20 **Paso 1:** Una disolución de 4-bromo-2-nitrofenil(metil)sulfano (1,0 equiv.) y mCPBA (3,0 equiv.) en DCM (0,13 M) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre disolución 1N de NaOH y EtOAc. La capa orgánica se aisló, se lavó dos veces con disolución 1N de NaOH, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró. El 4-bromo-1-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzene bruto se utilizará tal cual en el siguiente paso.

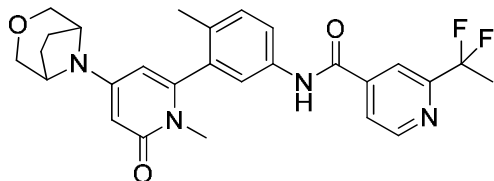
25 **Paso 2:** Se añadió morfolina (3,0 equiv.) a una disolución de 4-bromo-1-(metilsulfonyl)-2-nitrobenzene (1,0 equiv.) en DME (Volumen: 15 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. El bruto se repartió en $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$. La capa orgánica se aisló, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice utilizando heptano hasta un 100% de EtOAc en heptano para dar 4-(5-bromo-2-(metilsulfonyl)fenil)morfolina con un rendimiento del 8,7%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 321, R_t = 0,75 min.

30 **Paso 3:** Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1equiv.) a una disolución de 4-(5-bromo-2-(metilsulfonyl)fenil)morfolina (1,0 equiv.), *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y disolución 2M de Na_2CO_3 (3,0 equiv.) en DME (0,08), y el sistema se purgó con nitrógeno. El vial se selló y la mezcla se irradió a 120 °C durante 20 min en el microondas. El disolvente se eliminó al

vacío y el residuo se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se retroextrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en DMSO y se purificó mediante HPLC para dar *N*-(6-metil-5-(4-(metilsulfonyl)-3-morfolinofenil)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 22%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 520, Rt = 0,76 min.

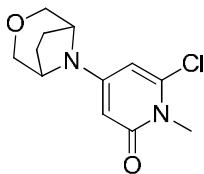
5

Ejemplo 691: *N*-(3-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida



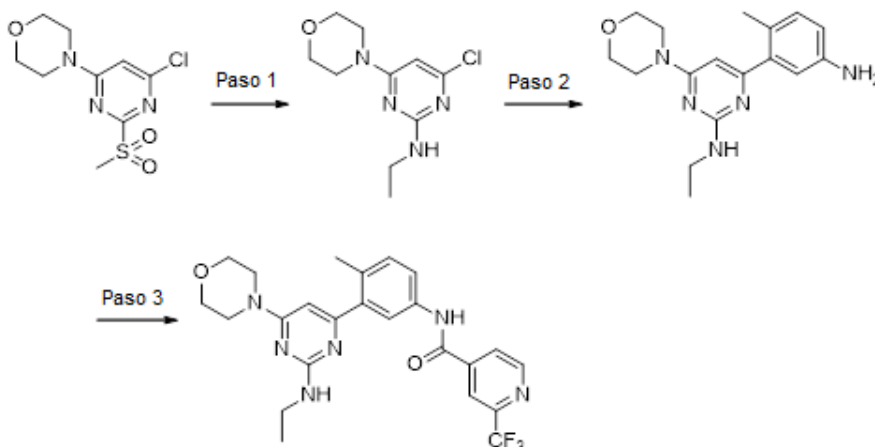
10 ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,92 (s a., 4 H) 2,03 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 3,42 (d, *J*=10,96 Hz, 2 H) 3,59 - 3,63 (m, 2 H) 4,23 (s a., 2 H) 5,62 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 6,00 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=1,56 Hz, 1 H) 7,79 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,01 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,87 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 495,3, Rt = 0,79 min.

15 **Síntesis de 4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona**



20 Una disolución de 4-bromo-6-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.), 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (1,3 equiv.) y DIEA (2,5 equiv.) en DMF (2,8 M) se calentó hasta 110 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄. Después de concentrar, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal para dar 4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6-cloro-1-metilpiridin-2(1H)-ona con un rendimiento del 14 %. LCMS (*m/z*) (M+H) = 255,1, Rt = 0,52 min.

25 **Ejemplo 694:** -Síntesis de *N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



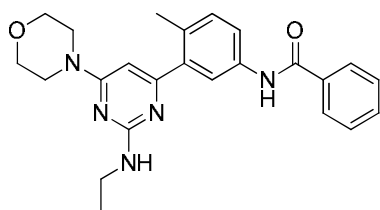
30 **Paso 1:** A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en THF (0,14 M) se añadió disolución 2M de etilamina en THF (2,0 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir 4-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-cloro-N-etil-6-morfolinopirimidin-2-amina con un rendimiento cuantitativo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 243/245, Rt = 0,5 min.

Paso 2: A una disolución de 4-cloro-*N*-etil-6-morfolinopirimidin-2-amina (1,0 equiv.) en DME (0,6 M) se añadieron 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1, equiv.), aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.), y la reacción se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. El LC/MS mostró que la reacción no había finalizado, se dejó calentar en el baño de aceite a 100 °C durante 3 horas. En este momento, la reacción había finalizado. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos. Las fracciones puras se concentraron al vacío para producir 4-(5-amino-2-metilfenil)-*N*-etil-6-morfolinopirimidin-2-amina como el producto deseado con un rendimiento del 84%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 314,2, Rt = 0,48 min.

Paso 3: A una disolución de ácido 2-(trifluorometil)isonicotínico (1, equiv.) en DMF (0,04 M) se añadieron EDC (1eq) y HOBT (1eq) seguido de 4-(5-amino-2-metilfenil)-*N*-etil-6-morfolinopirimidin-2-amina (1,0 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El bruto concentrado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un filtro de HPLC y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa automatizada. Las fracciones puras se liofilizaron para producir *N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida.

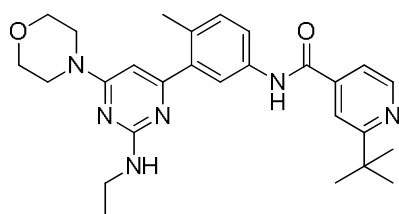
¹H RMN (400 MHz, <demos>) δ ppm 1,16 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,69 (s a., 8 H) 6,50 - 6,62 (m, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 7,62 - 7,72 (m, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 7,84 - 7,93 (m, 1 H) 8,11 - 8,22 (m, 1 H) 8,32 - 8,43 (m, 1 H) 8,90 - 9,04 (m, 1 H) 10,82 - 10,90 (m, 1 H) LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,3, Rt = 0,7 min.

Ejemplo 695: *N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)benzamida



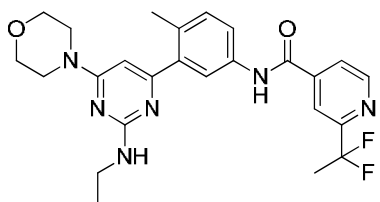
¹H RMN (400 MHz, <dmsd>) δ ppm 1,16 (s, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,35 - 3,46 (m, 4 H) 3,57 - 3,79 (m, 5 H) 3,86 - 4,01 (m, 1 H) 6,51 - 6,65 (m, 1 H) 7,29 - 7,40 (m, 1 H) 7,48 - 7,64 (m, 3 H) 7,73 - 7,82 (m, 1 H) 7,90 - 8,00 (m, 3 H) 10,32 - 10,44 (m, 1 H) LCMS (*m/z*) (M+H) = 418,2, Rt = 0,72 min.

Ejemplo 696: 2-(*tert*-butil)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



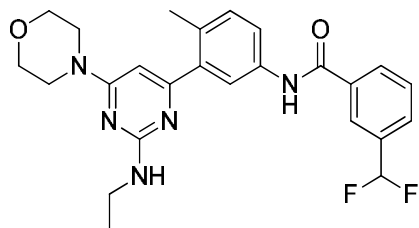
¹H RMN (400 MHz, <dmsd>) δ ppm 1,12 - 1,20 (m, 3 H) 1,35 (s, 9 H) 2,23 - 2,33 (m, 3 H) 3,27 - 3,45 (m, 2 H) 3,72 - 3,80 (m, 5 H) 3,81 - 4,06 (m, 3 H) 6,49 - 6,65 (m, 1 H) 7,35 - 7,45 (m, 1 H) 7,60 - 7,69 (m, 1 H) 7,76 - 7,91 (m, 3 H) 8,65 - 8,78 (m, 1 H) 10,57 - 10,66 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 475,4, Rt = 0,64 min.

Ejemplo 697: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



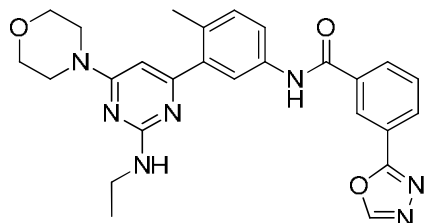
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,16 (s, 3 H) 2,04 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,63-4,04 (m, 8 H) 6,47 - 6,62 (m, 1 H) 7,34 - 7,48 (m, 1 H) 7,54 - 7,65 (m, 1 H) 7,72 - 7,84 (m, 1 H) 7,86 - 7,91 (m, 1 H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,13 - 8,24 (m, 1 H) 8,82 - 8,92 (m, 1 H) 10,73 - 10,85 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,3, Rt = 0,75 min.

5 **Ejemplo 698:** 3-(difluorometil)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)benzamida



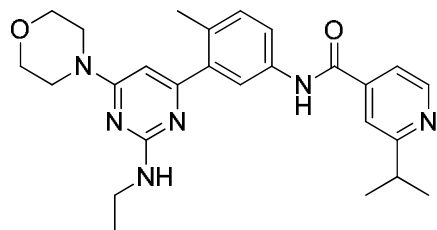
10 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,03 - 1,23 (m, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,64 - 3,97 (m, 7 H) 6,96 - 7,02 (m, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H) 7,34 - 7,43 (m, 1 H) 7,64 - 7,73 (m, 1 H) 7,75 - 7,81 (m, 2 H) 7,87 - 7,96 (m, 1 H) 8,06 - 8,21 (m, 2 H) 10,48 - 10,63 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 468,3, Rt = 0,77 min.

Ejemplo 699: *N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida



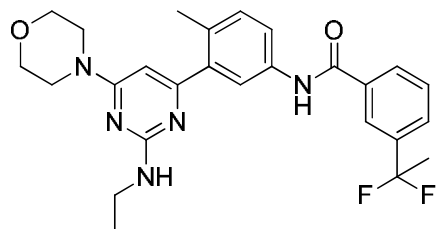
15 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,16 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,41 - 3,48 (m, 1 H) 3,49 - 3,57 (m, 1 H) 3,59 - 3,78 (m, 5 H) 3,80 - 4,03 (m, 1 H) 6,53 - 6,64 (m, 1 H) 7,33 - 7,44 (m, 1 H) 7,73 - 7,85 (m, 2 H) 7,89 - 7,99 (m, 1 H) 8,15 - 8,27 (m, 2 H) 8,56 - 8,64 (m, 1 H) 9,36 - 9,47 (m, 1 H) 10,58 - 10,71 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,3, Rt = 0,69 min.

Ejemplo 700: *N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida

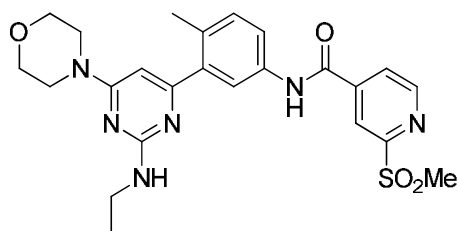


20 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,10 - 1,19 (m, 3 H) 1,27 (d, J=7,04 Hz, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,04 - 3,17 (m, 1 H) 3,67 - 3,78 (m, 7 H) 3,85 - 3,97 (m, 2 H) 6,54 - 6,61 (m, 1 H) 7,33 - 7,47 (m, 1 H) 7,62 - 7,80 (m, 3 H) 7,86 - 7,95 (m, 1 H) 8,65 - 8,72 (m, 1 H) 10,55 - 10,64 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 461,4, Rt = 0,58 min.

25 **Ejemplo 701:** 3-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)benzamida



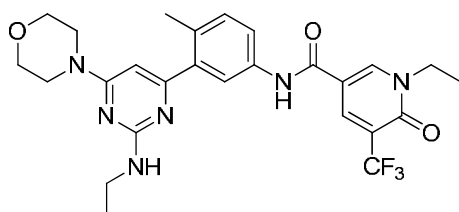
30 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,03 - 1,29 (m, 3 H) 1,97 (s, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 3,55 - 3,72 (m, 6 H) 3,79 - 3,94 (m, 1 H) 6,48 - 6,57 (m, 1 H) 7,28 - 7,41 (m, 1 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,69 - 7,78 (m, 2 H) 7,80 - 7,91 (m, 1 H) 7,97 - 8,13 (m, 2 H) 10,46 - 10,51 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 482,4, Rt = 0,82 min.

Ejemplo 702: *N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

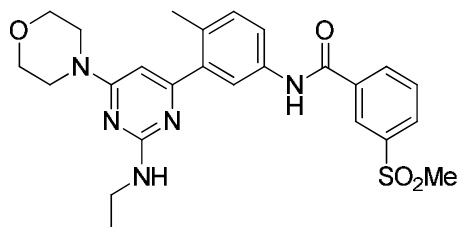
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,15 (s, 3 H) 2,30 (s, 4 H) 3,62 - 3,75 (m, 5 H) 3,85-3,99 (m, 1 H) 6,50 - 6,61 (m, 1 H) 7,37 - 7,47 (m, 1 H) 7,74 - 7,93 (m, 2 H) 8,11 - 8,25 (m, 1 H) 8,46 - 8,56 (m, 1 H) 8,92 - 9,05 (m, 1 H) 10,88 - 10,97 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 497,3, Rt = 0,6 min.

Ejemplo 703: 1-etil-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

10



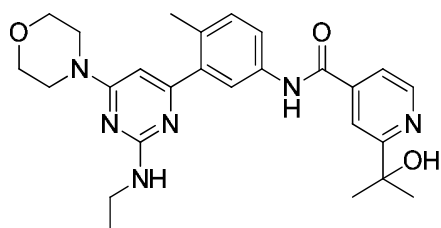
15 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,04 - 1,21 (m, 3 H) 1,29 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,39 - 3,44 (m, 2 H) 3,61 - 3,80 (m, 5 H) 3,85 - 3,98 (m, 1 H) 4,02 - 4,15 (m, 2 H) 6,50 - 6,65 (m, 1 H) 7,35 - 7,47 (m, 1 H) 7,67 - 7,84 (m, 2 H) 8,41 - 8,50 (m, 1 H) 8,74 - 8,87 (m, 1 H) 10,21 - 10,35 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 531,3, Rt = 0,74 min.

Ejemplo 704: *N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonil)benzamida

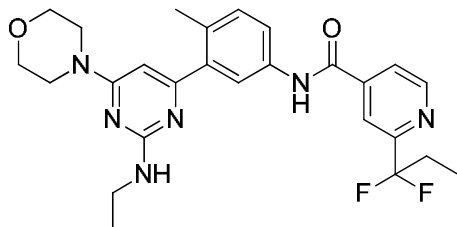
20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,00 - 1,17 (m, 3 H) 2,23 - 2,35 (m, 4 H) 3,27 - 3,27 (m, 5 H) 3,47 - 3,56 (m, 4 H) 3,59 - 3,69 (m, 4 H) 6,00 - 6,10 (m, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 1 H) 7,66 - 7,74 (m, 2 H) 7,77 - 7,85 (m, 1 H) 8,07 - 8,16 (m, 1 H) 8,24 - 8,32 (m, 1 H) 8,43 - 8,52 (m, 1 H) 10,42 - 10,51 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 474,3, Rt = 0,89 min.

Ejemplo 705: *N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida

25



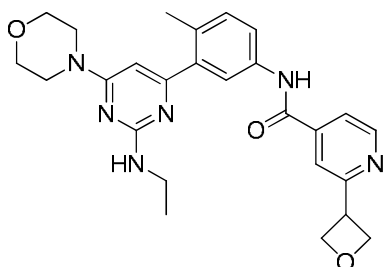
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (t, J=7,09 Hz, 3 H) 1,49 (s, 6 H) 2,32 (s, 4 H) 3,43 (s a., 3 H) 3,73 - 3,79 (m, 5 H) 3,95 (s a., 3 H) 6,62 (s, 1 H) 6,64 - 6,65 (m, 1 H) 7,43 (d, J=8,51 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J=5,04, 1,26 Hz, 1 H) 7,78 - 7,86 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,71 (d, J=5,04 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 477,3, Rt = 0,55 min.

Ejemplo 706: 2-(1,1-difluoropropil)-N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

5 ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 0,93 (t, J=7,43 Hz, 3 H) 1,16 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,26 - 2,43 (m, 5 H) 3,69 (s a., 9 H) 3,83 - 4,07 (m, 1 H) 6,46 - 6,65 (m, 1 H) 7,32 - 7,46 (m, 1 H) 7,71 - 7,85 (m, 1 H) 7,85 - 7,93 (m, 1 H) 7,97 - 8,06 (m, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,79 - 8,96 (m, 1 H) 10,71 - 10,83 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 497,3, Rt = 0,85 min.

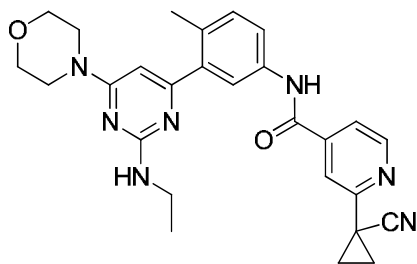
Ejemplo 707: N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(oxetan-3-il)isonicotinamida

10

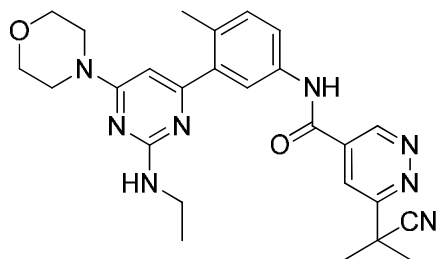


1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,08 - 1,23 (m, 3 H) 2,24 - 2,35 (m, 3 H) 3,64 - 3,78 (m, 7 H) 3,86 - 3,98 (m, 1 H) 4,43 - 4,55 (m, 1 H) 4,77 - 4,84 (m, 1 H) 4,89 - 4,94 (m, 1 H) 6,52 - 6,61 (m, 1 H) 7,34 - 7,48 (m, 1 H) 7,65 - 7,81 (m, 3 H) 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 8,76 - 8,86 (m, 1 H) 10,59 - 10,67 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 475,2, Rt = 0,61 min.

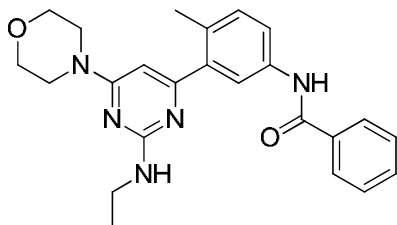
15

Ejemplo 708: 2-(1-cianociclopropil)-N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

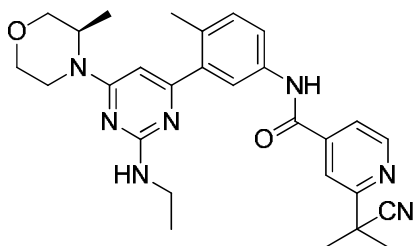
20 ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,08 - 1,21 (m, 3 H) 1,68 - 1,80 (m, 2 H) 1,84 - 1,95 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 3,62 - 3,79 (m, 5 H) 3,92 (s a., 1H) 6,51 - 6,61 (m, 1 H) 7,32 - 7,47 (m, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 2 H) 7,86 - 7,96 (m, 2 H) 8,66 - 8,77 (m, 1 H) 10,71 - 10,77 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, Rt = 0,76 min.

Ejemplo 709: 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida

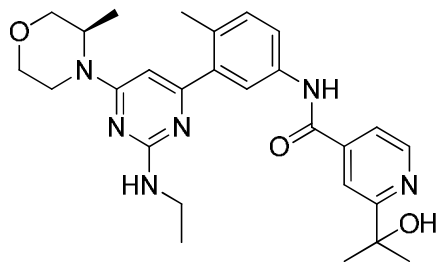
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,08 - 1,22 (m, 3 H) 1,84 (s, 6 H) 2,27 - 2,34 (m, 3 H) 3,41 - 3,52 (m, 2 H) 3,60 - 3,79 (m, 6 H) 3,83 - 4,00 (m, 1 H) 6,51 - 6,62 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 7,72 - 7,87 (m, 2 H) 8,25 - 8,32 (m, 1 H) 9,55 - 9,68 (m, 1 H) 10,86 - 10,95 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 487,3, R_t = 0,7 min.

Ejemplo 710: 3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

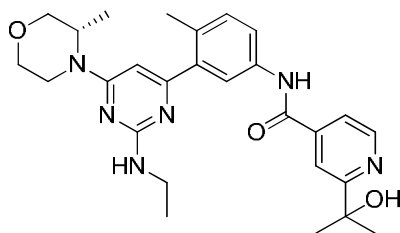
10 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,05 - 1,22 (m, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,39 - 3,44 (m, 4 H) 3,64 - 3,94 (m, 6 H) 6,54 - 6,69 (m, 1 H) 7,40 - 7,49 (m, 1 H) 7,54 - 7,69 (m, 2 H) 7,96 - 8,12 (m, 3 H) 8,19 - 8,25 (m, 1 H) 10,51 - 10,59 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 486,3, R_t = 0,85 min.

Ejemplo 711: (*R*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-(3-metilmorfolino) pirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

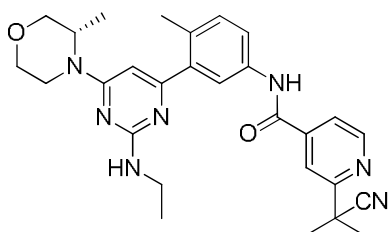
20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,16 (s, 3 H) 1,23 - 1,32 (m, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,46 - 3,55 (m, 8 H) 6,48 - 6,58 (m, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 1 H) 7,73 - 7,90 (m, 3 H) 7,95 - 8,02 (m, 1 H) 8,74 - 8,86 (m, 1 H) 10,69 - 10,77 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 500,3, R_t = 0,78 min.

Ejemplo 712: (*R*)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-(3-metilmorfolino) pirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida

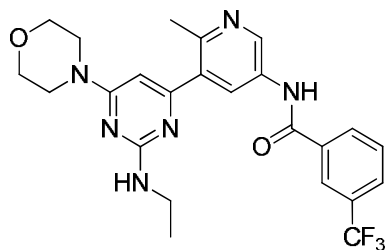
25 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,16 (s, 6 H) 1,46 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,54 - 3,78 (m, 2 H) 3,83 - 4,04 (m, 1 H) 6,51 - 6,60 (m, 1 H) 7,31 - 7,47 (m, 1 H) 7,59 - 7,70 (m, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 8,06 - 8,16 (m, 1 H) 8,60 - 8,73 (m, 1 H) 10,61 - 10,73 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 491,3, R_t = 0,62 min.

Ejemplo 713: *(S)-N-(3-(2-(etilamino)-6-(3-metilmorfolino) pirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida*

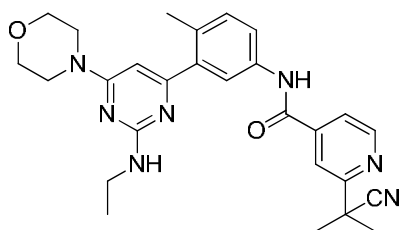
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,10 - 1,20 (m, 3 H) 1,23 - 1,31 (m, 3 H) 2,21 - 2,36 (m, 3 H) 3,55 - 4,40 (m, 8 H) 6,47 - 6,62 (m, 1 H) 7,35 - 7,44 (m, 1 H) 7,63 - 7,71 (m, 1 H) 7,75 - 7,81 (m, 1 H) 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 8,06 - 8,16 (m, 1 H) 8,62 - 8,72 (m, 1 H) 10,60 - 10,74 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 491,3, Rt = 0,62 min.

Ejemplo 714: *(S)-2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-(etilamino)-6-(3-metilmorfolino) pirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida*

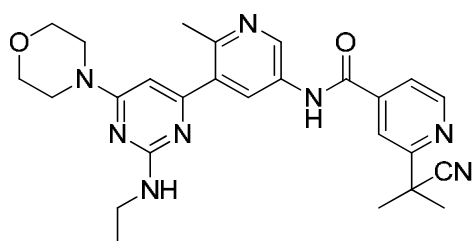
10 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,10 - 1,19 (m, 3 H) 1,21 - 1,32 (m, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,23 - 2,34 (m, 3 H) 3,45 - 3,49 (m, 7 H) 6,46 - 6,61 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 7,75 - 7,91 (m, 3 H) 7,95 - 8,03 (m, 1 H) 8,75 - 8,86 (m, 1 H) 10,69 - 10,75 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 500,3, Rt = 0,79 min.

Ejemplo 716: *N-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida*

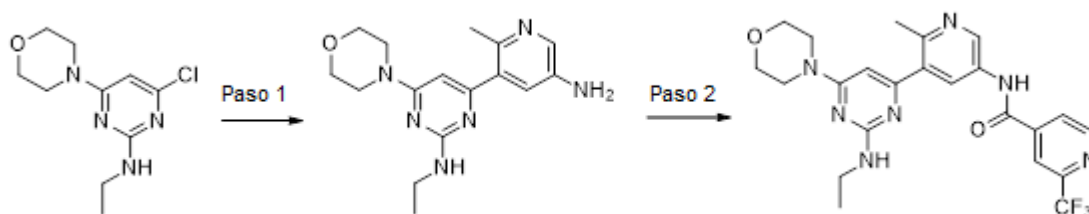
20 A una disolución de 4-cloro-*N*-etil-6-morfolinopirimidin-2-amina (1,0 equiv.) en DME se añadió *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (Intermedio B, 1,3 equiv.), seguida de aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,10 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.). La reacción se calentó en el microondas durante 10 min a 120 °C. El LC/MS mostró que la reacción había finalizado. La fase orgánica se concentró a sequedad, se disolvió en DMSO, se filtró a través de un filtro de HPLC y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa automatizada. Las fracciones puras se liofilizaron para producir *N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 43%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,06 - 1,24 (m, 3 H) 3,29 - 3,47 (m, 2 H) 3,64 - 3,76 (m, 11 H) 6,62 - 6,75 (m, 1 H) 7,63 - 7,86 (m, 1 H) 7,96 - 8,04 (m, 1 H) 8,23 - 8,40 (m, 3 H) 8,85 - 8,98 (m, 1 H) 10,78 - 10,91 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 487,1, Rt = 0,73 min.

Ejemplo 717: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

5 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,01 - 1,24 (m, 3 H) 1,75 (s, 5 H) 2,29 (s, 3 H) 3,27 - 3,45 (m, 2 H) 3,64 - 4,07 (m, 9 H) 6,45 - 6,58 (m, 1 H) 7,28 - 7,47 (m, 1 H) 7,70 - 7,93 (m, 3 H) 7,93 - 8,11 (m, 1 H) 8,74 - 8,84 (m, 1 H) 10,65 - 10,81 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 486,3, Rt = 0,7 min.

Ejemplo 718: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

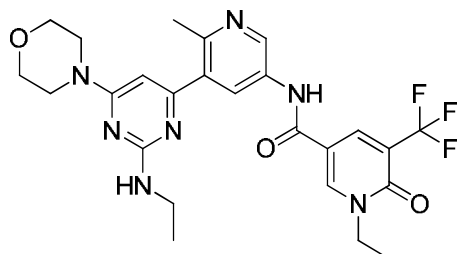
10 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,01 - 1,16 (m, 3 H) 1,75 (s, 7 H) 2,51 (s a., 3 H) 3,50 - 3,69 (m, 9 H) 6,08 - 6,20 (m, 1 H) 7,82 - 7,91 (m, 1H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,07 - 8,18 (m, 1 H) 8,74 - 8,88 (m, 2 H) 10,64 - 10,79 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 487,2, Rt = 0,65 min.

Ejemplo 719: -Síntesis de N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

20 **Paso 1:** A una disolución de 4-cloro-N-etil-6-morfolinopirimidin-2-amina (1,0 equiv.) en DME (0,1 M) se añadió 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,1equiv.), aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,05 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.), y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 100 °C durante 2h. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir 4-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)-N-etil-6-morfolinopirimidin-2-amina como el producto deseado con un rendimiento del 79%. LCMS (m/z) (M+H) = 315,1, Rt = 0,4 min.

25 **Paso 2:** A una disolución de ácido 2-(trifluorometil)isonicotínico (1, equiv.) en DMF (0,04 M) se añadieron EDC (1eq) y HOAT (1eq) seguido de 4-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)-N-etil-6-morfolinopirimidin-2-amina (1,0 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica separada se secó sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El bruto concentrado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un filtro de HPLC y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa automatizada. Las fracciones puras se liofilizaron para producir N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida.

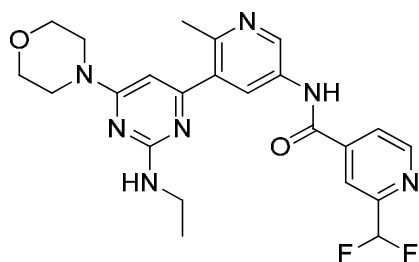
30 1H RMN (400 MHz, <demos>) δ ppm 1,18 (t, J=7,24 Hz, 1 H) 2,50 (s a., 12 H) 3,29 - 3,55 (m, 1 H) 3,71 (s a., 10 H) 3,78 (s a., 13 H) 6,68 (s a., 1 H) 8,22 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,30 (s a., 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,93 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 11,07 (s, 1 H) LCMS (m/z) (M+H) = 488,8, Rt = 0,62 min.

Ejemplo 720: 1-etil-N-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 - 1,43 (m, 13 H) 3,28 - 3,51 (m, 3 H) 4,07 (s, 5 H) 6,54 - 6,73 (m, 1 H) 8,02 - 8,29 (m, 2 H) 8,47 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,68 - 8,94 (m, 3 H) 10,46 - 10,63 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 532,3, R_t = 0,61 min.

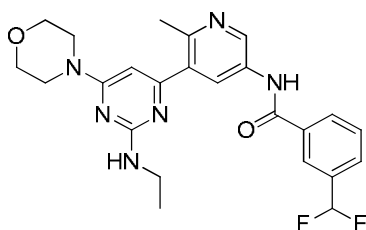
Ejemplo 721: 2-(difluorometil)-N-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

10

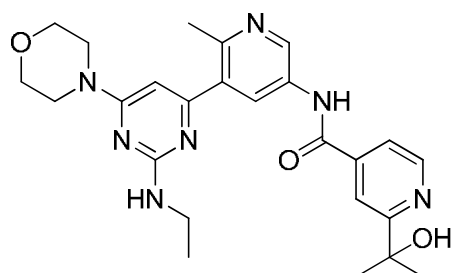


15 ^1H RMN (400 MHz, $<dmso>$) δ ppm 1,18 (t, $J=7,04$ Hz, 5 H) 3,71 (s a., 8 H) 6,42 - 6,46 (m, 1 H) 6,65 - 7,28 (m, 3 H) 8,06 - 8,07 (m, 1 H) 8,08 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,93 - 8,97 (m, 3 H) 11,04 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 470,4, R_t = 0,46 min.

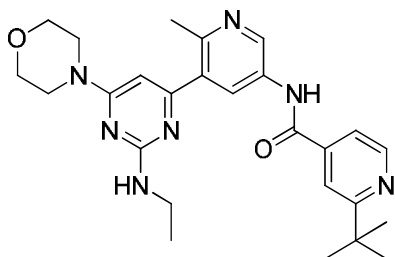
15

Ejemplo 722: 3-(difluorometil)-N-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)benzamida

20 ^1H RMN (400 MHz, $<dmso>$) δ ppm 1,18 (t, $J=7,04$ Hz, 1 H) 3,20 (s, 1 H) 3,42 (s a., 1 H) 3,71 (s a., 3 H) 3,88 (s a., 13 H) 4,14 (s a., 19 H) 6,69 (s, 3 H) 7,03 (s, 1 H) 7,17 (s, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,71 - 7,76 (m, 5 H) 7,84 (d, $J=7,83$ Hz, 4 H) 8,14 - 8,21 (m, 8 H) 8,33 (d, $J=1,57$ Hz, 3 H) 8,94 (d, $J=2,35$ Hz, 3 H) 10,80 (s, 3 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 469,3, R_t = 0,62 min.

Ejemplo 723: *N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida

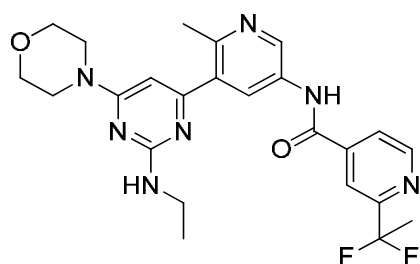
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,18 (t, $J=7,04$ Hz, 1 H) 1,49 (s, 2 H) 2,54 (s, 1 H) 3,42 (s a., 2 H) 6,69 (s, 1 H) 7,73 (dd, $J=4,89, 1,37$ Hz, 1 H) 7,72 - 7,74 (m, 2 H) 7,72 - 7,74 (m, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 8,31 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,72 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,94 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,92 (s, 1 H), LCMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) = 478,8, R_t = 0,47 min.

Ejemplo 724: 2-(*tert*-butil)-*N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

10

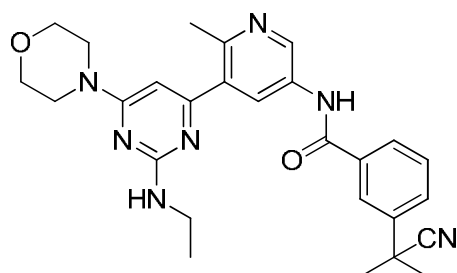
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,18 (t, $J=7,04$ Hz, 1 H) 1,38 (s, 3 H) 3,21 (d, $J=7,04$ Hz, 1 H) 3,35 (s, 1 H) 3,52 (s a., 1 H) 3,59 - 3,64 (m, 1 H) 3,71 (s a., 2 H) 6,69 (s, 4 H) 7,69 - 7,73 (m, 5 H) 7,69 - 7,74 (m, 5 H) 7,89 (s, 6 H) 8,29 (d, $J=1,96$ Hz, 5 H) 8,75 (d, $J=4,70$ Hz, 6 H) 8,94 (d, $J=2,35$ Hz, 5 H) 10,87 (s, 5 H), LCMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) = 476,4, R_t = 0,55 min.

15

Ejemplo 725: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

20

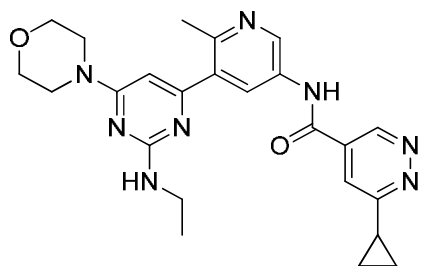
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,18 (t, $J=7,04$ Hz, 1 H) 2,06 (t, $J=19,17$ Hz, 1 H) 2,34 - 2,69 (m, 3 H) 2,48 - 2,50 (m, 11 H) 2,53 - 2,54 (m, 1H) 3,42 (s a., 3 H) 6,68 (s, 2 H) 8,05 (d, $J=4,70$ Hz, 2 H) 8,18 - 8,35 (m, 4 H) 8,89 - 8,97 (m, 4 H) 11,04 (s, 2 H), LCMS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$) = 488,8, R_t = 0,62 min.

Ejemplo 726: 3-(2-cianopropan-2-il)-N-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)benzamida

5 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,18 (t, J=7,24 Hz, 1 H) 1,76 (s, 12 H) 3,42 (s a., 1 H) 6,68 (s a., 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 1 H) 7,80 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,94 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,71 (s, 2 H), LCMS (m/z) (M+H) = 486,5, Rt = 0,65 min.

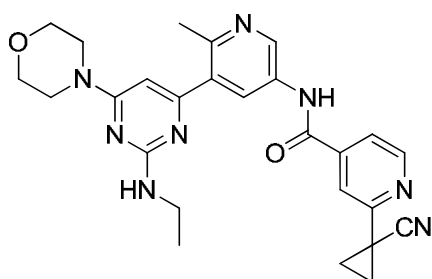
Ejemplo 727: 6-ciclopropil-N-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)piridazin-4-carboxamida

10

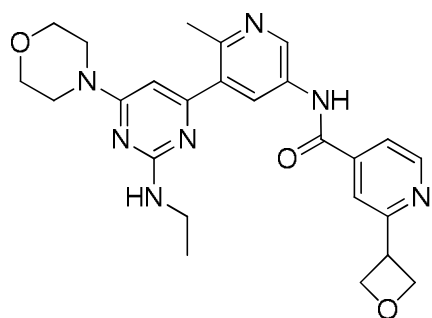


1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,02 - 1,19 (m, 7 H) 2,27 - 2,37 (m, 1 H) 3,32 - 3,39 (m, 1 H) 3,67 - 3,74 (m, 6 H) 6,52 - 6,66 (m, 1 H) 7,80 - 7,94 (m, 1 H) 8,15 - 8,26 (m, 1 H) 8,79 - 8,88 (m, 1 H) 9,30 - 9,41 (m, 1 H) 10,92 - 11,01 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 461,2, Rt = 0,56 min.

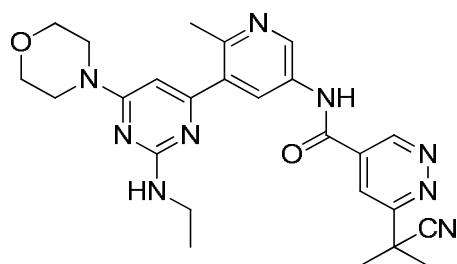
15

Ejemplo 728: 2-(1-cianociclopropil)-N-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

20 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,03 - 1,14 (m, 3 H) 1,51 - 1,59 (m, 3 H) 1,70 - 1,78 (m, 2 H) 1,80 - 1,94 (m, 2 H) 3,51 - 3,57 (m, 3 H) 3,60 - 3,70 (m, 3 H) 6,07 - 6,22 (m, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 7,92 - 7,96 (m, 1 H) 8,07 - 8,14 (m, 1 H) 8,63 - 8,72 (m, 1 H) 8,79 - 8,85 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 485,3, Rt = 0,65 min.

Ejemplo 729: *N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(oxetan-3-il)isonicotinamida

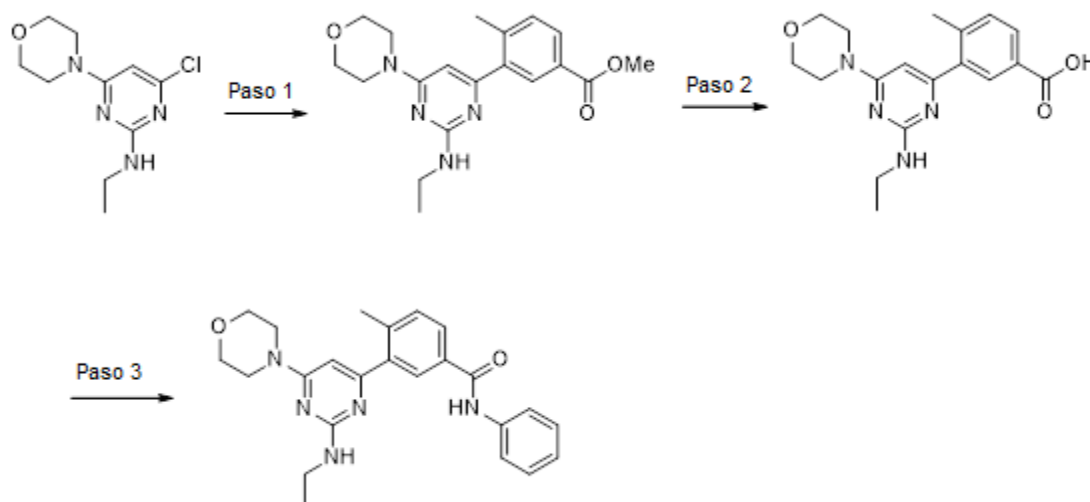
5
 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,02 - 1,21 (m, 3 H) 3,34 - 3,44 (m, 2 H) 3,79 - 3,94 (m, 8 H) 4,41 - 4,60 (m, 1 H) 4,76 - 4,88 (m, 2 H) 4,88 - 4,94 (m, 1 H) 6,57 - 6,71 (m, 1 H) 7,68 - 7,88 (m, 2 H) 8,21 - 8,35 (m, 1 H) 8,76 - 8,99 (m, 2 H) 10,76 - 10,92 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 476,2, Rt = 0,51 min.

Ejemplo 730: 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)piridazin-4-carboxamida

10
 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,10 - 1,21 (m, 3 H) 1,85 (s, 6 H) 3,39 - 3,40 (m, 9 H) 3,69 (s a., 4 H) 8,20 - 8,43 (m, 2 H) 8,84 - 8,93 (m, 1 H) 9,60 - 9,70 (m, 1 H) 11,04 - 11,16 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 488,2, Rt = 0,59 min.

Ejemplo 731: -Síntesis de 3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metil-*N*-fenilbenzamida

15



20

Paso 1: A una disolución de 4-cloro-*N*-etil-6-morfolinopirimidin-2-amina (1,0 equiv.) en DME (0,6 M) se añadió 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (1, equiv.), aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.), y la reacción se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante 4 horas. En este momento, la reacción había finalizado. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos. Las fracciones puras

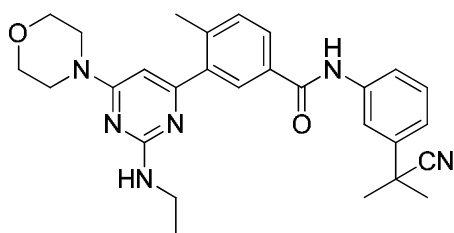
se concentraron al vacío para producir 3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilbenzoato de metilo como el producto deseado con un rendimiento del 75%. LCMS (m/z) (M+H) = 357,1, Rt = 0,65 min.

Paso 2: A una disolución de 3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilbenzoato de metilo (1, equiv.) en THF (0,15 M) se añadió disolución 2M de hidróxido de litio y la mezcla se agitó a TA durante 16h. Seguía habiendo un 40% de material de partida presente cuando se comprobó por LC/MS. La mezcla de reacción se calentó 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N hasta pH=2 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar ácido 3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilbenzoico con un rendimiento del 65%. LCMS (m/z) (M+H) = 343,4, Rt = 0,56 min.

Paso 3: A una disolución de ácido 3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilbenzoico (1, equiv.) en DMF (0,01 M) se añadieron EDC (1eq) y HOBT (1eq) seguido de anilina (1,0 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la capa orgánica separada se secó sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El bruto concentrado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un filtro de HPLC y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa automatizada. Las fracciones puras se liofilizaron para producir 3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metil-N-fenilbenzamida.

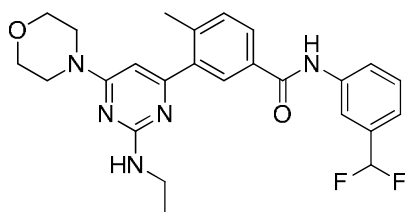
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,94 - 1,35 (m, 3 H) 2,38 - 2,41 (m, 3 H) 3,31 - 3,47 (m, 3 H) 3,62 - 3,81 (m, 10 H) 6,54 - 6,68 (m, 1 H) 6,96 - 7,18 (m, 1 H) 7,27 - 7,43 (m, 2 H) 7,49 - 7,59 (m, 1 H) 7,69 - 7,82 (m, 2 H) 7,98 - 8,16 (m, 2 H) 10,20 - 10,31 (m, 1 H) LCMS (m/z) (M+H) = 418,3, Rt = 0,7 min.

Ejemplo 732: *N*-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilbenzamida



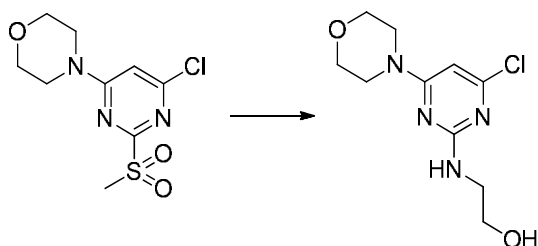
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,02 - 1,22 (m, 3 H) 1,68 (s, 6 H) 2,34 - 2,42 (m, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 3 H) 3,67 - 3,78 (m, 5 H) 3,84 - 4,02 (m, 1 H) 6,59 - 6,69 (m, 1 H) 7,18 - 7,30 (m, 1 H) 7,33 - 7,46 (m, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 1 H) 7,79 - 7,87 (m, 1 H) 7,91 - 7,98 (m, 1 H) 8,00 - 8,15 (m, 2H) 10,33 - 10,44 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 485,4, Rt = 0,78 min.

Ejemplo 733: *N*-(3-(difluorometil)fenil)-3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilbenzamida



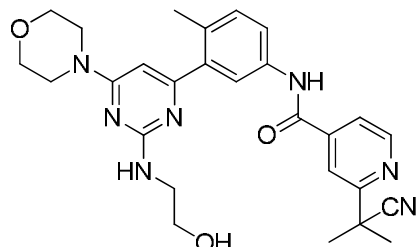
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,16 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,38 - 3,44 (m, 2 H) 3,69 (s a., 6 H) 3,85 - 4,02 (m, 2 H) 6,56 - 6,70 (m, 1 H) 6,86 - 6,93 (m, 1 H) 7,00 - 7,06 (m, 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 1 H) 7,42 - 7,63 (m, 2 H) 7,83 - 7,97 (m, 1 H) 8,01 - 8,11 (m, 3 H) 10,41 - 10,50 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 468,3, Rt = 0,76 min.

Síntesis de 2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il) amino)etanol



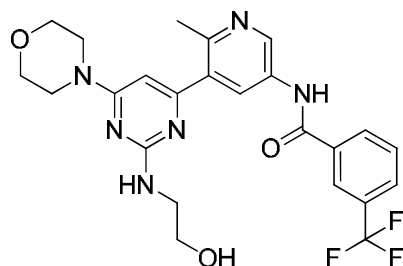
A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en 1:1 de THF: DMF (0,17M) se añadieron etanolamina (2,0 equiv.) y DIEA (2eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir 2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)etanol con un rendimiento del 87%. LCMS (m/z) (M+H) = 259,1/261, Rt = 0,39 min.

Ejemplo 734: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



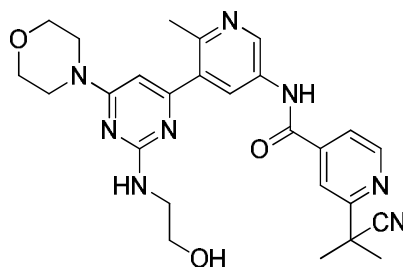
1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,73 (s, 6 H) 2,38 (s, 3 H) 3,40 (s a., 2 H) 3,46 - 3,54 (m, 2 H) 3,56 - 3,65 (m, 4 H) 3,67 - 3,78 (m, 4 H) 6,61- 6,69 (m, 1 H) 7,22 - 7,35 (m, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 2 H) 7,57 - 7,67 (m, 1 H) 7,67 - 7,75 (m, 1 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 8,73 - 8,83 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 502,4, Rt = 0,64 min.

Ejemplo 735: N-(5-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



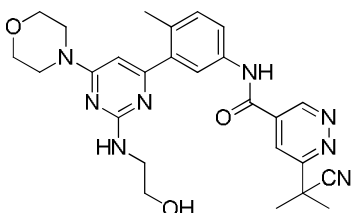
1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,45 - 2,46 (m, 3 H) 3,37 - 3,47 (m, 2 H) 3,49 - 3,54 (m, 2 H) 3,58 - 3,69 (m, 8 H) 6,58 - 6,67 (m, 1 H) 7,69 - 7,83 (m, 1 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 8,17 - 8,33 (m, 3 H) 8,83 - 8,93 (m, 1 H) 10,71 - 10,85 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 503,3, Rt = 0,65 min.

Ejemplo 736: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(5-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,76 (s, 6 H) 3,56 (d, J=5,09 Hz, 8 H) 6,63 - 6,74 (m, 1 H) 7,79 - 7,92 (m, 1 H) 7,97 - 8,08 (m, 1 H) 8,22 - 8,41(m, 1 H) 8,83 - 8,99 (m, 2 H) 10,88 - 11,01 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 503,3, Rt = 0,55 min.

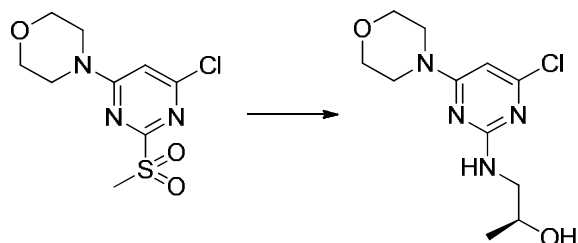
Ejemplo 737: 6-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida



30

LCMS (m/z) (M+H) = 503,2, Rt = 0,61 min.

Síntesis de (S)-1-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-2-ol

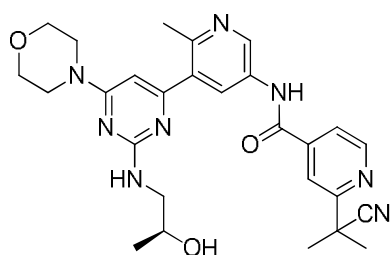


5

A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en DMF (0,18 M) se añadieron (S)-1-aminopropan-2-ol (2,0 equiv.) y DIEA (2eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir (S)-1-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-2-ol I con un rendimiento cuantitativo. LCMS (m/z) (M+H) = 273/274,9, Rt = 0,44 min.

10

Ejemplo 738: (S)-2-(2-cianopropan-2-il)-N-(5-(2-((2-hidroxiopropil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

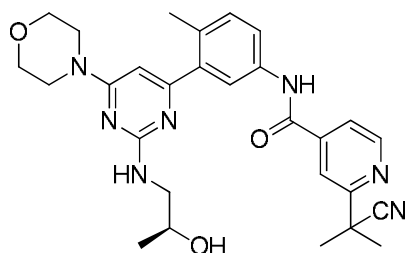


15

^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,00 - 1,11 (m, 3 H) 1,71 (s, 7 H) 2,45 - 2,49 (m, 3 H) 3,15 - 3,25 (m, 1 H) 3,30 - 3,43 (m, 1 H) 3,60 - 3,68 (m, 5 H) 3,74 - 3,84 (m, 4 H) 6,58 - 6,67 (m, 1 H) 7,53 - 7,63 (m, 1 H) 7,79 - 7,87 (m, 1 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,19 - 8,28 (m, 1 H) 8,74 - 8,81 (m, 1H) 8,84 - 8,89 (m, 1 H) 10,88 - 10,99 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 517,3, Rt = 0,58 min.

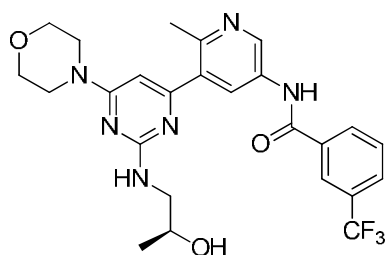
20

Ejemplo 739: (S)-2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-((2-hidroxiopropil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

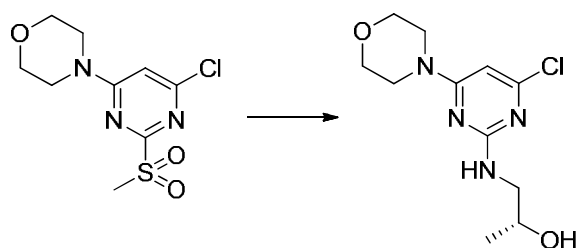


25

^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 0,99 - 1,11 (m, 3 H) 1,70 (s, 6 H) 2,22 - 2,31 (m, 3 H) 3,13 - 3,25 (m, 1 H) 3,57 - 3,93 (m, 10 H) 6,49 - 6,57(m, 1 H) 7,32 - 7,42 (m, 2 H) 7,69 - 7,88 (m, 3 H) 7,93 - 7,99 (m, 1 H) 8,73 - 8,80 (m, 1 H) 10,67 - 10,73 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 516,2, Rt = 0,68 min.

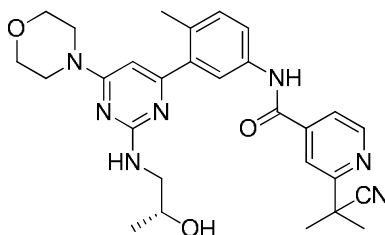
Ejemplo 740: (S)-N-(5-(2-((2-hidroxipropil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,04 - 1,15 (m, 3 H) 2,50 - 2,52 (m, 3 H) 3,19 - 3,30 (m, 1 H) 3,69 (s a., 6 H) 3,75 - 3,93 (m, 4 H) 6,65 - 6,71 (m, 1 H) 7,43 - 7,59 (m, 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 1 H) 7,95 - 8,06 (m, 1 H) 8,21 - 8,38 (m, 3 H) 8,89 - 8,95 (m, 1 H) 10,79 - 10,89 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 517,2, Rt = 0,67 min.

Síntesis de (R)-1-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-2-ol

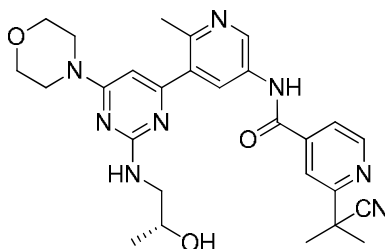
10 A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en DMF (0,18 M) se añadieron (R)-1-aminopropan-2-ol (2,0 equiv.) y DIEA (2eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir (R)-1-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-2-ol I con un rendimiento cuantitativo. LCMS (m/z) (M+H) = 273/274,9, Rt = 0,43 min.

15

Ejemplo 741: (R)-2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-((2-hidroxipropil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

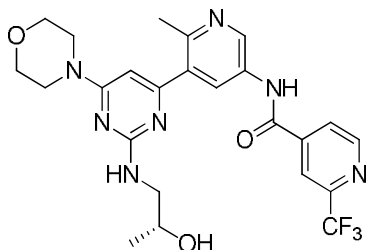
20 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,03 - 1,11 (m, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,26 - 2,35 (m, 3 H) 3,17 - 3,30 (m, 1 H) 3,35 - 3,47 (m, 1 H) 3,68 - 3,82 (m, 9 H) 6,55 - 6,65 (m, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 2 H) 7,73 - 7,93 (m, 3 H) 7,96 - 8,03 (m, 1 H) 8,75 - 8,86 (m, 1 H) 10,70 - 10,78 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 516,2, Rt = 0,68 min.

25 **Ejemplo 742:** (R)-2-(2-cianopropan-2-il)-N-(5-(2-((2-hidroxipropil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



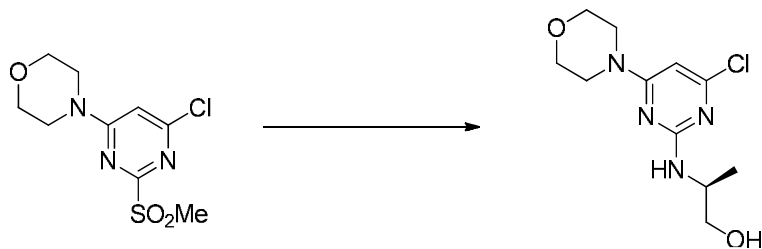
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,00 - 1,11 (m, 3 H) 1,71 (s, 6 H) 2,46 - 2,47 (m, 3 H) 3,13 - 3,25 (m, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 9 H) 6,56 - 6,69 (m, 1 H) 7,76 - 7,89 (m, 1 H) 7,94 - 8,02 (m, 1 H) 8,19 - 8,30 (m, 1 H) 8,76 - 8,90 (m, 2 H) 10,82 - 10,94 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,2, Rt = 0,57 min.

5 **Ejemplo 743:** (R)-N-(5-(2-((2-hidroxiopropil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



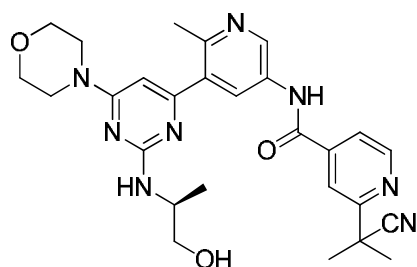
10 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,02 - 1,17 (m, 3 H) 2,50 - 2,51 (m, 3 H) 3,18 - 3,31 (m, 1 H) 3,65 - 3,86 (m, 9 H) 6,64 - 6,73 (m, 1 H) 7,76 - 7,86 (m, 1 H) 7,97 - 8,04 (m, 1 H) 8,23 - 8,36 (m, 3 H) 8,87 - 8,95 (m, 1 H) 10,80 - 10,88 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,2, Rt = 0,66 min.

Síntesis de (S)-2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-1-ol

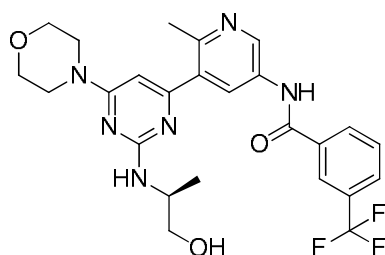


15 A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en DMF (0,18 M) se añadieron (S)-2-aminopropan-1-ol (2,0 equiv.) y DIEA (2eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Como seguía habiendo material de partida presente cuando se comprobó por LCMS, se añadió más (S)-2-aminopropan-1-ol (4,0 equiv.) y DIEA (4eq), y la mezcla se agitó durante 5h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 100% de acetato de etilo en heptanos para producir para producir (S)-2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-1-ol con un rendimiento del 88%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 273/274,8, Rt = 0,48 min.

25 **Ejemplo 744:** (S)-2-(2-cianopropan-2-il)-N-(5-(2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



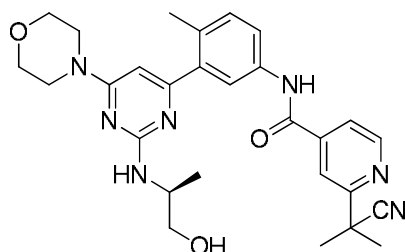
30 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,09 - 1,29 (m, 3 H) 1,76 (s, 6 H) 2,51 (s, 3 H) 3,70 (s a., 12 H) 6,64 - 6,74 (m, 1 H) 7,84 - 7,92 (m, 1 H) 8,02(s, 1 H) 8,26 - 8,36 (m, 1 H) 8,79 - 8,93 (m, 2 H) 10,89 - 11,00 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,2, Rt = 0,6 min.

Ejemplo 745: (S)-N-(5-(2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

5 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,04 - 1,18 (m, 3 H) 2,45 - 2,48 (m, 3 H) 3,28 - 3,53 (m, 10 H) 3,99 - 4,05 (m, 1 H) 6,56 - 6,68 (m, 1 H) 7,32 - 7,44 (m, 1 H) 7,68 - 7,84 (m, 1 H) 7,93 - 8,01 (m, 1 H) 8,18 - 8,35 (m, 3 H) 8,81 - 8,91 (m, 1 H) 10,74 - 10,83 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 517,2, Rt = 0,7 min.

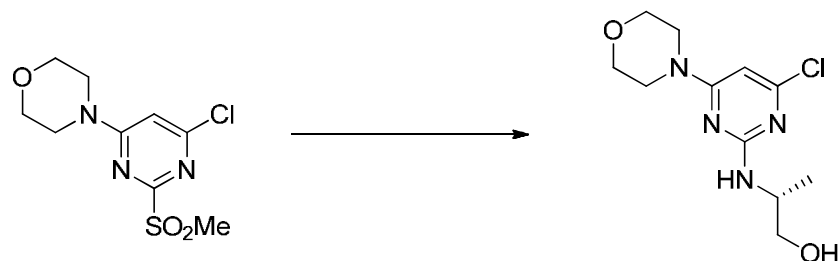
Ejemplo 746: (S)-2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

10



15 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,08 - 1,26 (m, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,61 - 3,82 (m, 6 H) 3,82 - 4,22 (m, 3 H) 6,47 - 6,68 (m, 1 H) 7,26 - 7,49 (m, 1 H) 7,70 - 8,10 (m, 4 H) 8,76 - 8,86 (m, 1 H) 10,68 - 10,77 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 516,3, Rt = 0,72 min.

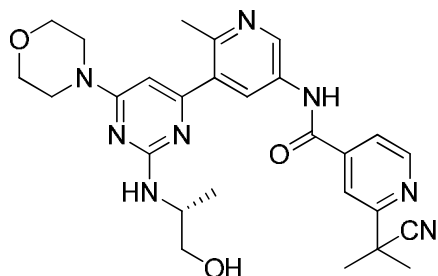
15

Síntesis de (R)-2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-1-ol

20 A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en DMF (0,18 M) se añadieron (R)-2-aminopropan-1-ol (2,0 equiv.) y DIEA (2eq), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h. Como la reacción no había finalizado según el LCMS, se añadieron (R)-2-aminopropan-1-ol (4,0 equiv.) y DIEA (4eq), y la agitada la mezcla durante 5h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 100% de acetato de etilo en heptanos para producir para producir (R)-2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-1-ol con un rendimiento del 92%. LCMS (m/z) (M+H) = 273/274,8, Rt = 0,48 min.

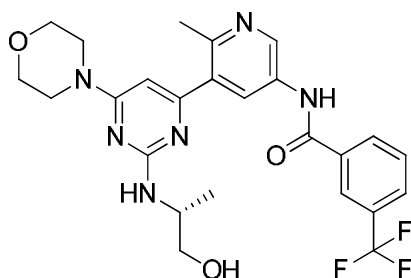
25

Ejemplo 747: (R)-2-(2-cianopropan-2-il)-N-(5-(2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



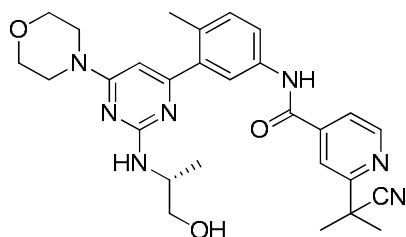
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,11 - 1,27 (m, 3 H) 1,76 (s, 6 H) 2,51 - 2,52 (m, 2 H) 3,70 (s a., 8 H) 6,60 - 6,75 (m, 1 H) 7,81 - 7,92 (m, 1 H) 7,97 - 8,07 (m, 1 H) 8,22 - 8,35 (m, 1 H) 8,78 - 8,95 (m, 2 H) 10,88 - 10,99 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 517,3, R_t = 0,64 min.

10 **Ejemplo 748:** (R)-N-(5-(2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



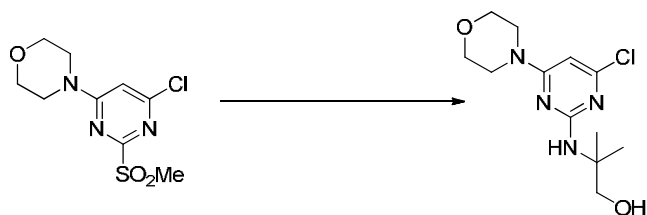
15 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,09 - 1,28 (m, 3 H) 2,50 - 2,55 (m, 3 H) 3,42 - 3,48 (m, 2 H) 3,69 (d, $J=4,30$ Hz, 8 H) 4,01 - 4,16 (m, 1 H) 6,62 - 6,75 (m, 1 H) 7,41 - 7,58 (m, 1 H) 7,77 - 7,87 (m, 1 H) 7,92 - 8,05 (m, 1 H) 8,23 - 8,37 (m, 3 H) 8,86 - 8,98 (m, 1 H) 10,78 - 10,89 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 517,2, R_t = 0,7 min.

Ejemplo 749: (R)-2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



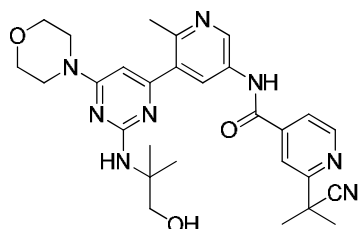
20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,09 - 1,24 (m, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,44 - 3,51 (m, 3 H) 3,61 - 3,78 (m, 5 H) 3,82 - 4,24 (m, 2 H) 6,53 - 6,65 (m, 1 H) 7,35 - 7,45 (m, 1 H) 7,64 - 7,93 (m, 3 H) 7,97 - 8,05 (m, 1 H) 8,72 - 8,87 (m, 1 H) 10,67 - 10,76 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 516,3, R_t = 0,7 min.

Síntesis de 2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)-2-metilpropan-1-ol



5 A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en DMF (0,18 M) se añadieron 2-amino-2-metilpropan-1-ol (2,0 equiv.) y DIEA (2eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 100% de acetato de etilo en heptanos para producir para producir (*R*)-2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-1-ol. LCMS (*m/z*) (M+H) = 287,1, Rt = 0,5 min.

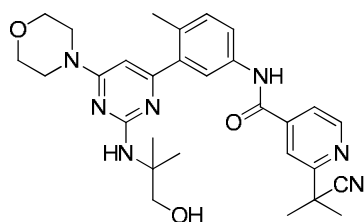
10

Ejemplo 750: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

15 ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,36 (s, 5 H) 1,76 (s, 6 H) 2,53 (s, 3 H) 3,43 - 3,52 (m, 2 H) 3,66 - 3,79 (m, 9 H) 6,65 - 6,75 (m, 1 H) 7,12 - 7,23 (m, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, 1 H) 7,98 - 8,04 (m, 1 H) 8,29 - 8,37 (m, 1 H) 8,80 - 8,94 (m, 2 H) 10,93 - 11,01 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 531,2, Rt = 0,62 min.

Ejemplo 751: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

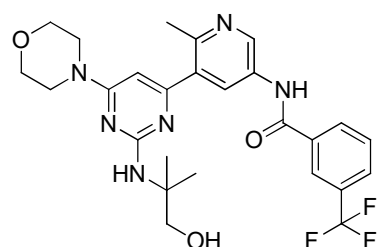
20



LCMS (*m/z*) (M+H) = 530,4, Rt = 0,74 min.

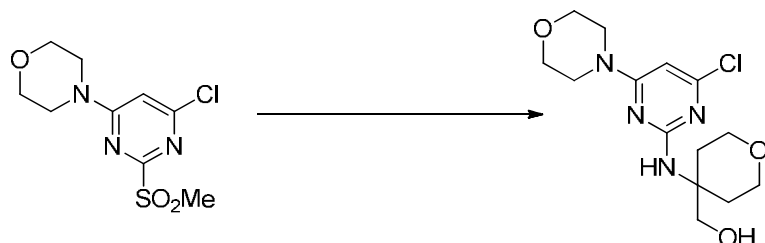
Ejemplo 752: *N*-(5-(2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

25



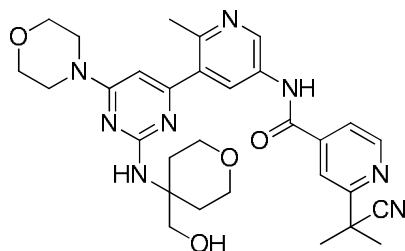
^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,37 (s, 6 H) 2,53 (s, 3 H) 3,66 - 3,95 (m, 8 H) 6,64 - 6,76 (m, 1 H) 7,02 - 7,15 (m, 1 H) 7,75 - 7,88 (m, 1 H) 7,95 - 8,06 (m, 1 H) 8,22 - 8,44 (m, 3 H) 8,84 - 8,94 (m, 1 H) 10,73 - 10,89 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 531,3, R_t = 0,7 min.

5 **Ejemplo 753:** 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(5-(2-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



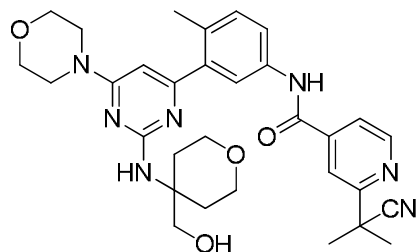
10 **Síntesis de** 4-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en DMF (0,18 M) se añadieron 2-amino-2-metilpropan-1-ol (2,0 equiv.) y DIEA (2eq), y la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 48h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 100% de acetato de etilo en heptanos para producir 4-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol. LCMS (m/z) ($M+H$) = 329, R_t = 0,47 min.



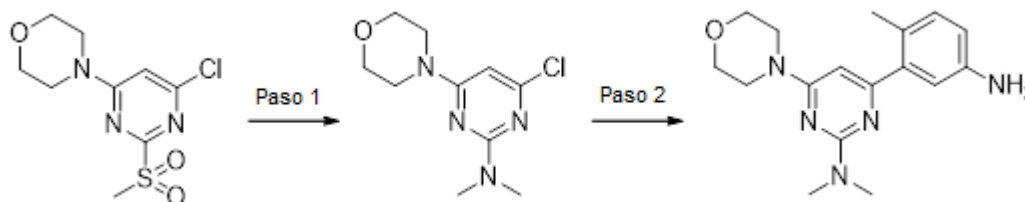
1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,57 - 1,68 (m, 2 H) 1,71 (s, 6 H) 1,96 - 2,13 (m, 2 H) 2,47 - 2,56 (m, 3 H) 3,67 - 3,86 (m, 8 H) 6,63 - 6,72 (m, 1 H) 6,99 - 7,11 (m, 1 H) 7,78 - 7,87 (m, 1 H) 7,94 - 8,02 (m, 1 H) 8,25 - 8,37 (m, 1 H) 8,75 - 8,89 (m, 2 H) 10,86 - 10,95 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 573,4.3, R_t = 0,58 min.

25 **Ejemplo 754:** 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



LCMS (m/z) ($M+H$) = 572,3, R_t = 0,68 min.

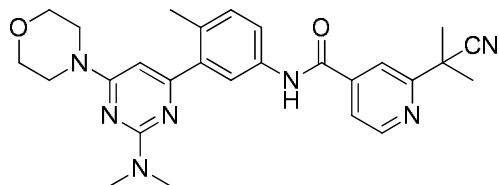
Síntesis de 4-(5-amino-2-metilfenil)-*N,N*-dimetil-6-morfolinopirimidin-2-amina



Paso 1: A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (0,18 M) se añadió disolución de dimetilamina en etanol (2,0 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 30 min, momento en el que se observaron dos productos con el deseado como el producto mayoritario. La reacción se concentró a sequedad al vacío y el bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos para producir 4-cloro-*N,N*-dimetil-6-morfolinopirimidin-2-amina como un sólido blanco con un rendimiento del 57%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 243,2, Rt = 0,60 min.

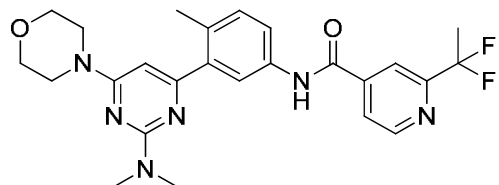
Paso 2: A una disolución de 4-cloro-*N,N*-dimetil-6-morfolinopirimidin-2-amina (1,0 equiv.) en DME (0,14 M) se añadieron 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,3, equiv.), aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.), y la reacción se calentó hasta 120 °C durante 35 min en el microondas. El LC/MS mostró que la reacción no había finalizado, se dejó calentar en el baño de aceite a 100 °C durante 3 horas. En este momento, la reacción había finalizado. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos. Las fracciones puras se concentraron al vacío para producir 4-(5-amino-2-metilfenil)-*N,N*-dimetil-6-morfolinopirimidin-2-amina como el producto deseado con un rendimiento del 76%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 314, Rt = 0,41 min.

Ejemplo 755: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

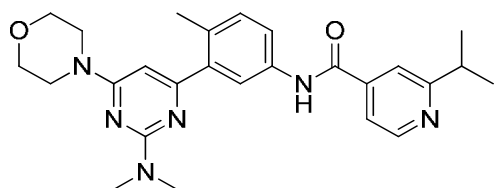


¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,37 (s, 3 H) 3,25 (s, 6 H) 3,78 (s a., 5 H) 4,03 (s a., 1 H) 6,52 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,61 Hz, 1H) 7,65 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,81 (dd, *J*=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,95 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,77 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 486,2, Rt = 0,73 min.

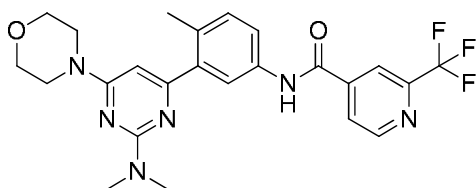
Ejemplo 756: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



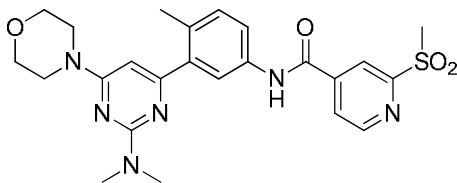
¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,03 (t, *J*=18,59 Hz, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 3,25 (s, 6 H) 3,78 (s a., 5 H) 6,52 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,66 (dd, *J*=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=2,35 Hz, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,82 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2, Rt = 0,76 min.

Ejemplo 757: *N*-(3-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,11 (t, $J=7,24$ Hz, 1 H) 1,22 (d, $J=7,04$ Hz, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,84 - 3,25 (m, 7 H) 3,63 (s a., 3 H) 7,31 (s a., 1 H) 7,55 - 8,04 (m, 3 H) 8,63 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 461,1, Rt = 0,54 min.

Ejemplo 758: *N*-(3-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

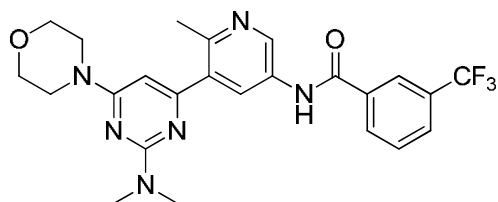
10 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,25 (s, 6 H) 3,78 (s a., 5 H) 6,52 (s, 1 H) 7,42 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,67 (dd, $J=8,41, 2,15$ Hz, 1H) 7,96 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,92 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 487,1, Rt = 0,76 min.

Ejemplo 759: *N*-(3-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

15

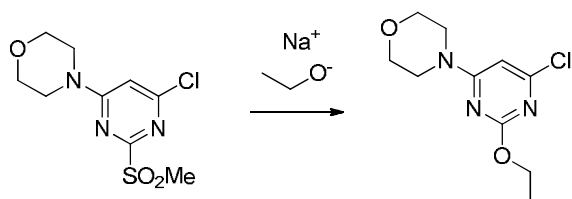
^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,25 (s, 7 H) 3,78 (s a., 7 H) 6,52 (s, 1 H) 7,42 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,68 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1H) 7,96 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,10 - 8,22 (m, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,94 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 497,1, Rt = 0,63 min.

20

Ejemplo 760: *N*-(5-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

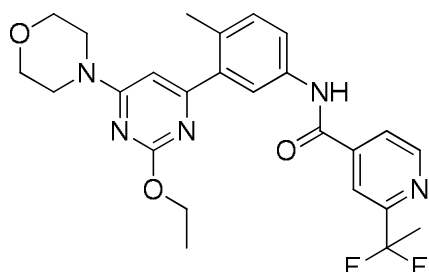
25 A una disolución de 4-cloro-*N,N*-dimetil-6-morfolinopirimidin-2-amina (1,0 equiv.) en DME se añadió *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (Intermedio B, 1,3 equiv.), seguida de aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,10 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.). La reacción se calentó en el microondas durante 10 min a 120 °C. El LC/MS mostró que la reacción había finalizado. La fase orgánica se concentró a sequedad, se disolvió en DMSO, se filtró a través de un filtro de HPLC y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa automatizada. Las fracciones puras se liofilizaron para producir *N*-(5-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como un sólido esponjoso con un rendimiento del 19%. ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,57 (s, 3 H) 3,26 (s, 6 H) 3,80 (d, $J=4,70$ Hz, 4 H) 6,61 (s, 1 H) 7,70 - 7,80 (m, 1 H) 7,94 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,24 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,46 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,84 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 487,2, Rt = 0,66 min.

30

Síntesis de 4-(6-cloro-2-etoxipirimidin-4-il)morfolina

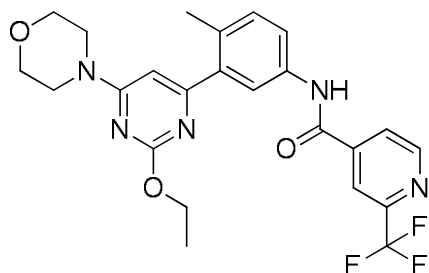
5 A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) se añadió etóxido de sodio al 21% en etanol (2equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 100% de acetato de etilo en heptanos a 4-(6-cloro-2-etoxipirimidin-4-il)morfolina con un rendimiento del 87%. LCMS (m/z) (M+H) = 244/245,9, Rt = 0,71 min.

10

Ejemplo 761: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(3-(2-etoxi-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

15

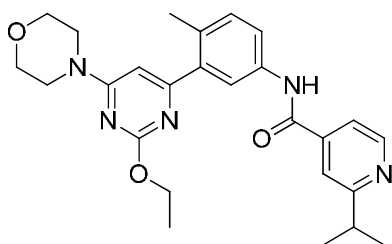
1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,27 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 1,99 (t, J=19,17 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,63 (s a., 8 H) 4,33 (d, J=4,30 Hz, 2 H) 6,54- 6,68 (m, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,64 - 7,82 (m, 2 H) 7,88 - 8,02 (m, 1 H) 8,08 - 8,19 (m, 1 H) 8,75 - 8,88 (m, 1 H) 10,55 - 10,73 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 484,2, Rt = 0,74 min.

Ejemplo 762: N-(3-(2-etoxi-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

20

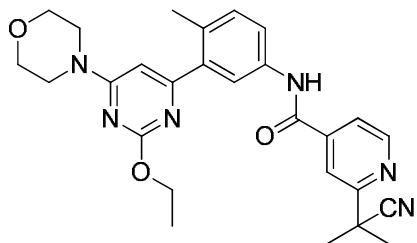
1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,27 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,63 (s a., 8 H) 4,32 (d, J=4,30 Hz, 2 H) 6,55 - 6,74 (m, 1 H) 7,19 -7,40 (m, 1 H) 7,66 - 7,83 (m, 2 H) 8,03 - 8,20 (m, 1 H) 8,25 - 8,38 (m, 1 H) 8,88 - 9,01 (m, 1 H) 10,58 - 10,81 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 488,2, Rt = 0,76 min.

25

Ejemplo 763: N-(3-(2-etoxi-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida

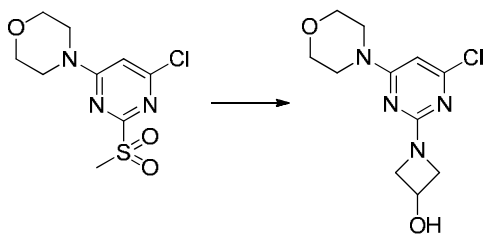
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,27 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 1,99 (t, J=19,17 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,63 (s a., 8 H) 4,33 (d, J=4,30 Hz, 2 H) 6,54- 6,68 (m, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,64 - 7,82 (m, 2 H) 7,88 - 8,02 (m, 1 H) 8,08 - 8,19 (m, 1 H) 8,75 - 8,88 (m, 1 H) 10,55 - 10,73 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, Rt = 0,74 min.

5 **Ejemplo 764:** 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-etoxi-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



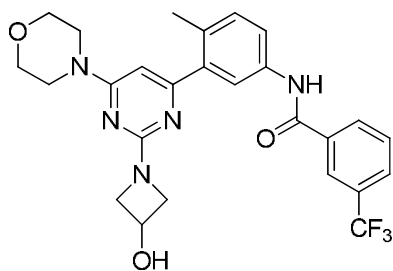
10 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,33 (s, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,69 (d, J=2,74 Hz, 9 H) 4,36 - 4,50 (m, 2 H) 6,63 - 6,78 (m, 1 H) 7,27- 7,39 (m, 1 H) 7,70 - 7,88 (m, 3 H) 7,95 - 8,05 (m, 1 H) 8,76 - 8,81 (m, 1 H) 10,59 - 10,71 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 487,2, Rt = 0,74 min.

Síntesis de 1-(4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)azetidín-3-ol

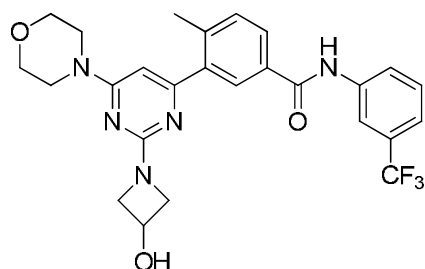


15 A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en THF (0,01 M) se añadieron azetidín-3-ol (2,0 equiv.) y DIEA (2eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción mostró que había presente un 50% de material de partida según el LC/MS. A la mezcla se añadieron 5ml de DMF y otra porción de azetidín-3-ol (2,0 equiv.) y DIEA (2eq), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir 1-(4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)azetidín-3-ol con un rendimiento cuantitativo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 271/273, Rt = 0,43 min.

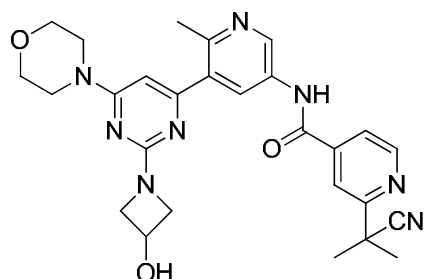
Ejemplo 765: N-(3-(2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida



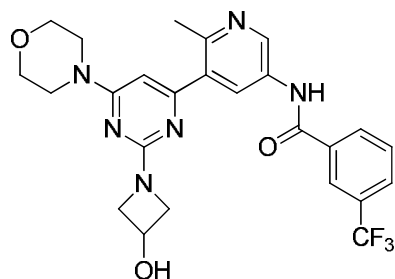
25 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 3,62 (s a., 6 H) 3,78 - 3,96 (m, 3 H) 4,25 - 4,39 (m, 1 H) 4,48 - 4,59 (m, 1 H) 6,44 - 6,69 (m, 1H) 7,28 - 7,42 (m, 1 H) 7,65 - 7,83 (m, 3 H) 7,88 - 7,98 (m, 1 H) 8,16 - 8,34 (m, 2 H) 10,45 - 10,61 (m, 1 H) 12,20 - 12,34 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 514,2, Rt = 0,79 min.

Ejemplo 766: 3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

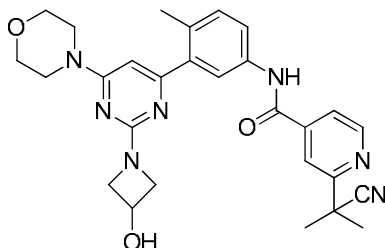
5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 - 2,37 (m, 3 H) 3,54 - 3,70 (m, 6 H) 3,75 - 3,95 (m, 3 H) 4,23 - 4,40 (m, 1 H) 4,44 - 4,58 (m, 1 H) 7,34 - 7,43 (m, 1 H) 7,47 - 7,62 (m, 2 H) 7,86 - 8,08 (m, 3 H) 8,14 - 8,21 (m, 1 H) 10,44 - 10,53 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 514,2, R_t = 0,81 min.

Ejemplo 767: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(5-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida

10 LCMS (m/z) ($M+H$) = 515,4, R_t = 0,56 min.

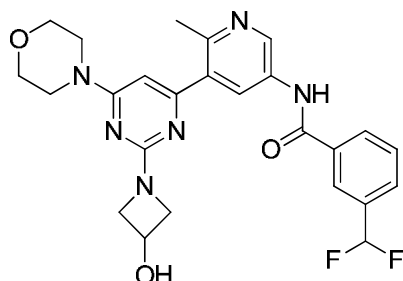
Ejemplo 768: N-(5-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

15 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 - 2,37 (m, 3 H) 3,54 - 3,70 (m, 6 H) 3,75 - 3,95 (m, 3 H) 4,23 - 4,40 (m, 1 H) 4,44 - 4,58 (m, 1 H) 7,34 - 7,43 (m, 1 H) 7,47 - 7,62 (m, 2 H) 7,86 - 8,08 (m, 3 H) 8,14 - 8,21 (m, 1 H) 10,44 - 10,53 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 515,3, R_t = 0,65 min.

Ejemplo 769: N-(5-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

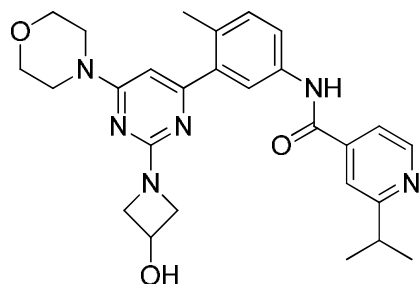
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,73 (s, 6 H) 2,38 (s, 3 H) 3,41 - 3,67 (m, 4 H) 3,71 - 4,09 (m, 3 H) 4,13 - 4,35 (m, 1 H) 4,42 - 4,59 (m, 1 H) 6,53 - 6,69 (m, 1 H) 7,34 - 7,52 (m, 2 H) 7,64 - 7,73 (m, 1 H) 7,84 - 7,90 (m, 1 H) 8,73 - 8,85 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 514,3, Rt = 0,65 min.

5 **Ejemplo 770:** 3-(difluorometil)-N-(5-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)benzamida



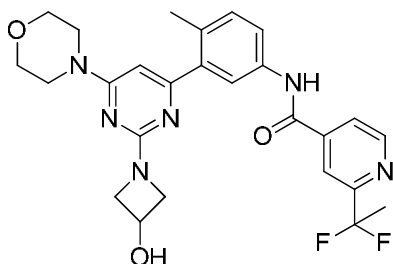
10 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 3,60 - 3,74 (m, 4 H) 3,84 - 3,99 (m, 2 H) 4,27 - 4,43 (m, 2 H) 4,49 - 4,69 (m, 1 H) 7,12 - 7,17 (m, 1 H) 7,63 - 7,79 (m, 1 H) 7,77 - 7,90 (m, 1 H) 8,09 - 8,20 (m, 2 H) 8,24 - 8,33 (m, 1 H) 8,88 - 8,95 (m, 1 H) 10,70 - 10,83 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 497,3, Rt = 0,57 min.

Ejemplo 771: N-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida

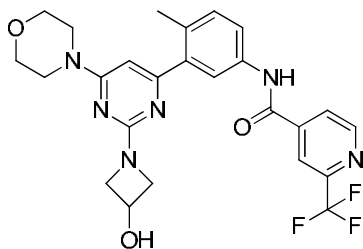


15 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,22 (d, J=7,04 Hz, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 2,97 - 3,14 (m, 1 H) 3,56 - 3,73 (m, 5 H) 3,78 - 3,91 (m, 3 H) 4,22 - 4,40 (m, 2 H) 4,45 - 4,58 (m, 1 H) 6,46 - 6,60 (m, 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 1 H) 7,60 - 7,63 (m, 1 H) 7,66 - 7,69 (m, 1 H) 7,70 - 7,86 (m, 2 H) 8,59 - 8,67 (m, 1 H) 10,49 - 10,58 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 489,2, Rt = 0,61 min.

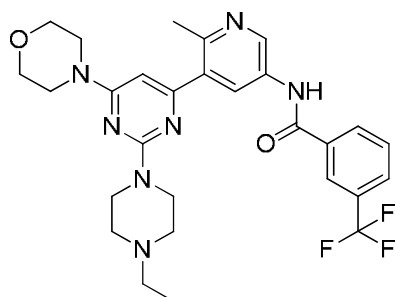
20 **Ejemplo 772:** 2-(1,1-difluoroetil)-N-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



25 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) TMδ ppm 2,04 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,65 - 3,70 (m, 6 H) 3,82 - 3,96 (m, 4 H) 4,30 - 4,43 (m, 2 H) 4,50 - 4,68 (m, 1 H) 6,50 - 6,60 (m, 1 H) 7,33 - 7,47 (m, 1 H) 7,77 - 7,92 (m, 2 H) 7,96 - 8,08 (m, 1 H) 8,14 - 8,22 (m, 1 H) 8,79 - 8,94 (m, 1 H) 10,70 - 10,84 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 511,2, Rt = 0,65 min.

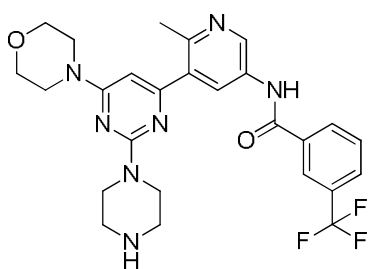
Ejemplo 773: *N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

5 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,56 - 3,77 (m, 6 H) 3,80 - 3,98 (m, 3 H) 4,31 - 4,43 (m, 2 H) 4,49 - 4,68 (m, 1 H) 6,52 - 6,69 (m, 1 H) 7,33 - 7,47 (m, 1 H) 7,76 - 7,91 (m, 2 H) 8,12 - 8,22 (m, 1 H) 8,32 - 8,40 (m, 1 H) 8,93 - 9,07 (m, 1 H) 10,72 - 10,92 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,3, Rt = 0,67 min.

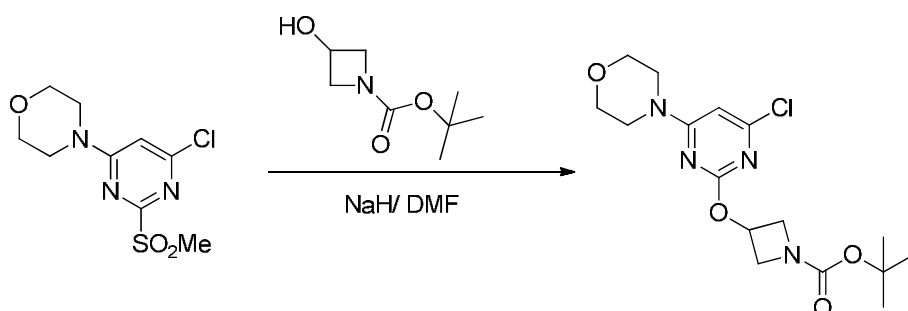
Ejemplo 774: *N*-(5-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

10 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,24 (t, J=7,24 Hz, 1 H) 2,38 - 2,67 (m, 6 H) 3,19 (d, J=11,74 Hz, 1 H) 3,54 (d, J=11,35 Hz, 1 H) 3,63 - 3,70 (m, 4 H) 3,77 (s a., 6 H) 4,74 (d, J=14,09 Hz, 1 H) 6,42 (s, 1 H) 7,80 - 7,85 (m, 2 H) 8,01 (d, J=7,43 Hz, 2 H) 8,27 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,28 (s a., 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,33 (s, 2 H) 8,91 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 556,3, Rt = 0,63 min.

15

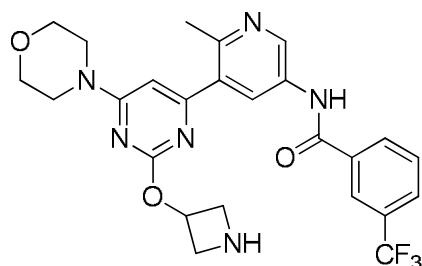
Ejemplo 775: *N*-(6-metil-5-(6-morfolino-2-(piperazin-1-il)pirimidin-4-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

20 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,55 (s, 1 H) 3,17 (s a., 1 H) 3,29 (s, 1 H) 3,66 (s a., 5 H) 3,92 (s a., 4 H) 6,40 (s, 1 H) 7,79 - 7,85 (m, 1 H) 8,01 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,33 (s, 2 H) 8,88 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 528,2, Rt = 0,61 min.

Síntesis de 3-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)oxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 A *N*-BOC-3-azetidínol (1,2eq) en DMF (0,36M) en un matraz secado a la llama se añadió hidruro sódico al 60% (1,2eq) seguido de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16h. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 100% de acetato de etilo en heptanos para producir 3-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)oxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo con un rendimiento del 84%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 371,2, Rt = 0,85 min.

10

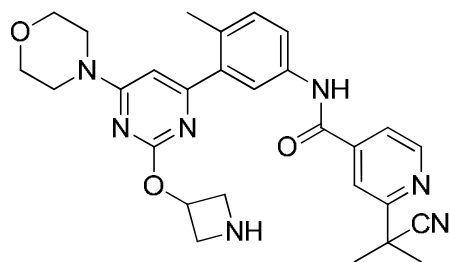
Ejemplo 776: *N*-(5-(2-(azetidín-3-iloxi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

15 A una disolución de 3-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)oxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) en DME se añadió *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (Intermedio B, 1,0 equiv.), seguida de aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,10 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,00 equiv.). La mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 20 min a 120 °C. El LC/MS mostró que la reacción había finalizado. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 100% de acetato de etilo en heptanos para producir 3-((4-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)piridin-3-il)-6-morfolinopirimidin-2-il)oxi)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo con un rendimiento del 60%. A esta se añadió TFA al 30% en DCM y se agitó durante 1h. El bruto concentrado se disolvió en DMSO, se filtró a través de un filtro de HPLC y se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa automatizada. Las fracciones puras se liofilizaron para dar *N*-(5-(2-(azetidín-3-iloxi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida.

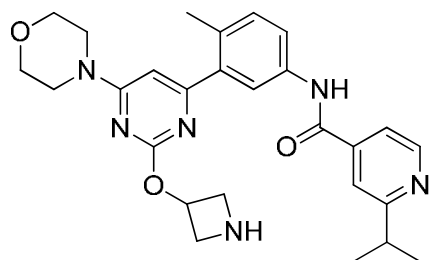
25

1H RMN (400 MHz, <demos>) δ ppm 3,29 - 3,51 (m, 2 H) 3,60 - 3,78 (m, 4 H) 3,82 - 4,10 (m, 5 H) 4,14 - 4,27 (m, 1 H) 4,32 - 4,43 (m, 1 H) 4,58 - 4,66 (m, 1 H) 4,78 (d, J=10,17 Hz, 1 H) 5,31 - 5,51 (m, 1 H) 7,15 - 7,25 (m, 1 H) 7,74 - 7,89 (m, 1 H) 7,98 - 8,07 (m, 1 H) 8,24 - 8,34 (m, 4 H) 8,43- 8,53 (m, 1 H) 8,83 - 8,90 (m, 1 H) 10,92 - 11,01 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,4, Rt = 0,57 min.

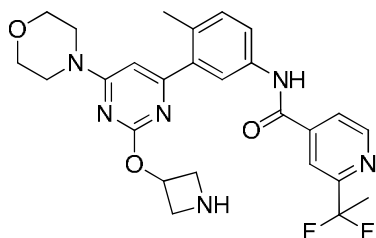
30

Ejemplo 777: *N*-(3-(2-(azetidín-3-iloxi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida

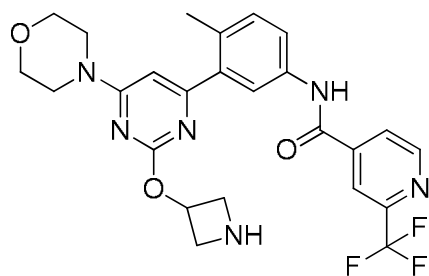
5 ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,27 - 2,36 (m, 3 H) 3,66 - 3,69 (m, 8 H) 4,01 - 4,14 (m, 2 H) 4,29 - 4,40 (m, 2 H) 5,25 - 5,38 (m, 1 H) 6,60 - 6,69 (m, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 1 H) 7,62 - 7,73 (m, 1 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H) 7,95 - 8,01 (m, 1 H) 8,75 - 8,84 (m, 1 H) 10,56 - 10,61 (m, 1H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,4, Rt = 0,58 min.

Ejemplo 778: *N*-(3-(2-(azetidín-3-iloxi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida

10 LCMS (*m/z*) (M+H) = 489,3, Rt = 0,49 min.

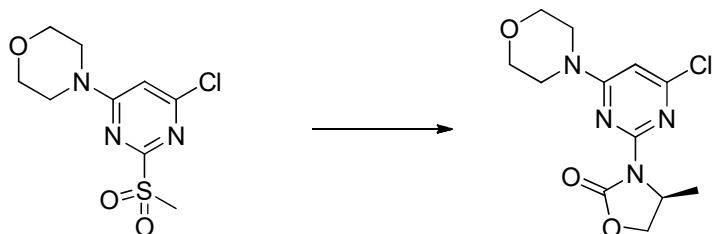
Ejemplo 779: *N*-(3-(2-(azetidín-3-iloxi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida

15 ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,96 - 2,10 (m, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,64 (d, J=5,48 Hz, 6 H) 3,98 - 4,12 (m, 2 H) 4,27 - 4,43 (m, 3 H) 5,27 - 5,40 (m, 1 H) 6,59 - 6,70 (m, 1 H) 7,22 - 7,37 (m, 1 H) 7,64 - 7,75 (m, 1 H) 7,79 - 7,92 (m, 1 H) 7,95 - 8,07 (m, 1 H) 8,12 - 8,20 (m, 1 H) 8,66 - 8,77 (m, 1 H) 8,83 - 8,90 (m, 1 H) 8,93 - 9,07 (m, 1 H) 10,61 - 10,75 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 511,3, Rt = 0,61 min.

Ejemplo 780: *N*-(3-(2-(azetidín-3-iloxi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

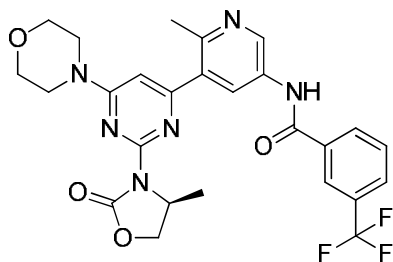
¹H RMN (400 MHz, <dmsco>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,95 - 4,25 (m, 8 H) 4,26 - 4,44 (m, 3 H) 5,25 - 5,41 (m, 1 H) 6,59 - 6,70 (m, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 1 H) 7,64 - 7,74 (m, 1 H) 7,80 - 7,91 (m, 1 H) 8,14 - 8,23 (m, 1 H) 8,31 - 8,38 (m, 1 H) 8,57 - 8,78 (m, 1 H) 8,92 - 9,06 (m, 2 H) 10,67 - 10,78 (m, 1H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 515,2, Rt = 0,62 min.

5 Síntesis (S)-3-(4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona



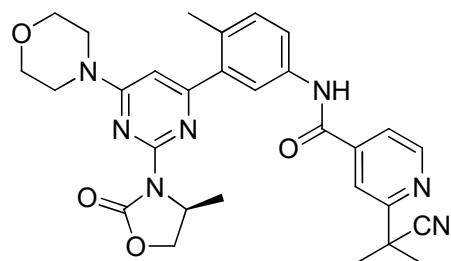
10 A una disolución de (S)-4-metiloxazolidin-2-ona (2 equiv.) en THF (0,27M) se añadió hidruro de sodio (2,1 equiv.) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1 equiv.) y se agitó a TA 4h. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar (S)-3-(4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)-4-metiloxazolidin-2-ona. LCMS (*m/z*) (M+H) = 299,2, Rt = 0,59 min.

15 Ejemplo 781: (S)-N-(6-metil-5-(2-(4-metil-2-oxoxazolidin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

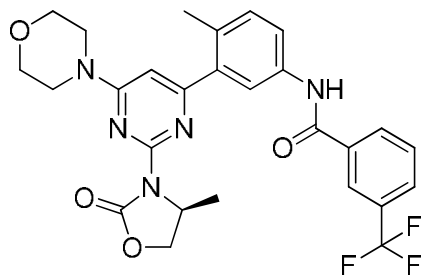


20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,39 (d, J=5,87 Hz, 4 H) 2,51 - 2,67 (m, 5 H) 3,86 - 4,07 (m, 3 H) 4,55 - 4,79 (m, 2 H) 6,82 (s, 1 H) 7,53 - 7,64 (m, 1 H) 7,68 - 8,40 (m, 5 H) 8,91 - 9,06 (m, 1 H) 10,75 - 10,91 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,3, Rt = 0,69 min.

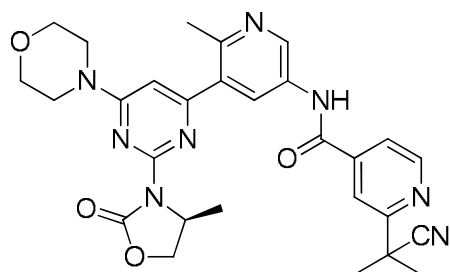
25 Ejemplo 782: (S)-2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(2-(4-metil-2-oxoxazolidin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)isonicotinamida



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 - 1,51 (m, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 4,28 - 4,84 (m, 2 H) 6,25 - 6,95 (m, 1 H) 7,16 - 8,12 (m, 7 H) 8,64 - 8,89(m, 1 H) 10,51 - 10,65 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,2, Rt = 0,7 min.

Ejemplo 783: (S)-N-(4-metil-3-(2-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

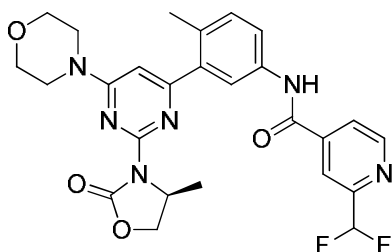
5 1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (d, J=6,26 Hz, 3 H) 3,63 (s a., 8 H) 7,18 - 8,30 (m, 7 H) 10,34 - 10,57 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 542,1, Rt = 0,86 min.

Ejemplo 784: (S)-2-(2-cianopropan-2-il)-N-(6-metil-5-(2-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)piridin-3-il)isonicotinamida

10

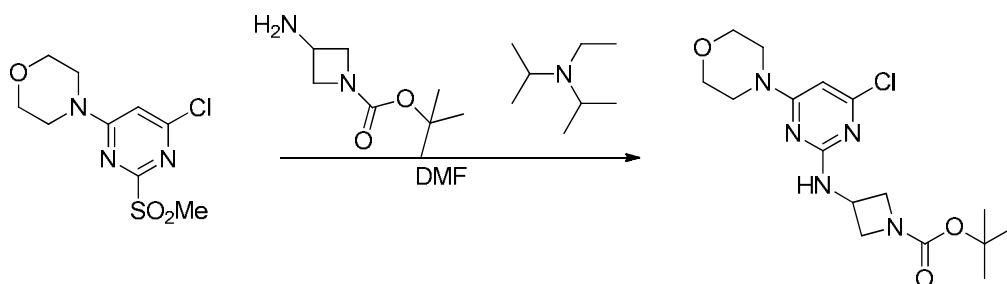
1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (d, J=5,87 Hz, 4 H) 1,54 - 1,86 (m, 9 H) 4,26 - 4,81 (m, 4 H) 6,55 - 6,85 (m, 2 H) 7,51 (s a., 21 H) 8,65 - 9,00 (m, 2 H) 10,72 - 11,01 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,3, Rt = 0,6 min.

15

Ejemplo 785: (S)-2-(difluorometil)-N-(4-metil-3-(2-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)isonicotinamida

LCMS (*m/z*) (M+H) = 525,2, Rt = 0,71 min.

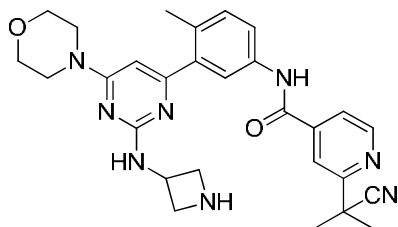
20

Síntesis de 3-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo

25 A una disolución de 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en DMF (0,36M) se añadieron 3-aminoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 equiv.) y DIEA (2eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica separada se

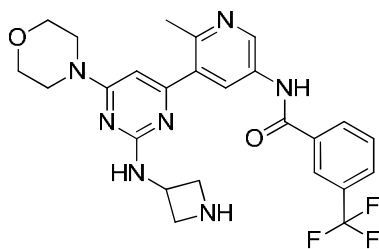
secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 100% de acetato de etilo en heptanos para producir 3-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo con un rendimiento del 76%. LCMS (m/z) (M+H) = 371,2, Rt = 0,85 min.

5 **Ejemplo 786:** *N*-(3-(2-(azetidín-3-ilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida



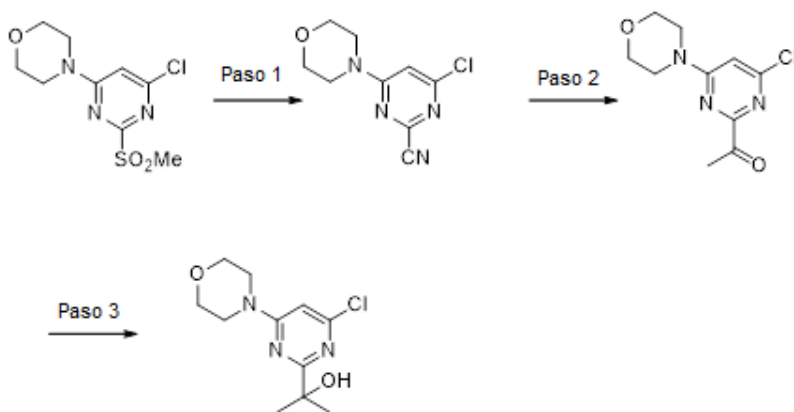
10 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,25 - 2,34 (m, 3 H) 3,61 - 3,73 (m, 6 H) 3,90 - 4,04 (m, 1 H) 4,12 - 4,23 (m, 1 H) 4,73 - 4,94 (m, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 1 H) 7,80 - 7,87 (m, 2 H) 7,94 - 8,05 (m, 1 H) 8,52 - 8,64 (m, 1 H) 8,74 - 8,84 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 513,3, Rt = 0,64 min.

Ejemplo 787: *N*-(5-(2-(azetidín-3-ilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



15 LCMS (m/z) (M+H) = 514,3, Rt = 0,63 min.

Síntesis de 2-(4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)propan-2-ol



20 **Paso 1:** A una disolución de cianuro sódico (1,2 equiv.) en 1:1 de DMSO:agua (0,12M) y trietilendiamina (0,5 equiv.) se añadió 4-(6-cloro-2-(metilsulfonyl)pirimidin-4-il)morfolina (1equiv.) y la mezcla se agitó a TA durante 16h. Como seguía habiendo material de partida presente según LC/MS, se añadió cianuro sódico (4eq) y, como la mezcla de reacción permanecía en suspensión, se le añadió agua 1:1 de agua: DMSO hasta que la mezcla de reacción se disolvió. Entonces se dejó agitar a TA durante 16h. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 100% de acetato de etilo en heptanos para producir 4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-carbonitrilo con un rendimiento del 20%. LCMS (m/z) (M+H) = 243,1, Rt = 0,39 min.

30 **Paso 2:** A una disolución de 4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-carbonitrilo (1,0equiv.) en THF (0,024M) a -78 °C se añadió bromuro de metilmagnesio 3M en THF y la mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 20min. A continuación

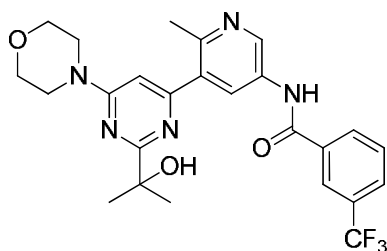
se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se desactivó con cloruro de amonio saturado, y entonces se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar 1-(4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)etanona con un rendimiento del 87%. LCMS (m/z) (M+H) = 242,1/244, Rt = 0,59 min.

5

Paso 3: A una disolución de 1-(4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)etanona (1 equiv.) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en THF (0,3M) se añadió bromuro de metilmagnesio 3M (5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 20 min. A continuación se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se desactivó con cloruro de amonio saturado, y entonces se repartió entre agua y acetato de etilo. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con de un 0 a un 100% de acetato de etilo en heptanos para producir 2-(4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)propan-2-ol con un rendimiento del 22%.

10

Ejemplo 788: N-(5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

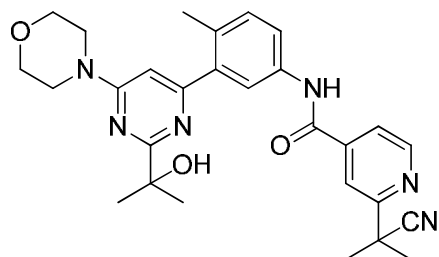


15

^1H RMN (400 MHz, $\text{dms-}d_6$) δ ppm 1,44 (s, 6 H) 3,56 - 3,87 (m, 7 H) 7,00 (s a., 1 H) 7,70 - 7,82 (m, 1 H) 7,91 - 8,02 (m, 1 H) 8,17 - 8,35 (m, 3H) 8,82 - 8,88 (m, 1 H) 10,68 - 10,76 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 502,3, Rt = 0,69 min.

Ejemplo 789: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

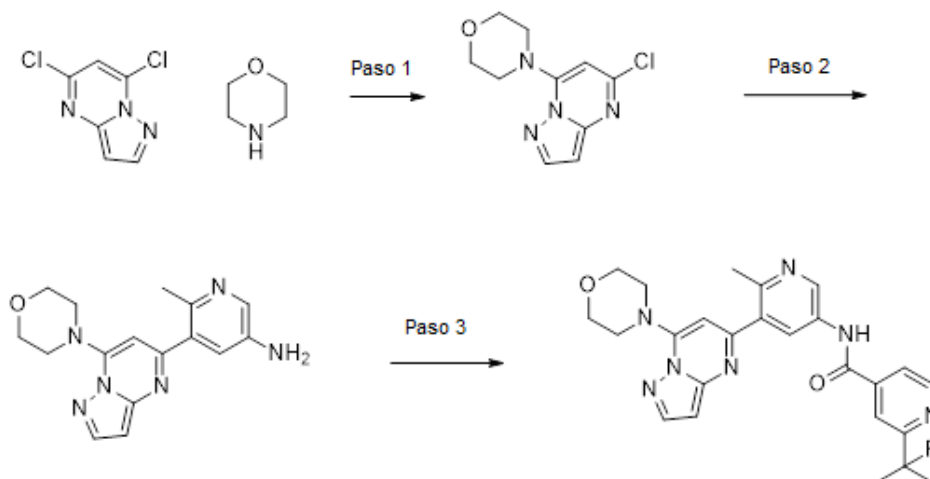
20



LCMS (m/z) (M+H) = 501,1, Rt = 0,68 min.

Ejemplo 790: Síntesis de 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(6-metil-5-(7-morfolinopirazololo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida

25



Paso 1: A 5,7-dicloropirazolo(1,5-a)pirimidina (1,0 eq) en Etanol (Volumen: 15 mL) se añadió morfolina (1,0 eq) y la mezcla se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. Se observó una conversión del 50% en el producto mediante LCMS. A la mezcla de reacción se añadió morfolina (1eq) y se recalentó en el microondas durante 10 min a 120 °C. La mezcla de reacción bruta se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica separada se secó con sulfato de sodio y se concentró. El bruto concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos. Las fracciones puras se concentraron al vacío a 4-(5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina como el producto deseado con un rendimiento del 90%.

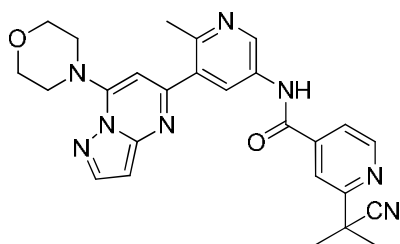
LCMS (*m/z*) (M+H) = 239/240,8, Rt = 0,63 min.

¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 3,72 - 3,87 (m, 8 H) 6,35 - 6,44 (m, 1 H) 6,48 - 6,57 (m, 1 H) 8,09 - 8,22 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 239/240,8, Rt = 0,63 min.

Paso 2: A una disolución de 4-(5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)morfolina (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,2 equiv.) en DME (0,3 M) se añadió carbonato de sodio (2,0 equiv, disolución acuosa 2 M), y la mezcla se desgasificó durante 10 min antes de añadir aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,05 equiv.) y la mezcla se calentó en un baño de aceite durante 3 horas a 120 °C. Se añadió metanol y la mezcla y se separó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-20% de metanol en DCM). Las fracciones puras se concentraron para dar 6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-amina con un rendimiento del 78%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 311,1, Rt = 0,42 min.

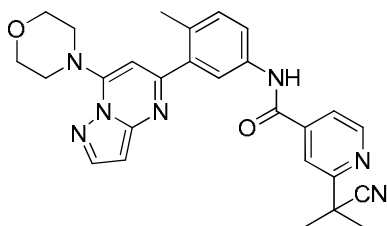
Paso 3: A una disolución de ácido 2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotínico (1,0 equiv.) en DMF (0,18 M) se añadieron clorhidrato de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,0 equiv.), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-amina (1,0 equiv.), y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La disolución se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó 3x con agua y disolución de salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-100% de acetato de etilo en heptanos, después 0-20% de metanol en DCM) y nuevamente mediante prep-HPLC en fase inversa (acetonitrilo, TFA/agua). Las fracciones puras se neutralizaron con bicarbonato sódico sólido, y se extrajeron con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida como un sólido blanco con un rendimiento del 46%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,60 - 1,76 (m, 6 H) 2,58 - 2,65 (m, 3 H) 3,82 (s, 8 H) 6,55 - 6,69 (m, 2 H) 7,79 - 7,89 (m, 1 H) 8,02 - 8,10 (m, 1 H) 8,17 - 8,24 (m, 1 H) 8,33 - 8,42 (m, 1 H) 8,70 - 8,85 (m, 1 H) 8,94 - 9,05 (m, 1 H) 10,88 - 10,97 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 476,2, Rt = 0,64 min.

Ejemplo 791: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida

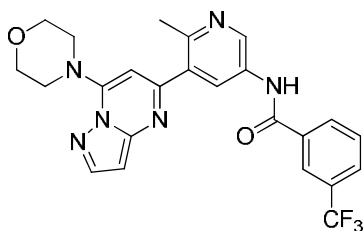


¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,76 (s, 6 H) 2,60 - 2,71 (m, 3 H) 3,72 - 3,93 (m, 8 H) 6,58 - 6,71 (m, 2 H) 7,85 - 7,95 (m, 1 H) 8,03 - 8,08 (m, 1 H) 8,18 - 8,25 (m, 1 H) 8,42 - 8,48 (m, 1 H) 8,78 - 8,87 (m, 1 H) 9,00 - 9,13 (m, 1 H) 10,97 - 11,08 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2, Rt = 0,64 min.

Ejemplo 792: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)fenil)isonicotinamida



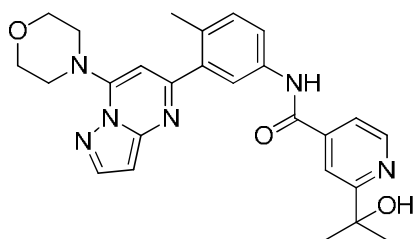
LCMS (*m/z*) (M+H) = 482,2, Rt = 0,7 min.

Ejemplo 793: *N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,58 - 2,70 (m, 3 H) 3,79 - 3,84 (m, 8 H) 6,56 - 6,68 (m, 2H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 7,93 - 8,06 (m, 1 H) 8,13 - 8,23 (m, 1 H) 8,26 - 8,37 (m, 2 H) 8,39 - 8,46 (m, 1 H) 8,98 - 9,09 (m, 1 H) 10,80 - 10,91 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 483,4, R_t = 0,74 min.

Ejemplo 794: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(7-morfolinopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)fenil)isonicotinamida

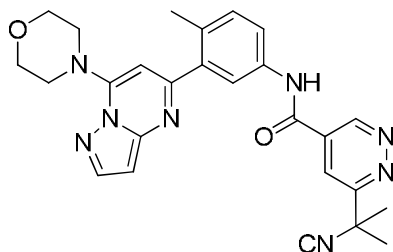
10



LCMS (m/z) ($M+H$) = 473,2, R_t = 0,54 min.

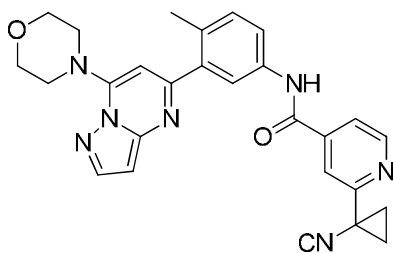
Ejemplo 795: 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(7-morfolinopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)fenil)piridazin-4-carboxamida

15

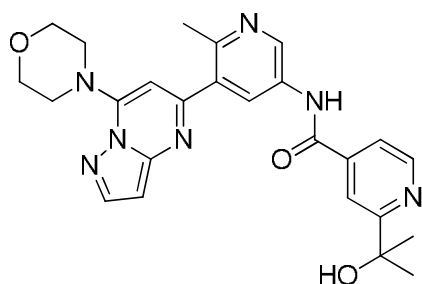


$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,84 (s, 6 H) 2,35 - 2,42 (m, 3 H) 3,74 - 3,89 (m, 8 H) 6,44 - 6,52 (m, 1 H) 6,57 - 6,66 (m, 1 H) 7,30 - 7,42 (m, 1 H) 7,75 - 7,91 (m, 2 H) 8,16 - 8,23 (m, 1 H) 8,26 - 8,34 (m, 1 H) 9,55 - 9,69 (m, 1 H) 10,77 - 10,83 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 483,2, R_t = 0,65 min.

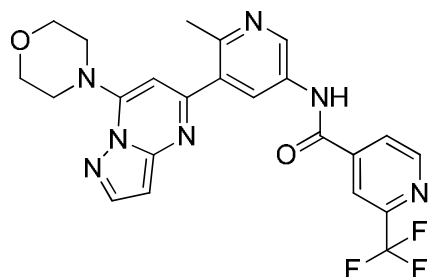
20

Ejemplo 796: 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(4-metil-3-(7-morfolinopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)fenil)isonicotinamida

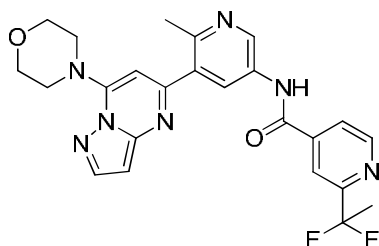
25 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,73 - 1,78 (m, 2 H) 1,84 - 1,88 (m, 2 H) 2,34 - 2,40 (m, 3 H) 3,74 - 3,92 (m, 8 H) 6,42 - 6,50 (m, 1 H) 6,55 - 6,64 (m, 1 H) 7,27 - 7,40 (m, 1 H) 7,73 - 7,82 (m, 2 H) 7,84 - 7,97 (m, 2 H) 8,12 - 8,22 (m, 1 H) 8,62 - 8,75 (m, 1 H) 10,58 - 10,66 (m, 1 H), LCMS (m/z) ($M+H$) = 480,1, R_t = 0,7 min.

Ejemplo 797: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida

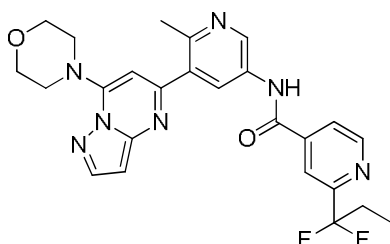
5 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,49 (s, 6 H) 2,59 - 2,73 (m, 3 H) 3,66 - 3,91 (m, 9 H) 6,53 - 6,69 (m, 2 H) 7,71 - 7,81 (m, 1 H) 8,16 - 8,27 (m, 2 H) 8,44 - 8,57 (m, 1 H) 8,68 - 8,79 (m, 1 H) 9,04 - 9,14 (m, 1 H) 10,99 - 11,08 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 474,1, Rt = 0,5 min.

Ejemplo 798: N-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

10 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,52 - 2,62 (m, 3 H) 3,69 - 3,83 (m, 7 H) 6,43 - 6,63 (m, 2 H) 8,12 - 8,22 (m, 2 H) 8,28 - 8,41 (m, 2 H) 8,88 - 9,01 (m, 2 H) 10,90 - 11,01 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 484,2, Rt = 0,66 min.

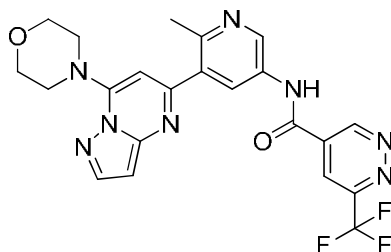
Ejemplo 799: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida

15 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,91 - 2,12 (m, 3 H) 2,55 - 2,65 (m, 4 H) 3,82 (s, 8 H) 6,57 - 6,59 (m, 1 H) 6,62 - 6,64 (m, 1 H) 8,00 - 8,10 (m, 1 H) 8,17 - 8,27 (m, 2 H) 8,29 - 8,38 (m, 1 H) 8,84 - 9,01 (m, 2 H) 10,88 - 10,97 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 480,2, Rt = 0,65 min.

Ejemplo 800: 2-(1,1-difluoropropil)-N-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida

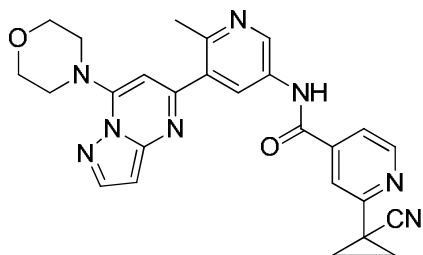
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,85 - 1,02 (m, 3 H) 2,54 - 2,62 (m, 4 H) 3,82 (s, 8 H) 6,55 - 6,59 (m, 1 H) 6,61 - 6,66 (m, 1 H) 7,98 - 8,10 (m, 1 H) 8,15 - 8,26 (m, 2 H) 8,29 - 8,37 (m, 1 H) 8,85 - 9,02 (m, 2 H) 10,86 - 10,98 (m, 1 H)), LCMS (*m/z*) (M+H) = 494,1, Rt = 0,69 min.

5 **Ejemplo 801:** *N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)piridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida



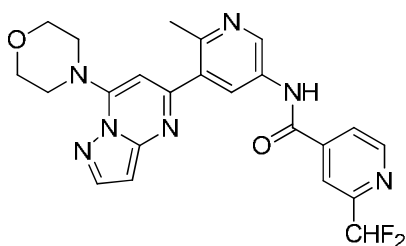
10 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,77 (s, 8 H) 6,48 - 6,64 (m, 2 H) 8,08 - 8,20 (m, 1 H) 8,22 - 8,34 (m, 1 H) 8,63 - 8,75 (m, 1 H) 8,82 - 8,95 (m, 1 H) 9,83 - 9,97 (m, 1 H) 11,00 - 11,19 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 485,1, Rt = 0,61 min.

Ejemplo 802: 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida



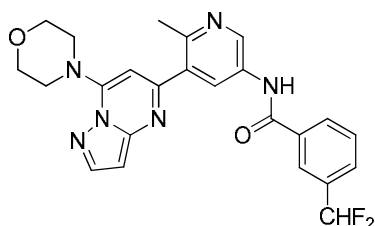
15 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,71 - 1,80 (m, 2 H) 1,83 - 1,94 (m, 2 H) 2,57 - 2,62 (m, 3 H) 3,82 (s, 8 H) 6,53 - 6,68 (m, 2 H) 7,79 - 7,84 (m, 1 H) 7,94 - 7,99 (m, 1 H) 8,17 - 8,25 (m, 1 H) 8,32 - 8,38 (m, 1 H) 8,68 - 8,77 (m, 1 H) 8,92 - 9,01 (m, 1 H) 10,85 - 10,94 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 481,1, Rt = 0,61 min.

20 **Ejemplo 803:** 2-(difluorometil)-*N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida



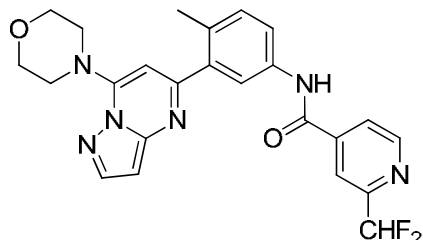
25 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,53 - 2,62 (m, 3 H) 3,69 - 3,86 (m, 8 H) 6,52 - 6,65 (m, 2 H) 7,00 - 7,08 (m, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 1 H) 8,14 - 8,20 (m, 2 H) 8,30 - 8,39 (m, 1 H) 8,83 - 8,90 (m, 1 H) 8,95 - 9,03 (m, 1 H) 10,93 - 11,01 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 466,1, Rt = 0,6 min.

Ejemplo 804: 3-(difluorometil)-*N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)piridin-3-il)benzamida



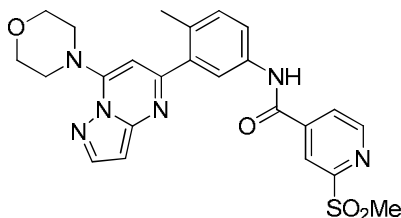
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,56 - 2,63 (m, 4 H) 3,82 (s, 8 H) 6,53 - 6,67 (m, 2 H) 7,64 - 7,73 (m, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 1 H) 8,11 - 8,25 (m, 3 H) 8,33 - 8,47 (m, 1 H) 8,94 - 9,04 (m, 1 H) 10,69 - 10,77 (m, 1 H) LCMS (*m/z*) (M+H) = 465,1, Rt = 0,67 min.

5 **Ejemplo 805:** 2-(difluorometil)-N-(4-metil-3-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)fenil)isonicotinamida



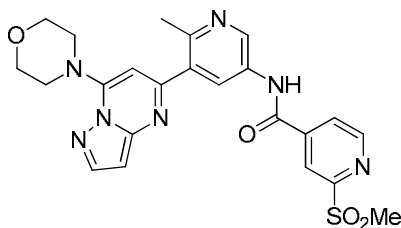
10 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,30 - 2,34 (m, 2 H) 3,26 - 3,30 (m, 4 H) 3,70 - 3,86 (m, 8 H) 6,37 - 6,46 (m, 1 H) 6,50 - 6,60 (m, 1 H) 7,25 - 7,34 (m, 1 H) 7,70 - 7,89 (m, 2 H) 8,06 - 8,21 (m, 2 H) 8,42 - 8,52 (m, 1 H) 8,87 - 8,99 (m, 1 H) 10,74 - 10,83 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 465,3, Rt = 0,68 min.

Ejemplo 806: N-(4-metil-3-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)fenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida



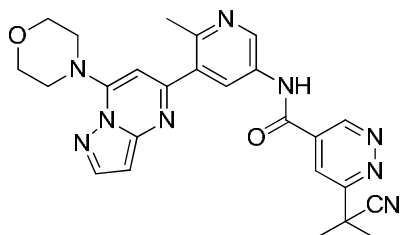
15 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,81 (s, 9 H) 6,42 - 6,51 (m, 1 H) 6,55 - 6,63 (m, 1 H) 6,87 - 6,96 (m, 1 H) 7,00 - 7,09 (m, 1 H) 7,15 - 7,23 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 1 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 8,03 - 8,09 (m, 1 H) 8,14 - 8,22 (m, 2 H) 8,85 - 8,93 (m, 1 H) 10,64 - 10,73 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 493,2, Rt = 0,59 min.

20 **Ejemplo 807:** N-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

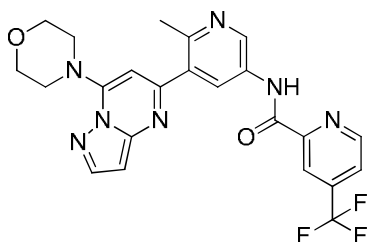


25 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,61 (s, 3 H) 3,27 - 3,41 (m, 3 H) 3,78 - 3,89 (m, 8 H) 6,51 - 6,70 (m, 2 H) 8,14 - 8,25 (m, 2 H) 8,34 - 8,38 (m, 1 H) 8,56 - 8,61 (m, 1 H) 8,94 - 9,07 (m, 2 H) 11,06 - 11,11 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 494,1, Rt = 0,53 min.

25 **Ejemplo 808:** 6-(2-cianopropan-2-il)-N-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)piridazin-4-carboxamida



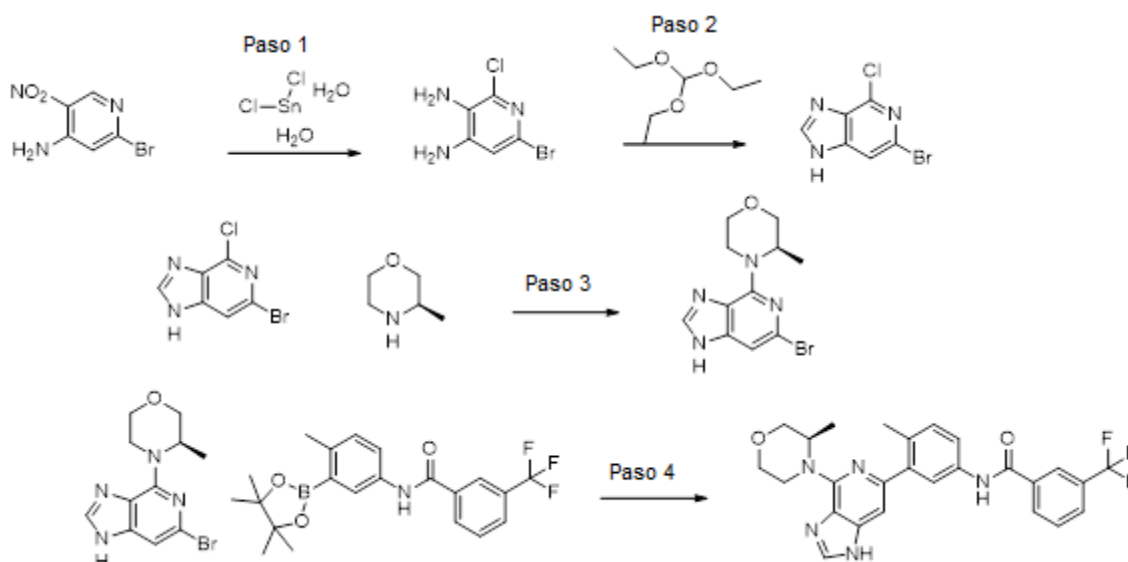
30 ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,84 (s, 6 H) 2,58 - 2,63 (m, 3 H) 3,82 (s, 8 H) 6,52 - 6,70 (m, 2 H) 8,15 - 8,24 (m, 1 H) 8,31 - 8,37 (m, 2 H) 8,92 - 8,97 (m, 1 H) 9,62 - 9,71 (m, 1 H) 11,02 - 11,09 (m, 1 H), LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,2, Rt = 0,58 min.

Ejemplo 810: *N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-il)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,56 - 2,61 (m, 3 H) 3,82 (s, 8 H) 6,51 - 6,70 (m, 2 H) 8,07 - 8,13 (m, 1 H) 8,18 - 8,24 (m, 1 H) 8,32 - 8,40 (m, 1 H) 8,50 - 8,56 (m, 1 H) 8,99 - 9,15 (m, 2 H) 11,15 - 11,22 (m, 1 H), LCMS (m/z) (M+H) = 484,1, Rt = 0,7 min.

Ejemplo 811: (*R*)-*N*-(4-metil-3-(4-(3-metilmorfolino)-1H-imidazo[4,5-*c*]piridin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

10



15

Paso 1: Una disolución de 2-bromo-*N*-metil-5-nitro-4-piridinamina (1,0 equiv.) en HCl conc. (0,29 M) en un matraz de fondo redondo de 500 ml se calentó hasta 90 °C. Se añadió cloruro de estaño (II) dihidratado (5 equiv.) en porciones, y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 90 min y se dejó enfriar hasta TA. La disolución ácida se enfrió hasta TA y se concentró hasta que quedaba aproximadamente $\frac{1}{4}$ de líquido. La mezcla se vertió en un baño de hielo y se basificó (pH~10) mediante la adición cuidadosa de NaOH acuoso al 50% mientras se agitaba. La suspensión se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó para dar 6-bromo-2-cloropiridin-3,4-diamina con un rendimiento del 89% como un sólido marrón de punto de ebullición bajo. El producto se utilizó sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 222/224/226, Rt = 0,44 min.

20

Paso 2: Se añadió anhídrido acético (9,0 equiv.) a una disolución de 6-bromo-2-cloropiridin-3,4-diamina (1,0 equiv.) en ortoformiato de trietilo (6,0 equiv.), y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante aproximadamente 2 min y se incrementó lentamente hasta 90 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 6 h, después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, después se disolvió en NaOH acuoso (10 M, 14,0 equiv.) y se agitó a 55 °C durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla se acidificó utilizando ácido acético glacial hasta pH 6. La suspensión se agitó en un baño de hielo durante 1 h, después se filtró y se lavó con cantidades pequeñas de agua. El precipitado se disolvió en una disolución 1:2 de THF:éter. La disolución se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró, para dar 6-bromo-4-cloro-1H-imidazo[4,5-*c*]piridina (4,7 g, 20,22 mmol, rendimiento del 100 %) como un sólido marrón. LCMS (m/z) (M+H) = 231,9/233,9/235,9, Rt = 0,48 min.

25

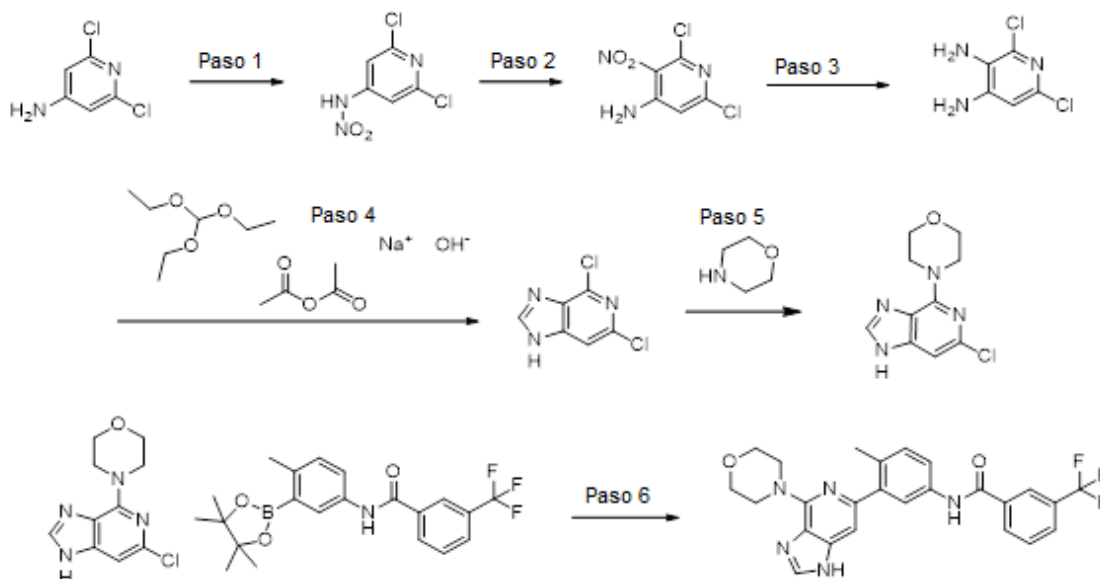
Paso 3: Se mezclaron 6-bromo-4-cloro-1H-imidazo[4,5-*c*]piridina (1,0 equiv.), (*R*)-3-metilmorfolina (5,0 equiv.), TEA (2,0 equiv.) en NMP (1,4 M) en un recipiente de 20 mL, se sellaron y se calentaron a 140 °C durante 72 horas. Se dejó que el matraz de reacción alcanzara la TA, y la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptano y un gradiente

35

de EtOAc de 0-70%. Se aisló (*R*)-4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-3-metilmorfolina como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 58%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 297/299, Rt = 0,65 min.

Paso 4: A una disolución de (*R*)-4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-3-metilmorfolina (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DME (0,1 M) se añadió Na₂CO₃ (3,0 equiv.), y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC. Se obtuvo (*R*)-*N*-(4-metil-3-(4-(3-metilmorfolino)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 12%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsco>) δ ppm 1,17 (s a., 1 H) 2,26 (s a., 3 H) 2,60 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 3,51 (s a., 1 H) 3,68 (s a., 2 H) 3,90 (d, J=9,39 Hz, 1 H) 5,37 (s a., 1 H) 6,88 (s a., 1 H) 7,21 (s a., 1 H) 7,57 - 7,83 (m, 2 H) 7,91 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,14 - 8,29 (m, 2 H) 10,28 - 10,47 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 496 a Rt = 0,77 minutos.

Ejemplo 812: *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



Paso 1: Se añadió ácido sulfúrico (en una relación de 3: 1 respecto a ácido nítrico) hasta 0 °C y se añadió 2,6-dicloropiridin-4-amina (1,0 equiv.) en porciones de modo que la velocidad de adición no incrementara la temperatura interna por encima de 10 °C. La mezcla se enfrió hasta -5 °C y se añadió ácido nítrico fumante al 90% (concentración final de 0,746 M) a lo largo de un periodo de 30 minutos asegurándose de que se la temperatura interna permanecía a 0 °C. La reacción continuó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se agitó a 0°C durante 30 minutos, después se filtró. El residuo de filtración se suspendió en agua y se agitó durante 15 minutos, después se filtró y se secó mediante destilación azeotrópica con tolueno. Se obtuvo *N*-(2,6-dicloropiridin-4-il)nitramida con un rendimiento del 94% y se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 207,9/209,9, Rt = 0,70 min.

Paso 2: Se añadió *N*-(2,6-dicloropiridin-4-il)nitramida (1,0 equiv.) en porciones a un matraz que contenía ácido sulfúrico (1 M) asegurándose de que la temperatura no superara 40 °C. La reacción se calentó entonces a 100 °C durante 1h. La mezcla resultante era roja transparente. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y el pH se ajustó a 9,5 mediante la adición de disolución 10N de hidróxido de sodio y después se agitó durante 10 minutos a TA. El precipitado se recogió por filtración, se suspendió en agua, se agitó durante 15 minutos y se filtró. El agua se eliminó mediante destilación azeotrópica con tolueno. La 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina deseada se aisló con un rendimiento del 90% y se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 207,9/209,9, Rt = 0,68 min.

Paso 3: Se lavó níquel Raney (1,0 equiv.) con agua (3 veces) y metanol (3 veces) y a continuación se transfirió como una suspensión densa a un matraz que contenía 2,6-dicloro-3-nitropiridin-4-amina (1,0 equiv.) en MeOH (0,155 M) en nitrógeno. La mezcla de reacción se hidrogenó entonces durante la noche a presión atmosférica. El sistema se purgó con nitrógeno y la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró para dar 2,6-dicloropiridin-3,4-diamina como un sólido marrón con un rendimiento del 96% que se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 179,8, Rt = 0,31 min.

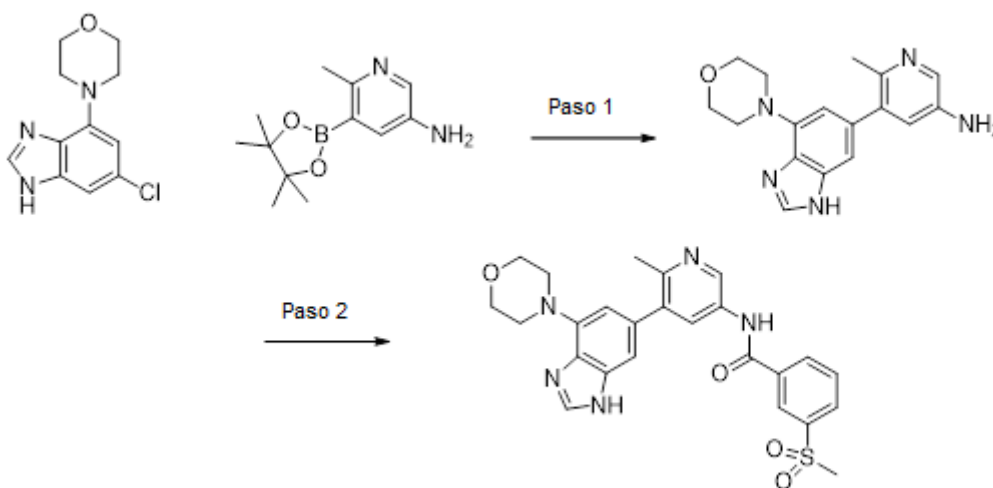
Paso 4: 2,6-dicloropiridin-3,4-diamina (1,0 equiv.) en ortoformiato de trietilo (6,0 equiv.) y anhídrido acético (9,0 equiv.) en un matraz de fondo redondo se acopló un condensador y la mezcla se calentó hasta 60 °C, y después la temperatura se incrementó hasta 90 °C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 5 h. El LCMS mostró producto acetilado LCMS (*m/z*) (M+H) = 229,8/231,7 Rt = 0,64 minutos. La mezcla de reacción se concentró y entonces se disolvió en NaOH al 10%

(1,0 equiv.) y se calentó a 60 °C durante 30 min, momento en el que se observó la conversión total en el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con ácido acético hasta pH=6 y la mezcla se enfrió hasta 0 °C durante 20 min. El sólido marrón que se formó se filtró y a continuación se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar 4,6-dicloro-1H-imidazo[4,5-c]piridina con un rendimiento cuantitativo. El producto se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (m/z) (M+H) = 187,9/189,8 Rt = 0,45 min.

Paso 5: Se agitaron 4,6-dicloro-1H-imidazo[4,5-c]piridina (1,0 equiv.) y morfolina (2,0 equiv.) en etanol (0,7 M) a 120 °C en un tubo sellado durante la noche. Seguía habiendo algo de material de partida presente, por lo tanto, se añadieron 2 equivalentes de morfolina y la reacción se dejó durante 6 h hasta que finalizó. La mezcla de reacción enfriada se concentró a sequedad. La 4-(6-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)morfolina bruta se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (m/z) (M+H) = 239,2 Rt = 0,51 min.

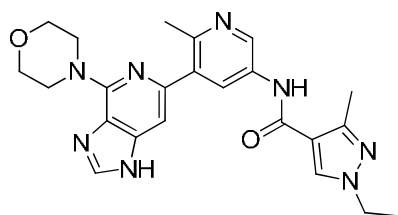
Paso 6: A una disolución de 4-(6-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv) en DME (0,1 M) se añadió Na₂CO₃ 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 16%. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 4,15 (s a., 3 H) 7,08 (s a., 1 H) 7,33 (s a., 1 H) 7,68 - 7,82 (m, 2 H) 7,86 (s a., 1 H) 7,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,16 - 8,38 (m, 2 H) 10,52 (s a., 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 482 a Rt = 0,76 minutos.

Ejemplo 813: *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida

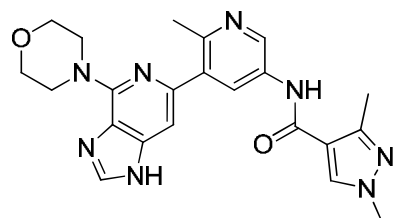


Paso 1: A una disolución de 4-(6-cloro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)morfolina (1,0 equiv), 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,2 equiv), en DME (12 mL) y Na₂CO₃ acuoso 2M (6,00 mL) se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,05 equiv). La mezcla resultante se desgasificó entonces burbujeando Ar en su seno durante 15 min. La mezcla agitada se calentó entonces hasta 95 °C. Después de 6h, se añadió más aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv) y se mantuvo el reflujo durante 22h. La mezcla se dejó enfriar entonces hasta TA, después se filtró a través de Celite lavando bien con EtOAc. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se repartió entonces entre EtOAc y NaOH 1M. Los extractos orgánicos se separaron, después se lavaron con NaOH 1M (x2), salmuera sat. (x4), después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-12% de MeOH/ CH₂Cl₂ aumentando hasta un 17% de MeOH/ CH₂Cl₂ para dar 4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)anilina con un rendimiento del 40% como un sólido pardo. LCMS (m/z) (M+H) = 310,1, Rt = 0,37 min.

Paso 2: A una disolución de 6-metil-5-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)piridin-3-amina (1,0 equiv), ácido 3-(metilsulfonil)benzoico (1,0 equiv) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) (1,3 equiv) en DMA (0,7 mL) se añadió Et₃N (1,3 equiv). Después de 5 min, se añadió EDC.HCl (1,3 equiv). Después de 5d, la mezcla de reacción homogénea se diluyó con DMSO y agua, filtrando después a través de un filtro de 0,45 micrómetros, y la disolución se purificó mediante HPLC prep en fase inversa. Se recogieron las fracciones puras y se liofilizaron para dar *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida con un rendimiento del 26% como la sal de TFA. 1H RMN (500 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,30 (s a., 5 H) 3,30 (s, 5 H) 3,80 (s a., 6 H) 4,17 (s a., 3 H) 7,35 (s a., 1 H) 7,67 - 7,97 (m, 3 H) 8,15 (d, J=7,57 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=7,88 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 492,0 a Rt = 0,58 minutos.

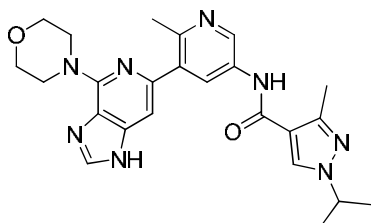
Ejemplo 814: 1-etil-3-metil-N-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

5 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 813. ¹H RMN (500 MHz, <dmso>) δ ppm 1,39 (t, J=7,25 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,80 (s a., 4 H) 4,10 (c, J=7,25 Hz, 2 H) 4,18 (s a., 4 H) 7,10 (s a., 1 H) 7,28 (s a., 1 H) 7,66 (d, J=7,57 Hz, 1 H) 7,83 (s a., 1 H) 8,36 (s, 1 H) 9,75 (s a., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 446,2, Rt = 0,57 minutos.

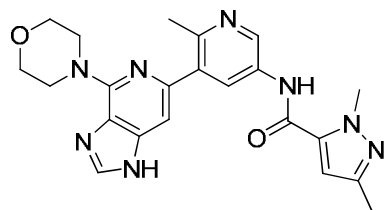
10 **Ejemplo 815:** 1,3-dimetil-N-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 813. LCMS (*m/z*) (M+H) = 432,2, Rt = 0,53 minutos.

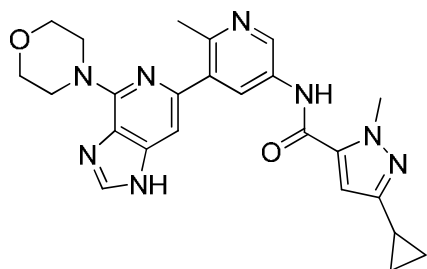
15

Ejemplo 816: 1-isopropil-3-metil-N-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

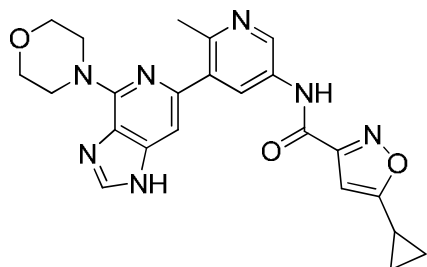
20 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 813. LCMS (*m/z*) (M+H) = 460,2, Rt = 0,61 minutos.

Ejemplo 817: 1,3-dimetil-N-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida

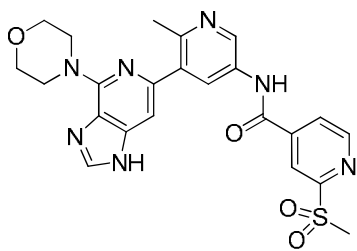
25 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 813. LCMS (*m/z*) (M+H) = 432,2, Rt = 0,57 minutos.

Ejemplo 818: 3-ciclopropil-1-metil-N-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida

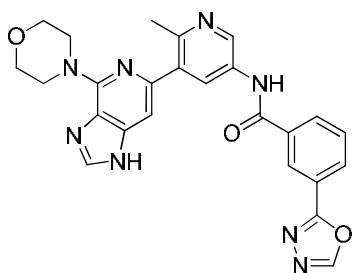
5 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 813. LCMS (m/z) ($M+H$) = 458,2, R_t = 0,64 minutos.

Ejemplo 820: 5-ciclopropil-N-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)isoxazol-3-carboxamida

10 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 813. LCMS (m/z) ($M+H$) = 445,1, R_t = 0,68 minutos.

Ejemplo 821: N-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

15 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 813. LCMS (m/z) ($M+H$) = 493,1, R_t = 0,55 minutos.

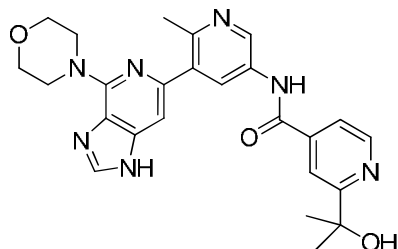
Ejemplo 822: N-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida

20

Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 813. LCMS (m/z) (M+H) = 482,1, Rt = 0,60 minutos.

Ejemplo 823: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)isonicotinamida

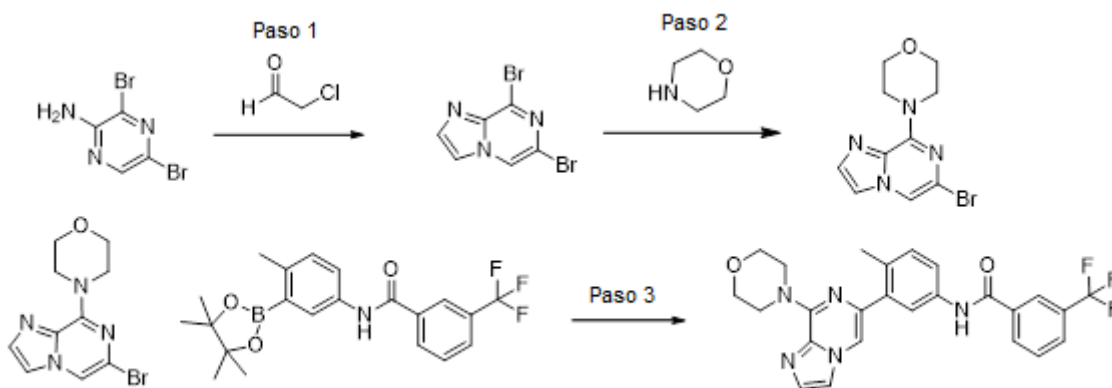
5



Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 813. LCMS (m/z) (M+H) = 473,3, Rt = 0,51 minutos.

Ejemplo 824: N-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

10



Paso 1: A 3,5-dibromopirazin-2-amina (1,0 equiv.) en DMF (0,4 M) se añadió cloroacetaldehído al 50% en agua (10,0 equiv.) y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para dar una suspensión densa y la 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina bruta se utilizó tal cual en el siguiente paso. Se asume que el rendimiento es cuantitativo. LCMS (m/z) (M+H) = 275,9/277,9/279,9 a Rt = 0,51 minutos.

15

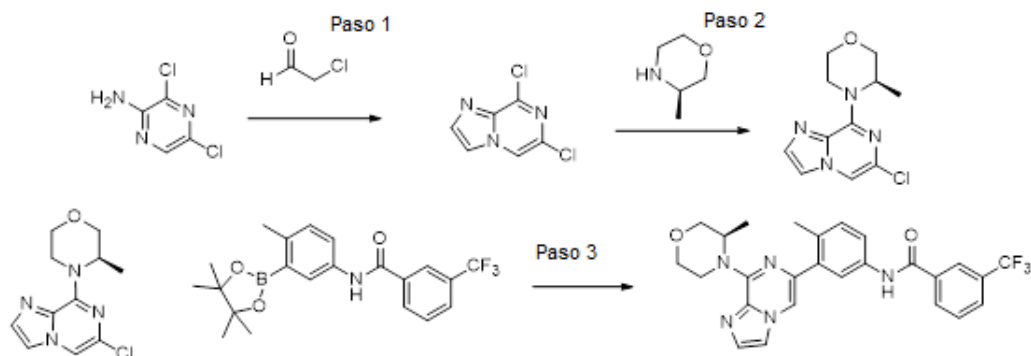
Paso 2: Se agitaron 6,8-dibromoimidazo[1,2-a]pirazina (1,0 equiv.) y morfolina (10,0 equiv.) en un tubo sellado a 60 °C durante 4 h. El bruto se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró a sequedad. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptano y un gradiente de EtOAc de 0-80%. Se aisló 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)morfolina con un rendimiento del 67%. LCMS (m/z) (M+H) = 285 a Rt = 0,69 minutos.

20

Paso 3: A una disolución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)morfolina (1,0 equiv.) y N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,9 equiv.) en DME (0,1 M) se añadió Na_2CO_3 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/ H_2O . La capa orgánica se aisló, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar N-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 32%. ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 4,14 - 4,26 (m, 4 H) 7,27 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 7,78 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,92 - 8,02 (m, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,21 - 8,33 (m, 2 H) 10,40 - 10,54 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 482 a Rt = 0,88 minutos.

25

30

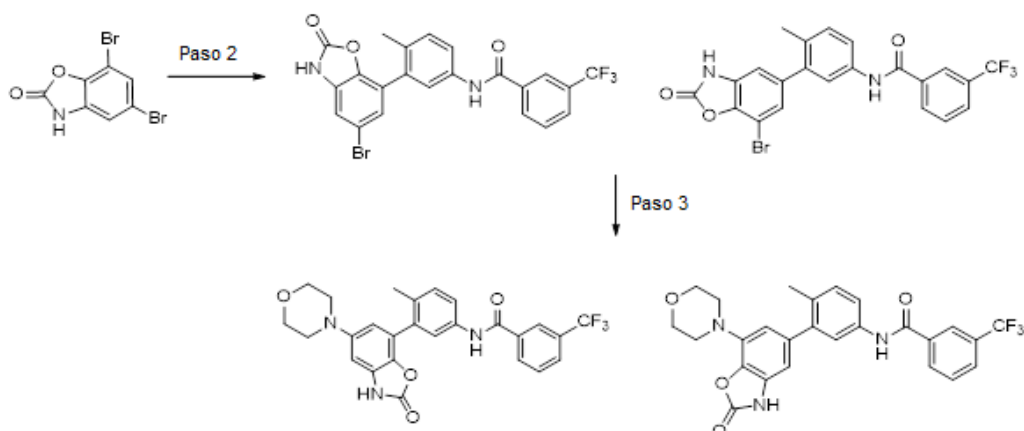
Ejemplo 825: *(R)-N*-(4-metil-3-(8-(3-metilmorfolino)imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

Paso 1: A 3,5-dicloropirazin-2-amina (1,0 equiv.) en DMF (1,0 M) se añadió cloroacetaldehído al 50% en agua (10,0 equiv.) y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para dar una suspensión densa y la 6,8-dibromoimidazo[1,2-*a*]pirazina bruta se utilizó tal cual en el siguiente paso. Se asume que el rendimiento es cuantitativo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 188/190/192 a Rt = 0,46 minutos.

Paso 2: Se agitaron 6,8-dicloroimidazo[1,2-*a*]pirazina (1,0 equiv.) y (*R*)-3-metilmorfolina (3,0 equiv.) en un tubo sellado a 50 °C durante 3 h. Se observó parte del producto, se añadieron 2 equiv más de (*R*)-3-metilmorfolina, la temperatura se incrementó hasta 65 °C y la reacción se dejó durante la noche. El bruto se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró a sequedad. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptano y un gradiente de EtOAc de 0-30%. Se aisló (*R*)-4-(6-cloroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metilmorfolina con un rendimiento del 97%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 253/255 a Rt = 0,77 minutos.

Paso 3: A una disolución de (*R*)-4-(6-cloroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il)-3-metilmorfolina (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,9 equiv) en DME (0,1 M) se añadió carbonato de sodio 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 15 minutos a 120 °C. Seguía habiendo algo de material de partida presente. Se añadieron 0,3 equiv. de *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida y 0,1 equiv adicionales del catalizador de paladio, y el sistema se purgó con nitrógeno. El vial se tapó y se introdujo en el reactor de microondas durante 15 minutos a a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar (*R*)-*N*-(4-metil-3-(8-(3-metilmorfolino)imidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 8%. ¹H RMN (400 MHz, <dms<) δ ppm 1,12 - 1,33 (m, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,21 - 3,38 (m, 1 H) 3,50 (td, *J*=11,74, 2,35 Hz, 2 H) 4,97 (s a., 1 H) 5,51 (s a., 1 H) 7,18 - 7,33 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,65 (dd, *J*=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,73 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,87 - 7,96 (m, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,12 - 8,31 (m, 2 H) 10,41 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 496 a Rt = 0,88 minutos.

Ejemplo 826: *N*-(4-metil-3-(5-morfolino-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-7-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida y **Ejemplo 827:** *N*-(4-metil-3-(7-morfolino-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



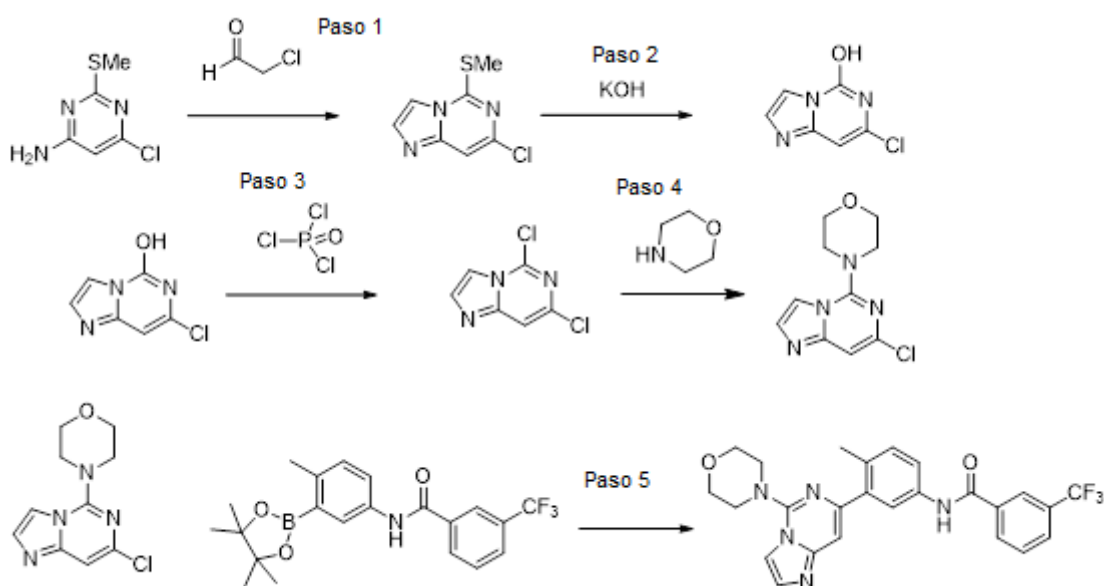
Paso 1: Se suspendieron ácido 3,5-dibromo-2-hidroibenzoico (1,0 equiv.), trietilamina (1,0 equiv.) y azida difenil fosforílica (1,0 equiv.) en tolueno (1,7 M), y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se desactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico aislado se lavó dos veces con disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptano y un gradiente de EtOAc de 0-40%. Se aisló 5,7-

dibromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona con un rendimiento del 63% como un sólido blanco. LCMS (m/z) (M+H) = 490./492,9/494,9, Rt = 0,80 min.

Paso 2: A una disolución de 5,7-dibromobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DME (0,68 M) se añadió Na_2CO_3 (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.) a la mezcla de reacción y el sistema se purgó de nuevo con nitrógeno. El vial se tapó y se sometió a microondas durante 20 minutos a 120 °C. El bruto se repartió en $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ y la capa orgánica se aisló, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptano y un gradiente de EtOAc de 0-50%. La reacción proporcionó una relación de casi 1:1 de los dos productos posibles (*N*-(3-(5-bromo-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-7-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida y *N*-(3-(7-bromo-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida) que se utilizaron juntos en el siguiente paso. LCMS (m/z) (M+H) = 493,1 a Rt = 1,07 y 1,08.

Paso 3: Una mezcla de *N*-(3-(5-bromo-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-7-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida y *N*-(3-(7-bromo-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), morfolina (4,0 equiv.), precatalizador de RuPhos (0,1 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2",6"-diisopropoxibifenilo (0,1 equiv.) se disolvieron en THF (0,055) y el sistema se purgó con nitrógeno. Se añadió HMDS (7,0 equiv.) a la mezcla, y el recipiente de reacción se selló y calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aislaron *N*-(4-metil-3-(5-morfolino-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-7-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida y *N*-(4-metil-3-(7-morfolino-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-5-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 9 y 8% respectivamente. LCMS (m/z) (M+H) = 498 a Rt = 0,84 y LCMS (m/z) (M+H) = 498 a Rt = 0,93. La asignación de la estructura es provisional; en este momento no se dispone de datos de H-RMN.

Ejemplo 828: *N*-(4-metil-3-(5-morfolinoimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



Paso 1: A 6-cloro-2-(metiltio)pirimidin-4-amina (1,0 equiv.) en EtOH (0,7 M) se añadió cloroacetaldehído al 50% en agua (10,0 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El LCMS mostró producto (m/z) (M+H) = 200 a Rt = 0,41 min y pequeñas cantidades de material de partida. La reacción se dejó durante 40 minutos más. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se concentró. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con disolución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y un gradiente de MeOH de 0-4%. La 7-cloro-5-(metiltio)imidazo[1,2-c]pirimidina deseada se aisló con un rendimiento cuantitativo. LCMS (m/z) (M+H) = 201,9 a Rt = 0,40 minutos.

Paso 2: Se calentó a reflujo 7-cloro-5-(metiltio)imidazo[1,2-c]pirimidina (1,0 equiv.) en MeOH (1,13M) y disolución de hidróxido de potasio 2N (3,5 equiv.) durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en DCM y pequeñas cantidades de MeOH, se cargó sobre Celite, se concentró y se transfirió a un cartucho. El material bruto se

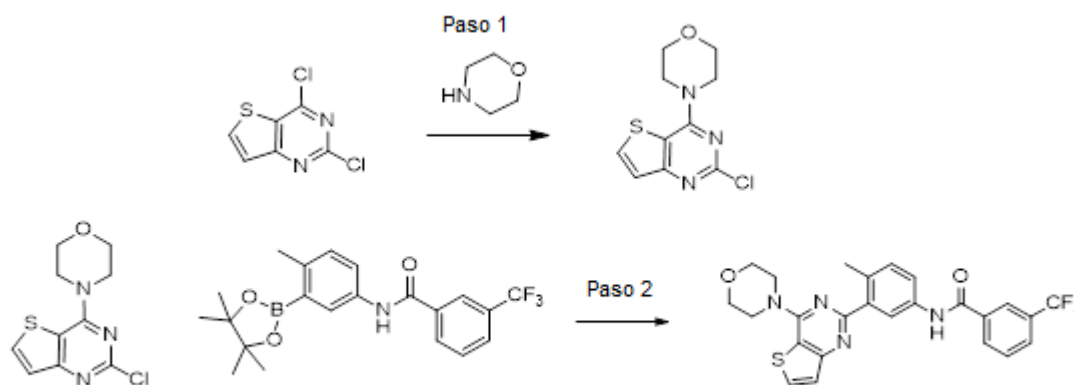
purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y un gradiente de MeOH de 0-13%. Se aisló 7-cloroimidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol, 75%. LCMS (m/z) (M+H) = 170 a R_t = 0,23 minutos.

Paso 3: A un matraz que contenía 7-cloroimidazo[1,2-c]pirimidin-5-ol (1,0 equiv.) se añadió POCl_3 (13,0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se cargó en Celite y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y gradiente de MeOH de 0-10%. Se aisló 5,7-dicloroimidazo[1,2-c]pirimidina con un rendimiento del 56%. LCMS (m/z) (M+H) = 188/190 a R_t = 0,49 minutos.

Paso 4: A un matraz que contenía 5,7-dicloroimidazo[1,2-c]pirimidina (1,0 equiv.) en una mezcla 3:1 de DCM y MeOH (0,7 M) a 0 °C se añadió morfolina (4,0 equiv.) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la TA. Después de 3 h seguía habiendo un poco de material de partida presente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h más para garantizar su finalización. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con DCM y gradiente de MeOH de 0-5%. Se aisló 4-(7-cloroimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)morfolina con un rendimiento del 27%. LCMS (m/z) (M+H) = 238,9 a R_t = 0,41 minutos.

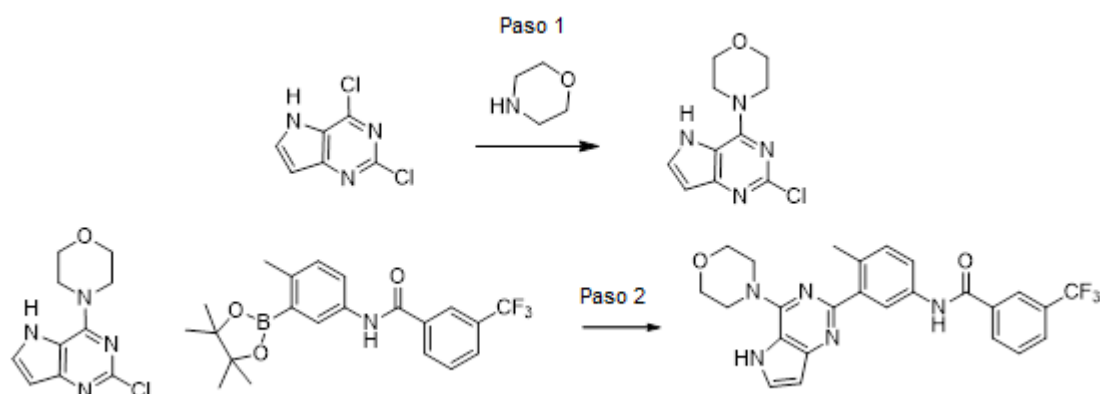
Paso 5: A una disolución de 4-(7-cloroimidazo[1,2-c]pirimidin-5-il)morfolina (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,9 equiv) en DME (0,1 M) se añadió carbonato de sodio 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 15 minutos a 120 °C. Seguía habiendo algo de material de partida presente. Se añadieron 0,1 equiv. adicionales del catalizador de paladio y el sistema se purgó con nitrógeno. El vial se tapó y se introdujo en el reactor de microondas durante 15 minutos a a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/ H_2O . La capa orgánica se aisló, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(4-metil-3-(5-morfolinoimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 20%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ ppm 2,41 (s, 3 H) 2,52 (s, 1 H) 3,54 (s a., 4 H) 3,82 (d, $J=4,30$ Hz, 4 H) 7,33 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,71 - 7,83 (m, 2 H) 7,97 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,03 - 8,10 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,23 - 8,35 (m, 2 H) 10,56 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 482 a R_t = 0,78 minutos.

Ejemplo 829: *N*-(4-metil-3-(4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

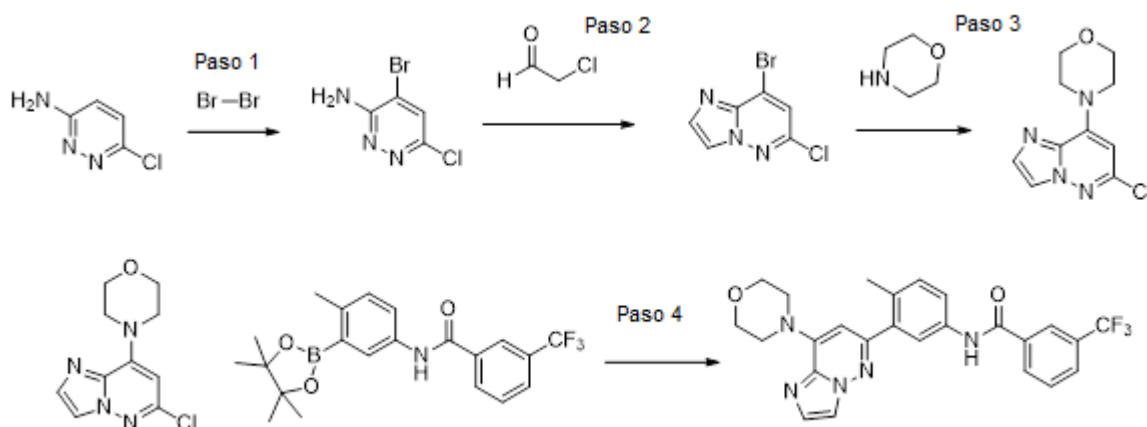


Paso 1: Se agitaron 2,4-diclorotieno[3,2-d]pirimidina (1,0 equiv.) y morfolina (2,2 equiv.) en un tubo sellado a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice eluyendo con heptano y un gradiente de EtOAc de 0-100%. La 4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina deseada se aisló con un rendimiento del 90%. LCMS (m/z) (M+H) = 256 a R_t = 0,68 minutos.

Paso 2: A una disolución de 4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,9 equiv) en DME (0,1 M) se añadió carbonato de sodio 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. Seguía habiendo algo de material de partida presente. El vial se introdujo en el reactor de microondas durante 20 minutos más a a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/ H_2O . La capa orgánica se aisló, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(4-metil-3-(4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 14%. ^1H RMN (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ ppm 3,67 - 3,71 (m, 1 H) 3,75 (t, $J=4,70$ Hz, 4 H) 3,82 - 3,88 (m, 1 H) 3,97 (d, $J=4,30$ Hz, 4 H) 7,29 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,47 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,82 (m, 2 H) 7,91 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,19 - 8,29 (m, 2 H) 8,33 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,51 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 499 a R_t = 0,83 minutos.

Ejemplo 830: *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

- 5 **Paso 1:** A una disolución de 2,4-dicloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidina (1,0 equiv.) en THF (0,53 M) se añadió morfolina (1,2 equiv.) seguida de DIEA (2,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el bruto se repartió en EtOAc/NaHCO₃. Se aisló la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La 4-(2-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina deseada se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 239 a Rt = 0,56 minutos.
- 10 **Paso 2:** A una disolución de 4-(2-cloro-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,9 equiv.) en DME (0,1 M) se añadió carbonato de sodio 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 20%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 3,80 (t, J=4,50 Hz, 4 H) 4,04 (s a., 4 H) 6,60 (s a., 1 H) 7,42 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,74 - 7,87 (m, 2 H) 7,87 - 8,01 (m, 2 H) 8,11 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,21 - 8,32 (m, 2 H) 10,64 (s a., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482 a Rt = 0,81 minutos.
- 20 **Ejemplo 831:** *N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



- 25 **Paso 1:** A 6-cloropiridazin-3-amina (1,0 equiv.) y NaHCO₃ (1,84 equiv.) en MeOH (2,3 M) a 0 °C se añadió bromo (1,1 equiv.) gota a gota y la mezcla se dejó agitar durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de agua y se concentró hasta que precipitó el sólido. La mezcla se enfrió entonces en un baño de hielo-agua, se filtró y se secó para obtener la 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina deseada como un sólido marrón con un rendimiento del 86%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 207,9/209,9/211,9 a Rt = 0,50 minutos.
- 30 **Paso 2:** A 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (1,0 equiv.) en EtOH (0,48 M) se añadió cloroacetaldehído al 50% en agua (10,0 equiv.) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se concentró para dar una suspensión

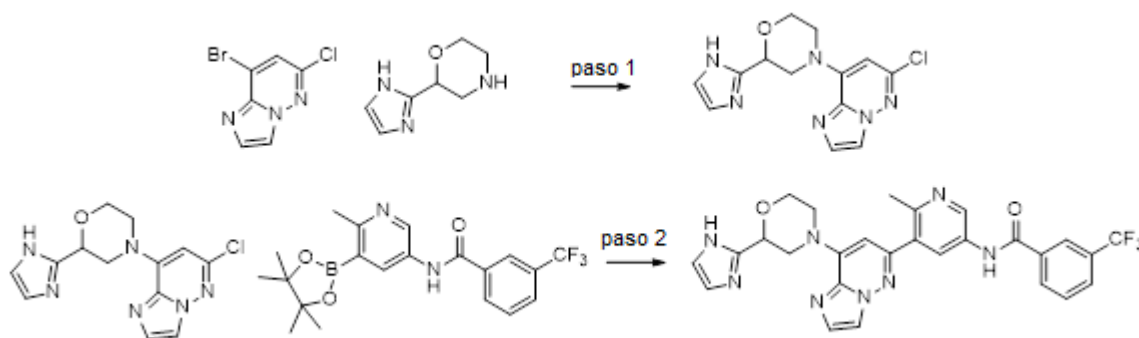
densa marrón y la 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina deseada se utilizó tal cual en el siguiente paso. Se asumió que el rendimiento era cuantitativo. LCMS (m/z) (M+H) = 231,9/233,9/235,9 a Rt = 0,55 minutos.

5 **Paso 3:** A un matraz que contenía 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (1,0 equiv.) en EtOH (0,650 M) se añadió morfolina (10,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h momento en el que la reacción había finalizado. El disolvente se eliminó al vacío y la 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)morfolina bruta se utilizó tal cual en el siguiente paso. Se asumió que el rendimiento era cuantitativo. LCMS (m/z) (M+H) = 239,1 a Rt = 0,68 minutos.

10 **Paso 4:** A una disolución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)morfolina (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,9 equiv.) en DME (0,1 M) se añadió carbonato de sodio 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 15 minutos a 120 °C. Seguía habiendo material de partida sin reaccionar presente, se añadieron 0,3 equivalentes adicionales de *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida y el vial se introdujo en el reactor de microondas durante 15 minutos a 130 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 20%. 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 0,96 - 1,10 (m, 5 H) 2,25 - 2,35 (m, 3 H) 3,42 (c, J=7,04 Hz, 4 H) 3,71 - 3,80 (m, 5 H) 6,31 - 6,41 (m, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 1 H) 7,71 - 7,86 (m, 3 H) 7,90 - 8,00 (m, 1 H) 8,06 - 8,13 (m, 1 H) 8,20 - 8,34 (m, 2 H) 10,44 - 10,55 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 482 a Rt = 0,89 minutos.

20

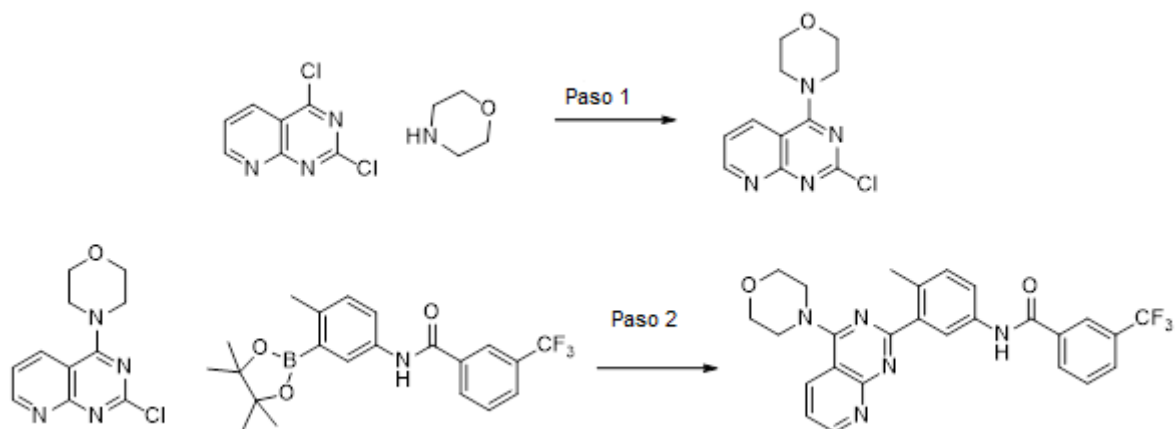
Ejemplo 832: Síntesis de *N*-(5-(8-(2-(1H-imidazol-2-il)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



25 **Paso 1:** Una disolución de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (1,0 equiv.), sal bisclorhidrato de 2-(1H-imidazol-2-il)morfolina (1,0 equiv.) y trietilamina (3,0 equiv.) en NMP (0,143 M) se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-2-(1H-imidazol-2-il)morfolina como la sal de TFA con un rendimiento del 14%. LCMS (m/z) (M+H) = 304,9, Rt = 0,50 min.

30

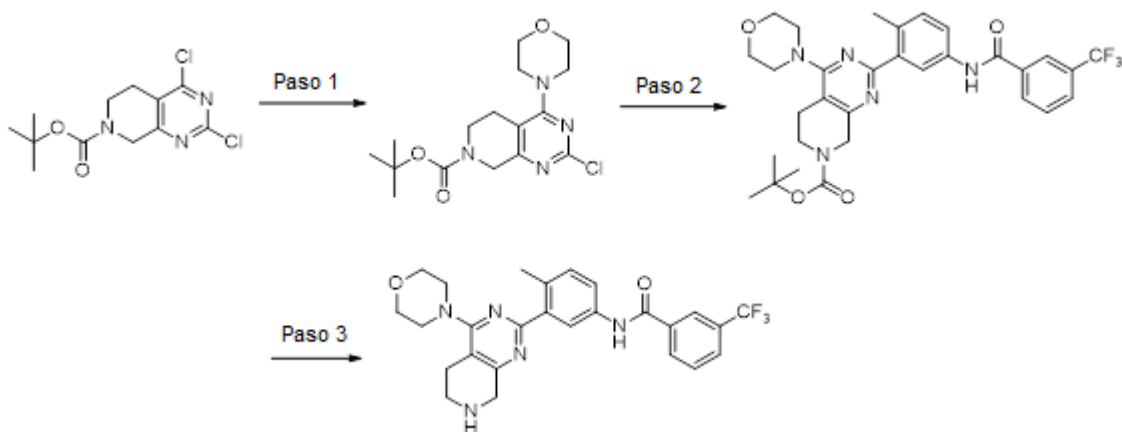
35 **Paso 2:** Una mezcla de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)-2-(1H-imidazol-2-il)morfolina (1,0 equiv.), *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), carbonato de sodio (2 M, 3 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,5 equiv.) en DME (0,08 M) se calentaron hasta 120 °C durante 30 min en el microondas. Después de enfriar hasta TA, la fase orgánica se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa. Tras liofilizar las fracciones puras, se aisló *N*-(5-(8-(2-(1H-imidazol-2-il)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 3,1%. LCMS (m/z) (M+H) = 549,2, Rt = 0,67 min. 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 3,12 - 3,21 (m, 4 H), 3,64 (s, 3 H), 3,80 - 3,90 (m, 4 H), 6,96 (d, J=1,96 Hz, 2 H), 7,41 (d, J=1,96 Hz, 2 H), 7,52 - 7,62 (m, 1 H), 7,84 - 7,92 (m, 1 H), 7,97 (s a., 2 H), 8,05 - 8,12 (m, 1 H), 8,14 - 8,20 (m, 1 H).

Ejemplo 833: *N*-(4-metil-3-(4-morfolinopirido[2,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 **Paso 1:** A un matraz que contenía 2,4-dicloropirido[2,3-d]pirimidina (1,0 equiv.) en THF (0,42 M) se añadieron morfolina (1,2 equiv.) y DIEA (2,0 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió en EtOAc/NaHCO₃. Se aisló la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La 4-(2-cloropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina bruta se utilizó tal cual en el siguiente paso. Se asumió que el rendimiento era cuantitativo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 251 a Rt = 0,58 minutos.

10 **Paso 2:** A una disolución de 4-(2-cloropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,9 equiv.) en DME (0,1 M) se añadió carbonato de sodio 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(4-metil-3-(4-morfolinopirido[2,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 40%. ¹H RMN (400 MHz, <dms^DO) δ ppm 2,40 - 2,47 (m, 9 H) 2,47 (s, 1 H) 3,68 - 3,83 (m, 1 H) 3,76 (t, J=4,50 Hz, 1 H) 4,04 (s a., 1 H) 7,34 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,22, 4,30 Hz, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 1 H) 7,80 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 8,12 - 8,32 (m, 1 H) 8,61 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,93 - 9,05 (m, 1 H) 10,58 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 494 a Rt = 0,78 minutos.

20

Ejemplo 834: *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

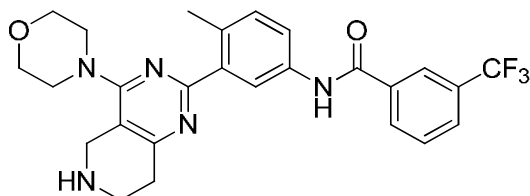
25 **Paso 1.** A un matraz que contenía 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) en THF (0,55 M) se añadieron morfolina (1,2 equiv.) y DIEA (2,0 equiv.), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El LCMS mostró un producto mayoritario. La mezcla de reacción se concentró y la mezcla se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 355 a Rt = 0,82 minutos.

30 **Paso 2.** A una disolución del 2-cloro-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo bruto (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DME

(0,14 M) se añadió una disolución 2M de Na₂CO₃ (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) a la mezcla de reacción y el sistema se purgó de nuevo con nitrógeno. El vial de reacción se tapó y se sometió a microondas durante 20 minutos a 120 °C. El bruto se repartió en H₂O/EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando heptano hasta un 50% de EtOAc en heptano. Se aisló 2-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo con un rendimiento del 27%. LCMS (*m/z*) [M+H]⁺ = 598 a Rt = 0,89 min.

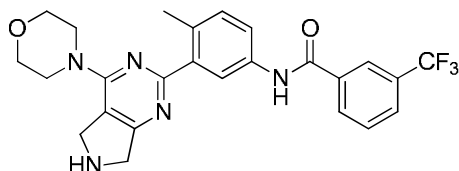
Paso 3. A una disolución de 2-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-4-morfolino-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) en DCM (0,04 M) se añadió TFA (15 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en DMSO y se purificó en la prep. Se aisló *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 68%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,75 - 3,01 (m, 2 H) 3,22 (s, 1 H) 3,73 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 4,08 - 4,37 (m, 2 H) 5,74 (s, 1 H) 7,28 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,67 - 7,83 (m, 2 H) 7,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,11 - 8,40 (m, 3 H) 9,17 (s a., 2 H) 10,34 - 10,65 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498 a Rt = 0,57 minutos.

Ejemplo 835: *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



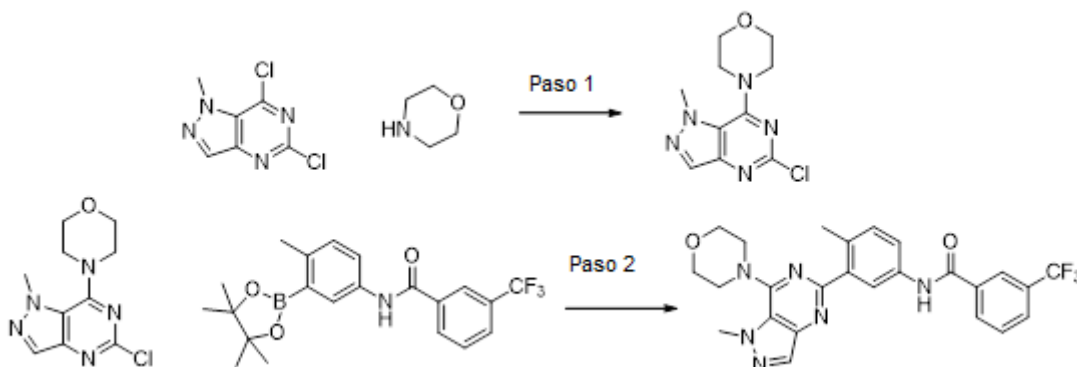
Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto del Ejemplo 834. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 3,02 (t, J=6,26 Hz, 2 H) 3,35 (d, J=4,30 Hz, 5 H) 3,67 (d, J=4,30 Hz, 5 H) 4,07 - 4,26 (m, 2 H) 7,08 - 7,37 (m, 1 H) 7,61 - 7,79 (m, 2 H) 7,91 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,06 - 8,33 (m, 3 H) 8,80 - 9,08 (m, 2 H) 10,47 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498 a Rt = 0,68 minutos.

Ejemplo 836: *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto del Ejemplo 834. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,37 - 2,61 (m, 11 H) 3,68 (s a., 5 H) 4,39 (s a., 1 H) 4,75 (s a., 1 H) 7,28 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,69 - 7,82 (m, 1 H) 7,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,12 - 8,36 (m, 1 H) 9,59 (s a., 1 H) 10,51 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484 a Rt = 0,72 minutos.

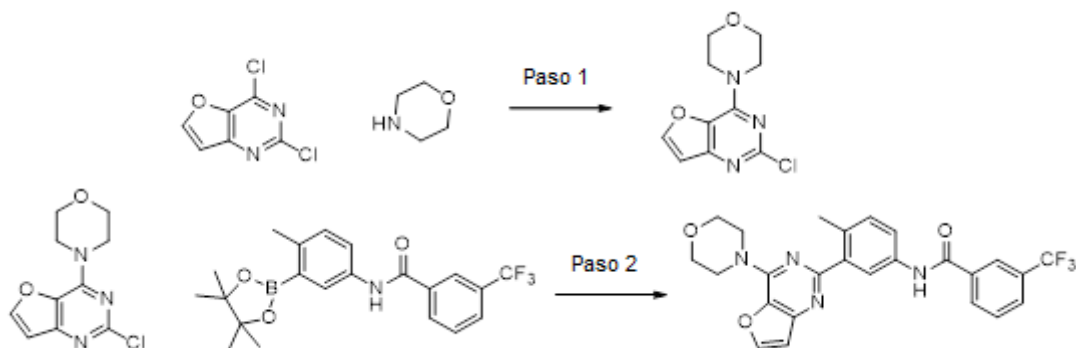
Ejemplo 837: *N*-(4-metil-3-(1-metil-7-morfolino-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



Paso 1: A un matraz que contenía 5,7-dicloro-1-metil-3a,7a-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (1,0 equiv.) en EtOH (0,25 M) se añadió morfolina (10,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 45 min. El disolvente se eliminó al vacío y la 4-(5-cloro-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)morfolina bruta se utilizó tal cual en el siguiente paso. Se asumió que el rendimiento era cuantitativo. LCMS (m/z) (M+H) = 254 a R_t = 0,56 minutos.

Paso 2: A una disolución de 4-(5-cloro-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)morfolina (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,9 equiv.) en DME (0,1 M) se añadió carbonato de sodio 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(4-metil-3-(1-metil-7-morfolino-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 20%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 3,72 - 3,88 (m, 5 H) 4,09 - 4,25 (m, 3 H) 7,14 - 7,41 (m, 1 H) 7,70 - 7,84 (m, 2 H) 7,89 - 8,03 (m, 1 H) 8,15 - 8,38 (m, 4 H) 10,51 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 497 a R_t = 0,82 minutos.

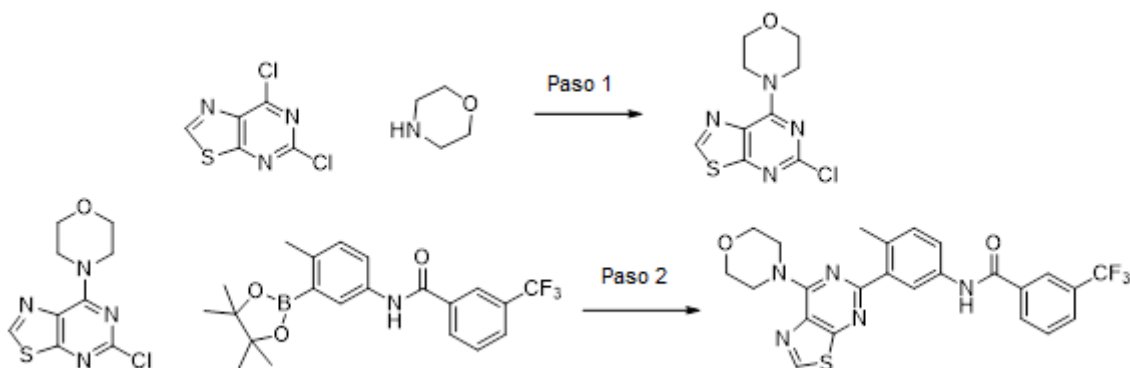
Ejemplo 838: *N*-(4-metil-3-(4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



Paso 1: A un matraz que contenía 2,4-diclorofuro[3,2-d]pirimidina (1,0 equiv.) en EtOH (0,79 M) se añadió morfolina (10,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y la 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina bruta se utilizó tal cual en el siguiente paso. Se asumió que el rendimiento era cuantitativo. LCMS (m/z) (M+H) = 240/242 a R_t = 0,59 minutos.

Paso 2: A una disolución de 2-cloro-4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidina (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DME (0,1 M) se añadió carbonato de sodio 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(4-metil-3-(4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 40%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 3,76 (t, J=4,50 Hz, 4 H) 3,98 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 7,07 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,66 - 7,85 (m, 2 H) 7,95 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,21 - 8,39 (m, 3 H) 10,50 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 483 a R_t = 0,81 minutos.

Ejemplo 839: *N*-(4-metil-3-(7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



Paso 1: A un matraz que contenía 5,7-diclorotiazolo[5,4-d]pirimidina (1,0 equiv.) en EtOH (0,73 M) se añadió morfolina (10,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y la 4-(5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina bruta se utilizó tal cual en el siguiente paso. Se asumió que el rendimiento era cuantitativo. LCMS (m/z) ($M+H$) = 257/259 a R_t = 0,70 minutos.

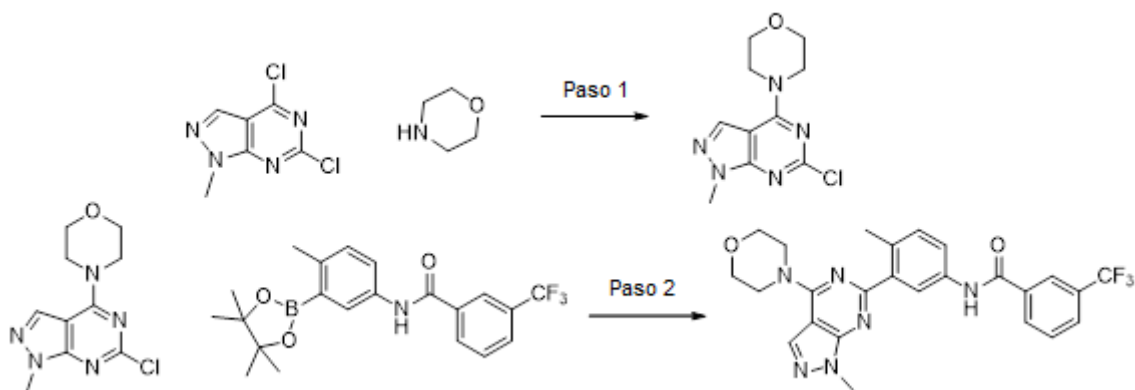
5

10

15

Paso 2: A una disolución de 4-(5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-7-il)morfolina (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DME (0,1 M) se añadió Na_2CO_3 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 125 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/ H_2O . La capa orgánica se aisló, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(4-metil-3-(7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 40%. ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,73 (s, 1 H) 2,52 (s, 1 H) 3,76 (t, $J=4,50$ Hz, 4 H) 4,33 (s a., 3 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,77 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,84 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,95 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,24 - 8,35 (m, 2 H) 9,26 (s, 1 H) 10,52 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 500 a R_t = 1,02 minutos.

Ejemplo 840: *N*-(4-metil-3-(1-metil-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



20

Paso 1: A un matraz que contenía 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (1,0 equiv.) en EtOH (0,70 M) se añadió morfolina (10,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío y la 4-(6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina bruta se utilizó tal cual en el siguiente paso. Se asumió que el rendimiento era cuantitativo. LCMS (m/z) ($M+H$) = 254/256 a R_t = 0,60 minutos.

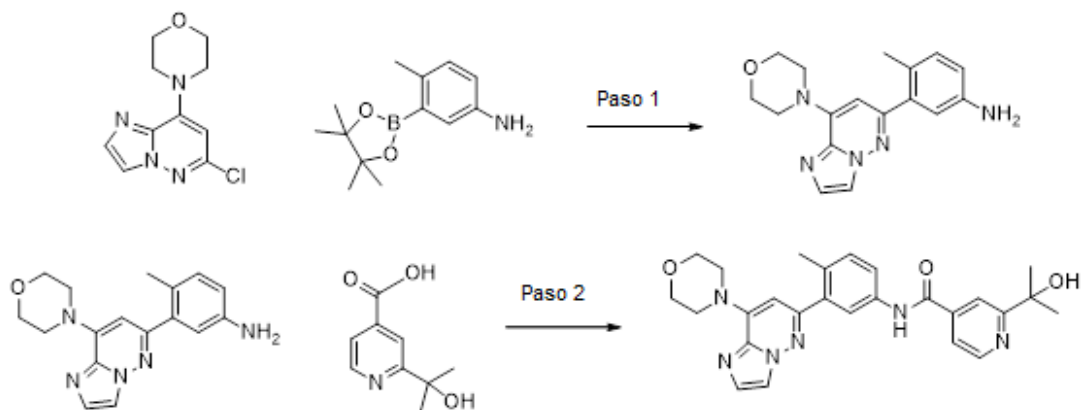
25

30

Paso 2: A una disolución de 4-(6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DME (0,1 M) se añadió carbonato de sodio 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 15 minutos a 125 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/ H_2O . La capa orgánica se aisló, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(4-metil-3-(1-metil-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 40%. ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,73 (s, 1 H) 3,72 - 3,78 (m, 8 H) 7,27 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,70 - 7,85 (m, 3 H) 7,95 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,23 - 8,36 (m, 5 H) 10,50 (s, 2 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 497 a R_t = 0,93 minutos.

Ejemplo 841: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)isonicotinamida

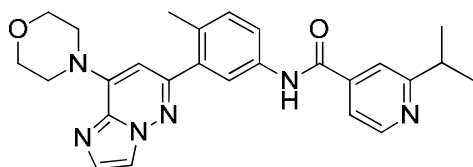
35



Paso 1: Un matraz de fondo redondo que contenía una disolución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)morfolina (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,0 equiv) y Na₂CO₃ 2M (3,0 equiv.) en DME (1,3M) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,07 equiv.) a la disolución y el sistema se purgó de nuevo durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120 °C durante la noche en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó en una columna de fase inversa neutra utilizando un 40% de acetonitrilo/agua para dar 4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)anilina con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,01 - 2,19 (m, 3 H) 3,65 - 3,80 (m, 4 H) 3,89 - 4,04 (m, 4 H) 4,96 (s, 2 H) 6,24 (s, 1 H) 6,55 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 6,61 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 6,93 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=0,78 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 310 a Rt = 0,42 minutos.

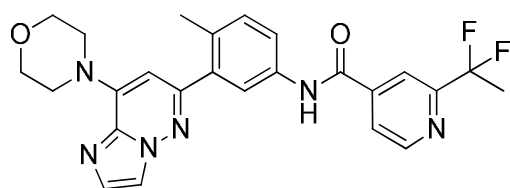
Paso 2: A un matraz de fondo redondo que contenía una disolución de 4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)anilina (1,0 equiv.) y ácido 2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotínico (1,1 equiv) en DMF (3,9 M) se añadieron HATU (1,1 equiv.) y DIEA (3,0 equiv.), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc/H₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificaron en una columna de fase inversa neutra utilizando un 40% de acetonitrilo/agua para dar 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)isonicotinamida con un rendimiento del 64%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,39 - 1,54 (m, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,30 (s, 6 H) 3,69 - 3,84 (m, 4 H) 3,93 - 4,10 (m, 4 H) 5,34 (s, 1 H) 6,34 (s, 1 H) 7,32 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 2 H) 8,08 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,66 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,40 - 10,66 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473 a Rt = 0,58 minutos.

Ejemplo 842: 2-isopropil-N-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)isonicotinamida



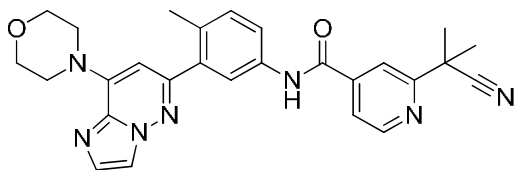
Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 841. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,28 (d, J=6,65 Hz, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,15 (spt, J=6,91 Hz, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 5 H) 6,36 (s, 1 H) 7,33 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,71 - 7,86 (m, 4 H) 7,99 - 8,17 (m, 1 H) 8,55 - 8,86 (m, 1 H) 10,53 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 457,3 a Rt = 0,59 minutos.

Ejemplo 843: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)isonicotinamida



Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 841. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,03 (t, J=19,17 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,76 (d, J=4,30 Hz, 5 H) 3,99 (d, J=4,70 Hz, 8 H) 6,36 (s, 1 H) 7,34 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 2 H) 8,02 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,73 - 9,01 (m, 1 H) 10,55 - 10,80 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 479,3 a Rt = 0,74 minutos.

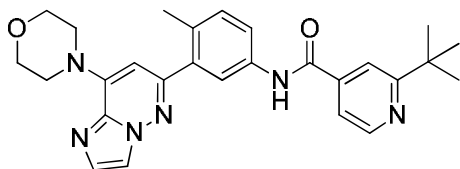
Ejemplo 844: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)isonicotinamida



Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto del Ejemplo 841. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,67 - 1,75 (m, 6 H) 2,26 (s, 4 H) 3,66 - 3,76 (m, 4 H) 3,95 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 6,30 (s, 1 H) 7,29 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 2 H) 7,80 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,74 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,53 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 482 a Rt = 0,74 minutos.

5

Ejemplo 845: 2-(*tert*-butil)-*N*-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)fenil)isonicotinamida

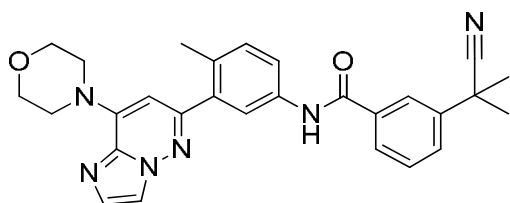


Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 841. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,31 (s, 9 H) 2,25 (s, 3 H) 3,58 - 3,77 (m, 5 H) 6,32 (s, 1 H) 7,28 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,65 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,66 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,46 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 471 a Rt = 0,63 minutos.

10

Ejemplo 846: 3-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)fenil)benzamida

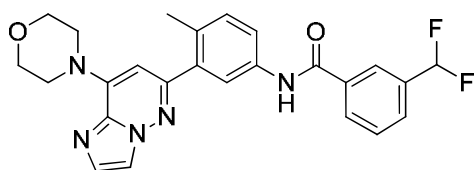
15



Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 841. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,69 - 1,78 (m, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,71 - 3,81 (m, 4 H) 3,94 - 4,01 (m, 5 H) 6,38 (s, 1 H) 7,31 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 2 H) 7,73 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,76 - 7,83 (m, 2 H) 7,93 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 10,34 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 481 a Rt = 0,78 minutos.

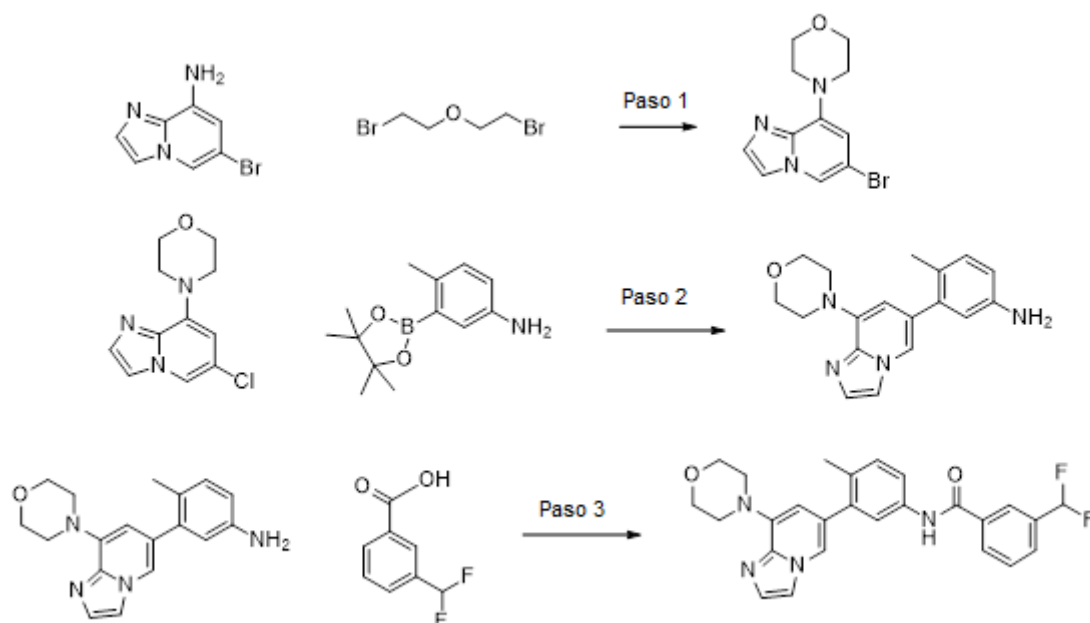
20

Ejemplo 847: 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)fenil)benzamida



Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 841. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,95 - 4,04 (m, 5 H) 6,38 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 6,96 - 7,28 (m, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,31 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 7,74 - 7,86 (m, 3 H) 8,01 - 8,23 (m, 3 H) 10,35 - 10,55 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 464 a Rt = 0,77 minutos.

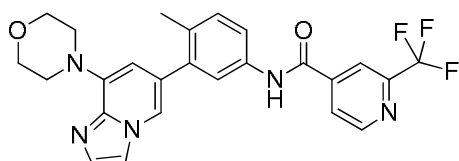
25

Ejemplo 848: *N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

Paso 1: Se añadió NaH (3,0 equiv.) a una disolución de 6-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-8-amina (1,0 equiv.) en DMF (2,4 M) a 0 °C. Se dejó que la mezcla alcanzara la TA y se agitó durante 15 min. Se le añadió 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (1,5 equiv) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se desactivó mediante la adición de agua gota a gota. Precipitó un sólido que se filtró y la capa acuosa se retroextrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El precipitado y el producto de extracción se combinaron para dar la 4-(6-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)morfolina deseada con un rendimiento del 56% que se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 284 a Rt = 0,38 minutos.

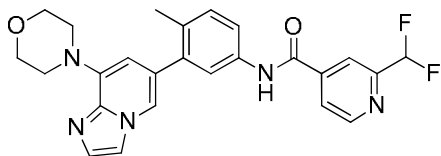
Paso 2: A una disolución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)morfolina (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,0 equiv) en DME (0,07 M) se añadió Na₂CO₃ 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) a la disolución y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. Seguía habiendo algo de éster boronato presente, por lo tanto, se añadieron 0,5 equiv. adicionales de 4-(6-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-8-il)morfolina y el vial se introdujo en el reactor de microondas durante 20 min más a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando heptano hasta un 100% de EtOAc en heptano. Se obtuvo 4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)anilina con un rendimiento del 61 %. LCMS (*m/z*) (M+H) = 309 a Rt = 0,37 minutos.

Paso 3: Se añadió HATU (1,1 equiv.) a una disolución de 4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)anilina (1,0 equiv.), ácido 3-(difluorometil)benzoico (1,0 equiv) y DIEA (2,0 equiv.) en DMF (0,1 M), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a TA. La reacción se trató con agua y el precipitado se eliminó por filtración. El sólido se disolvió en DCM y se purificó en una columna de gel de sílice utilizando heptano hasta un 85% de EtOAc en heptano. Se obtuvo 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil)benzamida con un rendimiento del 76 %. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,67 (s, 1 H) 3,54 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 3,75 - 3,84 (m, 4 H) 6,38 (s, 1 H) 6,98 - 7,27 (m, 1 H) 7,30 (d, J=9,00 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,64 - 7,80 (m, 4 H) 7,89 (s, 1 H) 8,06 - 8,23 (m, 3 H) 10,26 - 10,51 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 463,2 a Rt = 0,76 minutos.

Ejemplo 849: *N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

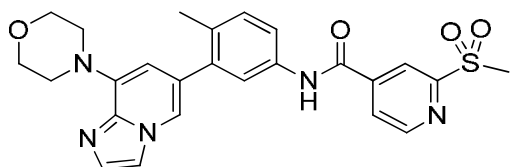
5 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 848. El bruto se purificó mediante HPLC y el producto se aisló como la sal de TFA con un rendimiento del 71%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 3,20 (s a., 4 H) 3,74 - 3,84 (m, 4 H) 6,97 - 7,15 (m, 1 H) 7,33 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,77 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,00 (s a., 1 H) 8,06 - 8,22 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,45 (s a., 1 H) 8,93 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482,2 a Rt = 0,74 minutos.

Ejemplo 850: 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil)isonicotinamida



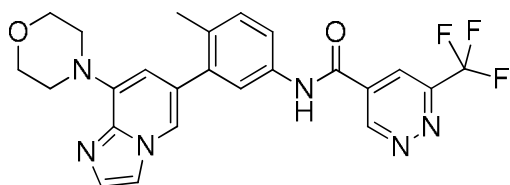
10 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 848. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,54 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 3,71 - 3,85 (m, 4 H) 6,37 (s, 1 H) 6,88 - 7,23 (m, 1 H) 7,32 (d, J=9,00 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 8,04 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=2,35 Hz, 2 H) 8,89 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 464,4 a Rt = 0,68 minutos.

15 **Ejemplo 851:** *N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil)-2-(metilsulfonyl)isonicotinamida

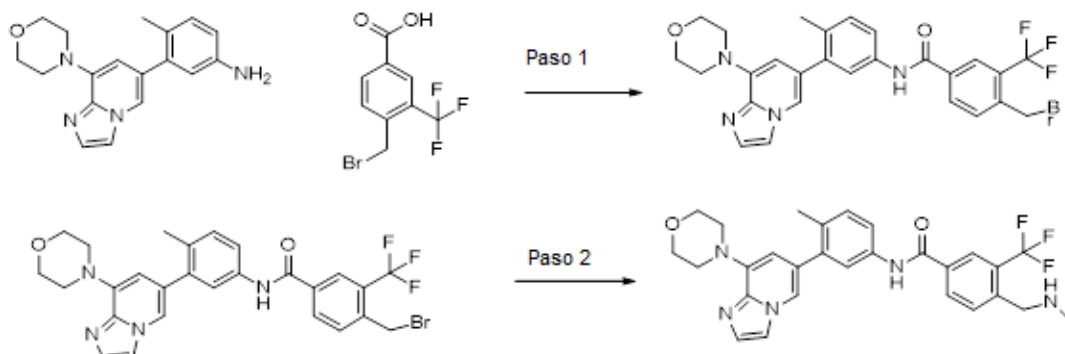


20 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 848. El bruto se purificó mediante HPLC y el producto se aisló como la sal de TFA con un rendimiento del 37%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,24 (s a., 4 H) 3,30 - 3,37 (m, 4 H) 3,79 - 3,90 (m, 4 H) 7,04 - 7,23 (m, 1 H) 7,39 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 8,08 (s a., 1 H) 8,17 - 8,29 (m, 2 H) 8,51 (s, 2 H) 8,99 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 492,2 a Rt = 0,61 minutos.

25 **Ejemplo 852:** *N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

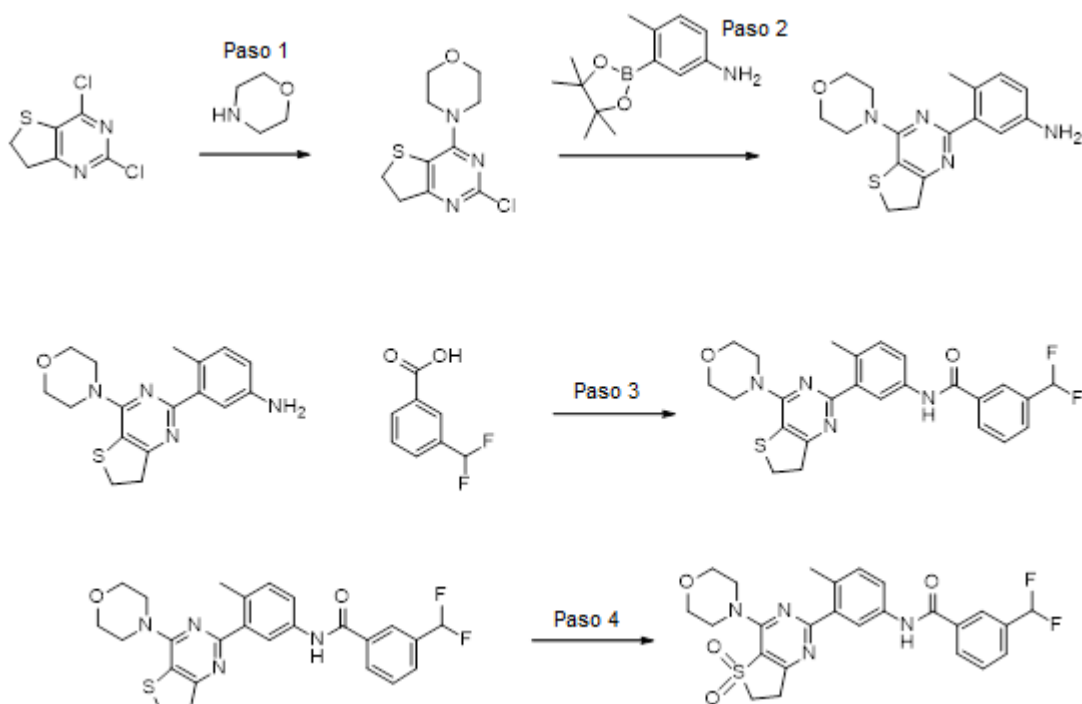


30 Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 848. El bruto se purificó mediante HPLC y el producto se aisló como la sal de TFA con un rendimiento del 36%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,27 (s, 6 H) 3,26 (s a., 8 H) 3,78 - 3,90 (m, 7 H) 7,08 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,05 (s a., 1 H) 8,23 (s a., 1 H) 8,49 (s a., 1 H) 8,66 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 9,90 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 10,92 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,2 a Rt = 0,69 minutos.

Ejemplo 853: *N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 **Paso 1:** Se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,0 equiv.) a una disolución de 4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)anilina (1,0 equiv.), ácido 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzoico (1,0 equiv.) y EDC.HCl (1,0 equiv.) en DMF (0,1 M), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a TA. La reacción se trató con agua y el precipitado se eliminó por filtración. El sólido se secó y se utilizó tal cual en el siguiente paso.

10 **Paso 2:** Se añadió metilamina 2M en THF (70 equiv.) a una disolución de 4-(bromometil)-*N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), y el vial se selló y se calentó hasta 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el bruto se purificó mediante HPLC para dar la *N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)fenil)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida deseada como la sal de TFA con un rendimiento del 53%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 2,71 (s a., 3 H) 3,30 (s a., 4 H) 3,79 - 3,87 (m, 4 H) 4,38 (s a., 2 H) 7,36 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,72 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,88 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,96 (s a., 1 H) 8,17 (s a., 1 H) 8,29 - 8,38 (m, 2 H) 8,43 (s a., 1 H) 9,08 (s a., 2 H) 10,59 (s, 1 H) LCMS (*m/z*) (M+H) = 524 a Rt = 0,59 minutos.

Ejemplo 854: 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,5-dioxido-6,7-dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidin-2-il)fenil)benzamida

20 **Paso 1:** A un matraz que contenía 2,4-dicloro-6,7-dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidina (1,0 equiv.) en EtOH (0,48 M) se añadió morfolina (10,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30min. El disolvente se eliminó al vacío y la 4-(2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)morfolina bruta se utilizó tal cual en el siguiente paso. Se asumió que el rendimiento era cuantitativo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 254/258 a Rt = 0,68 minutos.

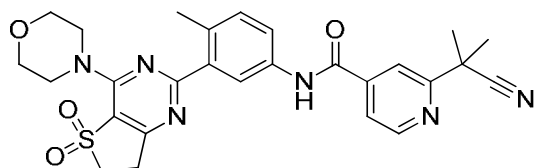
25 **Paso 2:** Un matraz de fondo redondo que contenía una disolución de 4-(2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,0 equiv.) y Na₂CO₃ 2M (3,0 equiv.) en DME (1,3M) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,07 equiv.) a la

disolución y el sistema se purgó de nuevo durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 120 °C durante la noche en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando heptano hasta un 100% de EtOAc en heptano para dar 4-metil-3-(4-morfolino-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)anilina con un rendimiento del 41%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 329 a Rt = 0,44 minutos.

Paso 3: Se añadió HATU (1,1 equiv.) a una disolución de 4-metil-3-(4-morfolino-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)anilina (1,0 equiv.), ácido 3-(difluorometil)benzoico (1,0 equiv.) y DIEA (2,0) en DMF (0,17 M), y la mezcla se dejó agitar a TA durante la noche. El matraz de reacción se enfrió en un baño de hielo y se le añadió agua gota a gota. Se formó un precipitado que se eliminó por filtración, y se obtuvo una cantidad adicional de producto extrayendo el filtrado con EtOAc y concentrándolo a sequedad. El sólido y la extracción se purificaron en una columna de gel de sílice utilizando heptano hasta un 60% de EtOAc en heptano). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483 a Rt = 0,81 minutos.

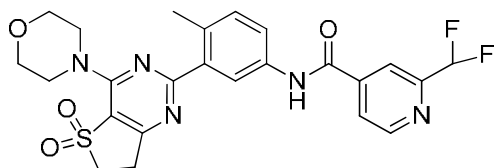
Paso 4: Se añadió mCPBA (2,2 equiv.) en porciones a una disolución de 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)benzamida (1,0 equiv.) en DCM (0,03 M) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó tres veces con Na₂CO₃ acuoso 0,5 M. Se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto como un sólido blanco. El bruto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando heptano hasta un 80% de EtOAc en heptano para dar 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,5-dioxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)benzamida con un rendimiento del 45%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 3,32 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 3,56 - 3,74 (m, 6 H) 3,82 - 3,98 (m, 4 H) 6,93 - 7,23 (m, 1 H) 7,24 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,73 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,04 - 8,14 (m, 2 H) 8,17 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,29 - 10,53 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 515 a Rt = 0,89 minutos.

Ejemplo 855: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,5-dioxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida



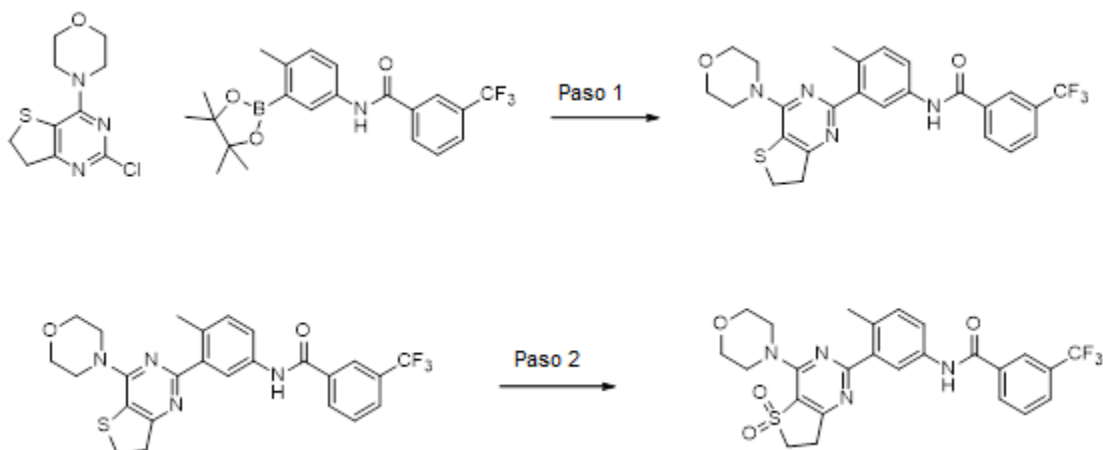
Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 855. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,60 - 1,91 (m, 6 H) 3,36 (t, J=7,24 Hz, 2 H) 3,57 - 3,81 (m, 6 H) 3,87 - 4,06 (m, 4 H) 7,22 - 7,42 (m, 1 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 8,09 - 8,30 (m, 1 H) 8,68 - 8,90 (m, 1 H) 10,51 - 10,73 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 533 a Rt = 0,81 minutos.

Ejemplo 856: 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,5-dioxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida



Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento descrito para el Ejemplo 855. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 3,60 - 3,73 (m, 7 H) 3,91 (t, J=4,50 Hz, 4 H) 6,84 - 7,17 (m, 1 H) 7,27 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,17 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,84 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,56 - 10,77 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 516 a Rt = 0,78 minutos.

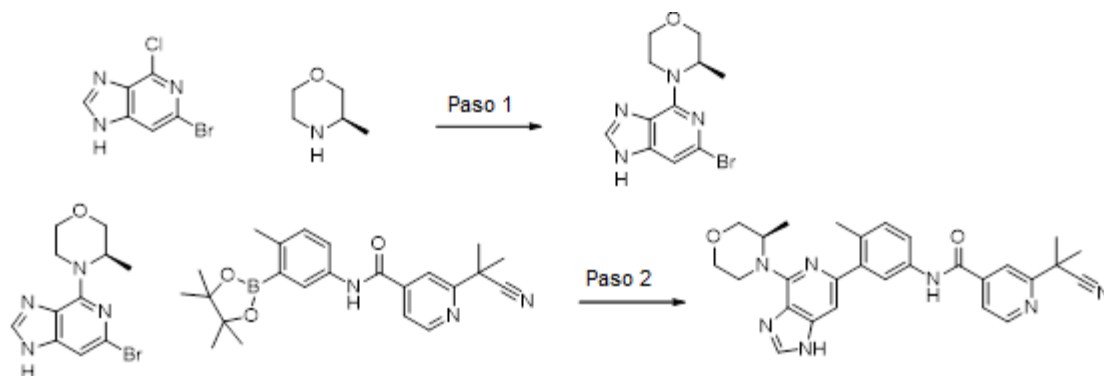
Ejemplo 857: *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,5-dioxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida



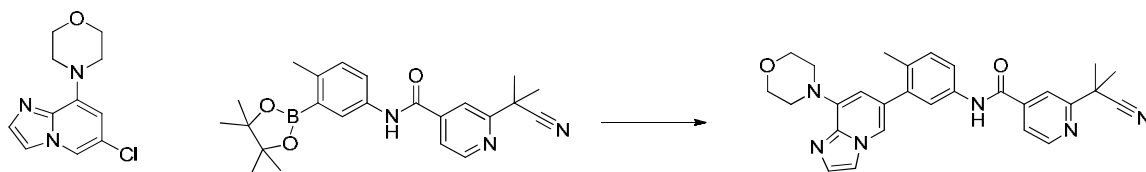
Paso 1: A una disolución de 4-(2-cloro-6,7-dihidro-2H-pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,9 equiv) en DME (0,1 M) se añadió Na_2CO_3 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 15 minutos a 120 °C. Había algo de éster borónico de partida presente, por lo tanto, se añadieron 0,5 equiv. adicionales de 4-(2-cloro-6,7-dihidro-2H-pirimidin-4-il)morfolina y el vial se sometió a microondas durante 30 minutos a 100 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/ H_2O . La capa orgánica se aisló, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El bruto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando heptano hasta un 35% de EtOAc en heptano para dar *N*-(4-metil-3-(5-morfolinoimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 39%. LCMS (m/z) (M+H) = 501 a R_t = 0,82 minutos.

Paso 2: Se añadió mCPBA (2,2 equiv.) en porciones a una disolución de *N*-(4-metil-3-(5-morfolinoimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DCM (0,02 M) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó tres veces con Na_2CO_3 acuoso 0,5 M. Se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto bruto como un sólido blanco. El bruto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando heptano hasta un 50% de EtOAc en heptano para dar *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,5-dioxido-6,7-dihidro-2H-pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 85%. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,32 (s, 2 H) 3,39 (t, $J=7,25$ Hz, 2 H) 3,69 - 3,79 (m, 6 H) 3,99 (t, $J=4,57$ Hz, 4 H) 7,33 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,80 (t, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,88 (dd, $J=8,35, 2,05$ Hz, 1 H) 7,98 (d, $J=7,57$ Hz, 1 H) 8,24 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 8,29 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 10,45 - 10,77 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 533 a R_t = 0,90 minutos.

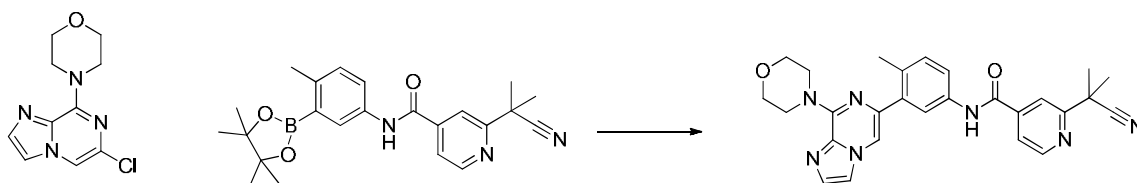
Ejemplo 858: *(R)*-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4-(3-metilmorfolino)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)isonicotinamida



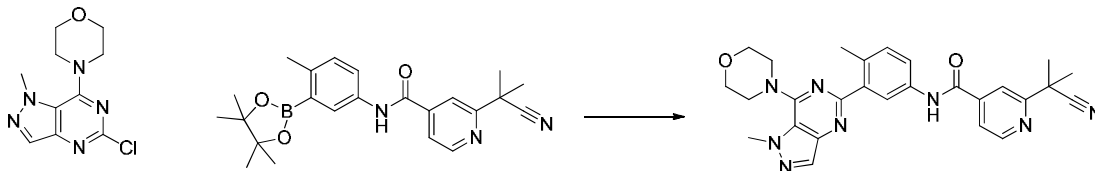
Paso 2: A una disolución de *(R)*-4-(6-bromo-1H-imidazo[4,5-c]piridin-4-il)-3-metilmorfolina (1,0 equiv.) y 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isonicotinamida (1,0 equiv) en DME (0,1 M) se añadió Na_2CO_3 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/ H_2O . La capa orgánica se aisló, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC. Se obtuvo *(R)*-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4-(3-metilmorfolino)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)isonicotinamida con un rendimiento del 24%. ^1H RMN (400 MHz, dmsO) δ ppm 1,11 - 1,48 (m, 3 H) 1,75 (s, 6 H) 2,29 (s a., 3 H) 2,65 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 3,74 (s a., 2 H) 3,96 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 5,41 (s a., 1 H) 7,32 (s a., 1 H) 7,72 (s a., 1 H) 7,79 - 7,89 (m, 2 H) 7,95 - 8,04 (m, 1 H) 8,80 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,44 - 10,69 (m, 1H). LCMS (m/z) (M+H) = 496 a R_t = 0,67 minutos.

Ejemplo 859: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)isonicotinamida

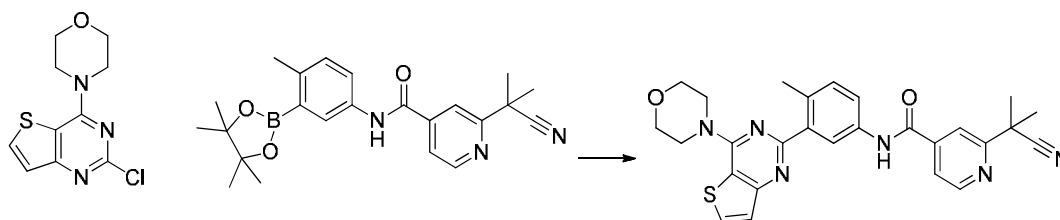
5 A una disolución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)morfolina (1,0 equiv.) y 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isonicotinamida (1,0 equiv) en DME (0,1 M) se añadió Na₂CO₃ 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante HPLC para dar 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 27%. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,68 (s, 6 H) 2,40 (s, 3 H) 2,52 (s, 1 H) 2,99 (s a., 4 H) 7,20 (s a., 1 H) 7,31 - 7,40 (m, 2 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,68 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,07 (s a., 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,72 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,36 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 481 a Rt = 0,67 minutos.

Ejemplo 860: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)isonicotinamida

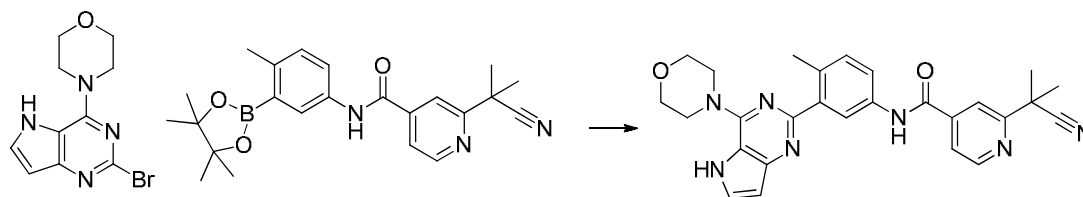
20 A una disolución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il)morfolina (1,0 equiv.) y 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isonicotinamida (1,0 equiv) en DME (0,1 M) se añadió Na₂CO₃ 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 23%. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,69 - 1,83 (m, 6 H) 2,36 (s, 3 H) 3,74 (t, J=4,50 Hz, 4 H) 4,20 (s a., 4 H) 7,29 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,68 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=2,35 Hz, 2 H) 7,94 - 8,04 (m, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 8,79 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 10,55 (s, 1 H) 1H LCMS (*m/z*) (M+H) = 482 a Rt = 0,74 minutos.

Ejemplo 861: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-7-morfolino-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)isonicotinamida

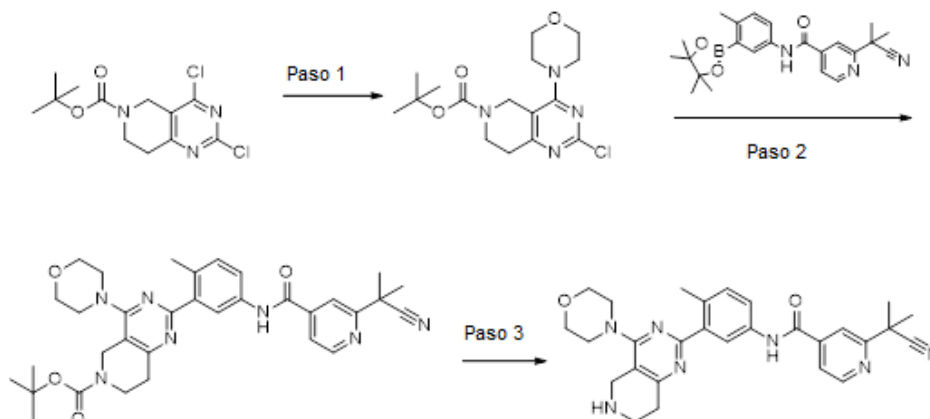
35 A una disolución de 4-(5-cloro-1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)morfolina (1,0 equiv.) y 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isonicotinamida (1,0 equiv) en DME (0,1 M) se añadió carbonato de sodio 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 15 minutos a 125 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-7-morfolino-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 22 %. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,70 - 1,79 (m, 6 H) 3,59 (s a., 5 H) 4,19 (s, 3 H) 7,31 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,21 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,79 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 497 a Rt = 0,71 minutos.

Ejemplo 862: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida

5 A una disolución de 4-(2-clorotieno[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isonicotinamida (1,0 equiv) en DME (0,1 M) se añadió carbonato de sodio 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 19 %. 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 3,76 - 3,85 (m, 5 H) 3,96 - 4,07 (m, 4 H) 7,34 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 7,78 - 7,89 (m, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 8,14 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,80 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 499 a Rt = 0,72 minutos.

15 **Ejemplo 863:** 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(4-morfolino-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida

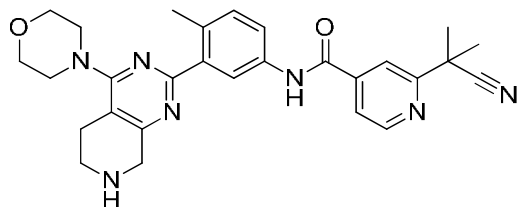
20 A una disolución de 4-(2-bromo-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isonicotinamida (1,0 equiv) en DME (0,1 M) se añadió carbonato de sodio 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 125 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(4-morfolino-5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 45%. 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,34 - 2,43 (m, 3 H) 3,81 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 4,04 (s a., 4 H) 6,61 (s a., 1 H) 7,44 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,78 - 7,88 (m, 2 H) 7,89 - 7,97 (m, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,08 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,81 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482 a Rt = 0,70 minutos.

30 **Ejemplo 864:** 2-(5-(2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamido)-2-metilfenil)-4-morfolino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo

Paso 2. A una disolución de 2-cloro-4-morfolino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DME (0,14 M) se añadió disolución 2M de Na₂CO₃ (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) a la mezcla de reacción y el sistema se purgó de nuevo con nitrógeno. El vial de reacción se tapó y se sometió a microondas durante 20 minutos a 120 °C. El bruto se repartió en H₂O/EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando heptano hasta un 50% de EtOAc en heptano. Se aisló 2-(5-(2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamido)-2-metilfenil)-4-morfolino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo con un rendimiento del 35%. LCMS (*m/z*) [M+H]⁺ = 598 a Rt = 1,03 min.

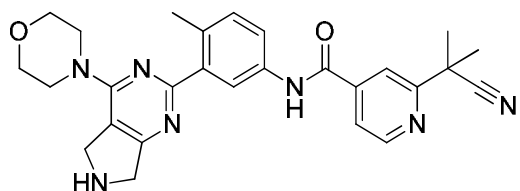
Paso 3. A una disolución de 2-(5-(2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamido)-2-metilfenil)-4-morfolino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) en DCM (0,04 M) se añadió TFA (15 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en DMSO y se purificó en la prep. Se aisló 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 75%. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 2,37 (s, 3 H) 3,03 (t, J=6,26 Hz, 2 H) 3,40 - 3,53 (m, 7 H) 3,71 (d, J=4,30 Hz, 5 H) 4,24 (s a., 3 H) 7,39 (dd, J=8,22, 1,56 Hz, 1 H) 7,81 - 7,91 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,48 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,08 (s a., 2 H) 13,31 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498 a Rt = 0,57 minutos.

Ejemplo 865: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida



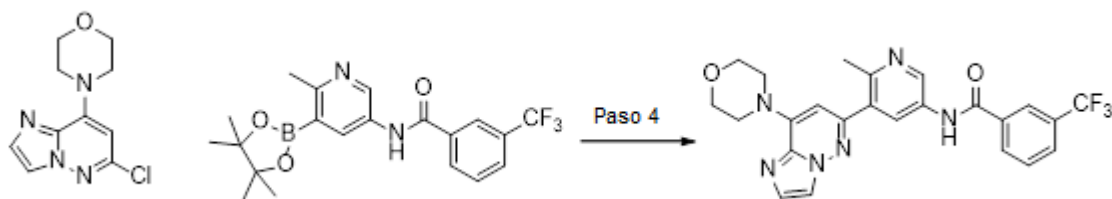
Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento sintético descrito para el Ejemplo 864. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,63 - 1,85 (m, 6 H) 2,37 (s, 3 H) 2,79 - 2,91 (m, 2 H) 3,50 (d, J=4,30 Hz, 5 H) 3,70 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 4,24 (s a., 2 H) 5,74 (s, 1 H) 7,38 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,47 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,86 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,16 (s a., 2 H) 13,07 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498 a Rt = 0,77 minutos.

Ejemplo 866: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida



Este compuesto se preparó siguiendo un procedimiento sintético similar al descrito para el Ejemplo 864. H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,63 - 1,76 (m, 6 H) 2,47 (s, 1 H) 4,02 (s a., 1 H) 4,34 (s a., 2 H) 4,70 (s a., 2 H) 7,25 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 7,88 - 8,01 (m, 1 H) 8,13 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,43 - 9,66 (m, 2 H) 10,55 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484 a Rt = 0,64 minutos.

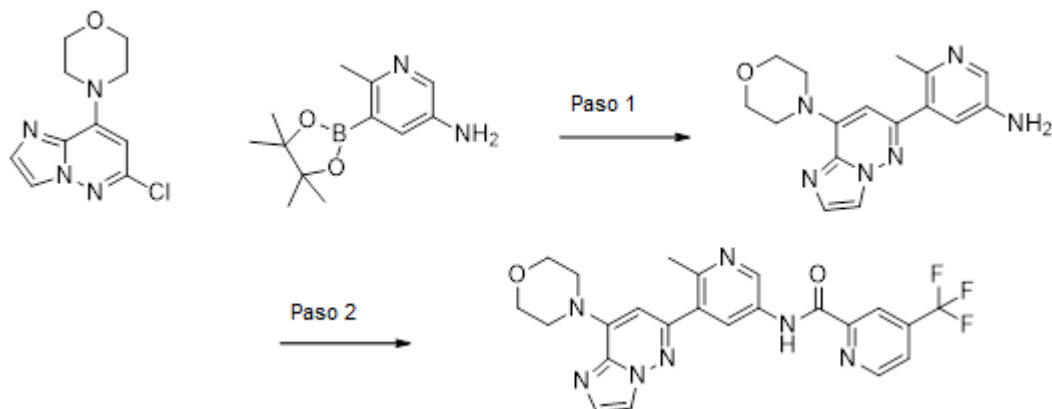
Ejemplo 867: *N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



Paso 4: A una disolución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)morfolina (1,0 equiv.) y *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (0,9 equiv) en DME (0,1 M) se añadió Na₂CO₃ 2M (3,0

equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 6%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,13 - 2,66 (m, 230 H) 3,68 - 3,76 (m, 4 H) 3,99 (d, J=4,70 Hz, 4 H) 5,69 (s, 4 H) 6,40 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,75 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,20 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,90 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,68 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483 a Rt = 0,69 minutos.

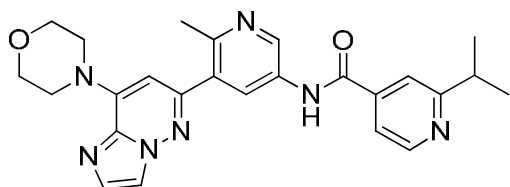
10 **Ejemplo 868:** *N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida



15 **Paso 1:** Un matraz de fondo redondo que contenía una disolución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)morfolina (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,0 equiv) y Na₂CO₃ 2M (3,0 equiv.) en DME (0,1 M) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,07 equiv.) a la disolución y el sistema se purgó de nuevo durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 4 h en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando DCM hasta un 5% MeOH en DCM para dar 6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piridin-3-amina con un rendimiento del 35%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 311 a Rt = 0,38 minutos.

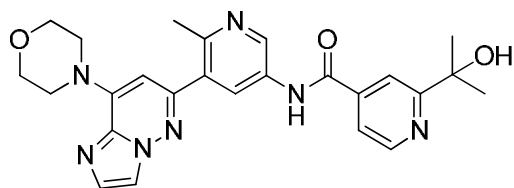
25 **Paso 2:** A un matraz de fondo redondo que contenía una disolución de 6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piridin-3-amina (1,0 equiv.) y ácido 4-(trifluorometil)picolínico (1,0 equiv) en DMF (0,1 M) se añadieron HATU (1,0 equiv.) y DIEA (3,0 equiv.), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc/H₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 21%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,54 (s, 4 H) 3,74 - 3,81 (m, 5 H) 4,04 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 6,46 (s, 1 H) 7,61 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 8,08 - 8,16 (m, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,45 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,98 - 9,15 (m, 2 H) 11,20 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484 a Rt = 0,71 minutos.

30 **Ejemplo 869:** 2-isopropil-*N*-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida



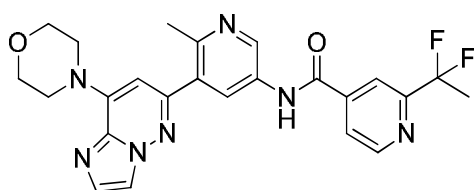
35 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 868. LCMS (*m/z*) (M+H) = 458,1 a Rt = 0,52 minutos.

Ejemplo 870: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida



5 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 868. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,43 - 1,52 (m, 7 H) 2,52 - 2,57 (m, 4 H) 3,74 - 3,80 (m, 6 H) 4,04 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 6,47 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,74 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,70 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,98 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,2 a Rt = 0,49 minutos.

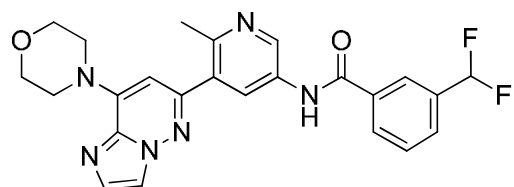
Ejemplo 871: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida



10 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 868. El compuesto final se purificó en una placa prep. de gel de sílice para obtener 2-(1,1-difluoroetil)-N-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida como la base libre. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,90 - 2,08 (m, 3 H) 3,63 - 3,79 (m, 4 H) 3,99 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 6,40 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,99 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,20 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,72 - 8,98 (m, 2 H) 10,74 - 10,94 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,1 a Rt = 0,64 minutos.

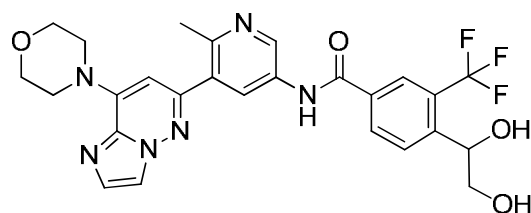
15

Ejemplo 872: 3-(difluorometil)-N-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)benzamida

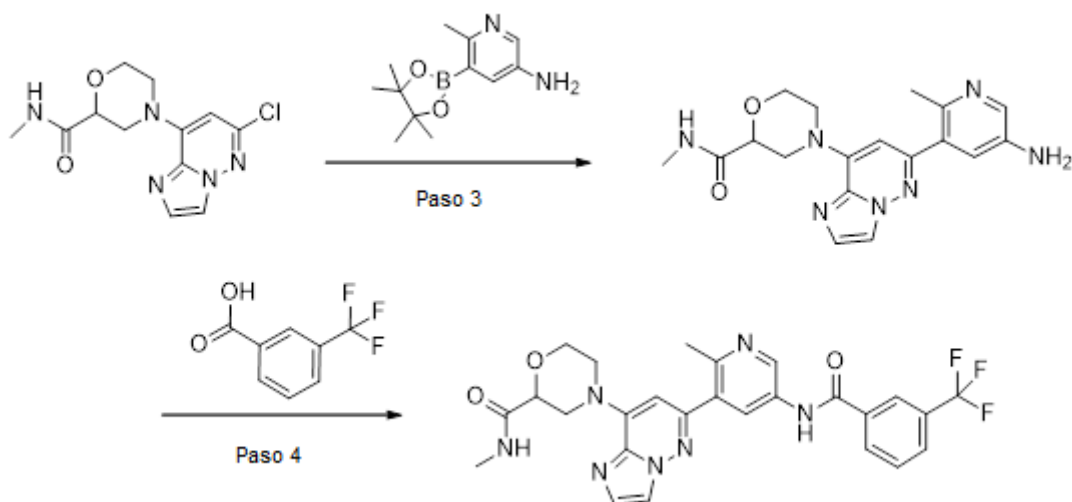


20 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 868.. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 3,72 - 3,82 (m, 4 H) 4,04 (d, J=4,30 Hz, 4 H) 6,46 (s, 1 H) 6,97 - 7,32 (m, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 1 H) 7,81 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,09 - 8,21 (m, 3 H) 8,28 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,97 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 465,1 a Rt = 0,67 minutos.

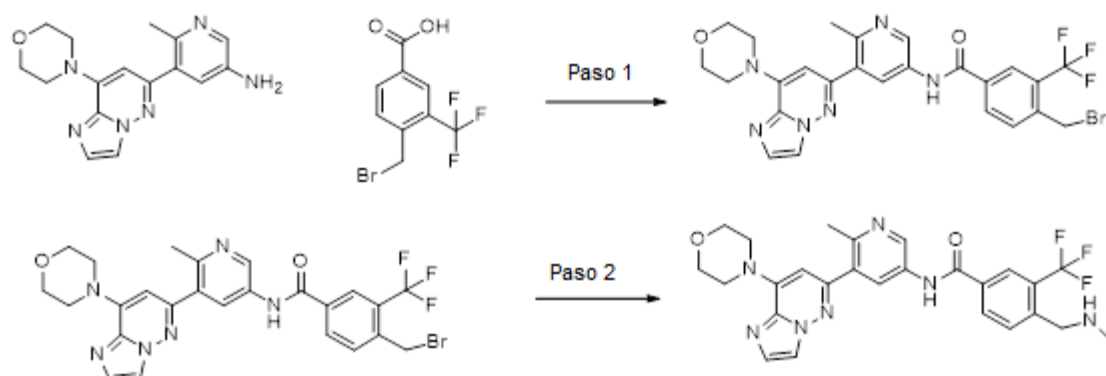
25 **Ejemplo 873:** 4-(1,2-dihidroxietyl)-N-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



30 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 868. LCMS (*m/z*) (M+H) = 543,1 a Rt = 0,57 minutos.

Ejemplo 874: 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)fenil)benzamida

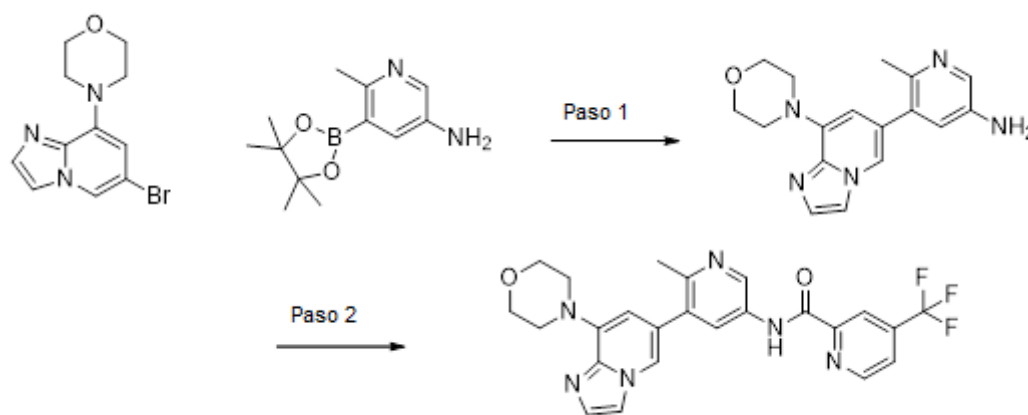
- 5 **Paso 1:** Una mezcla de 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazina (1,0 equiv.), clorhidrato de *R,S*-2-carboximorfolina (1,0 equiv.) y DIEA (3,0 equiv.) en DMF (0, 57 M) se agitó a TA durante la noche. El LCMS mostró conversión en el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para dar ácido 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)morfolin-2-carboxílico como un jarabe marrón que se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 282 a Rt = 0,53 minutos.
- 10 **Paso 2:** Se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,0 equiv.) a una disolución de ácido 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)morfolin-2-carboxílico (1,0 equiv.), EDC.HCl (1,0 equiv.) metilamina (2M THF, 1,2 equiv.) y DIEA (30, equiv.) en DMF (0,14 M), y la mezcla se dejó agitar a TA durante el fin de semana. La mezcla de reacción se trató con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, y el bruto se purificó en el HPLC. La 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-*N*-metilmorfolin-2-carboxamida deseada se aisló como la sal de TFA con un rendimiento del 60%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 296 a Rt = 0,56 minutos.
- 15 **Paso 3:** A una disolución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-*N*-metilmorfolin-2-carboxamida (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,0 equiv) en DME (0,04 M) se añadió Na₂CO₃ 2M (5,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el bruto se purificó mediante HPLC para dar 4-(6-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-*N*-metilmorfolin-2-carboxamida como la sal de TFA con un rendimiento del 32%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 368 a Rt = 0,48 minutos.
- 20 **Paso 4:** Se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol a una disolución de 4-(6-(5-amino-2-metilpiridin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)-*N*-metilmorfolin-2-carboxamida (1,0 equiv.) y ácido 3-(trifluorometil)benzoico (1,1 equiv) y EDC.HCl (1,0 equiv.) en DMF (0,03 M), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a TA. La reacción no había finalizado, se añadieron 0,3 equiv. adicionales de EDC.HCl y HOAt, y la reacción se dejó agitar durante 24 h más. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el bruto se purificó mediante HPLC. Se obtuvo *N*-metil-4-(6-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)piridin-3-il)imidazo[1,2-*b*]piridazin-8-il)morfolin-2-carboxamida como la sal de TFA con un rendimiento del 39%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,61 (d, J=4,70 Hz, 3 H) 3,15 (dd, J=12,91, 10,56 Hz, 1 H) 3,71 - 3,84 (m, 1 H) 4,04 (d, J=11,35 Hz, 1 H) 4,13 (dd, J=10,37, 2,54 Hz, 1 H) 4,71 (d, J=12,13 Hz, 1 H) 5,19 (s a., 1 H) 6,49 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,80 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,24 - 8,37 (m, 3 H) 8,98 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 540 a Rt = 0,72 minutos.
- 25
- 30
- 35

Ejemplo 875: *N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 **Paso 1:** Se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,0 equiv.) a una disolución de 6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-amina (1,0 equiv.), ácido 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzoico (1,0 equiv.) y EDC.HCl (1,0 equiv.) en DMF (0,11 M), y la mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 2 h. La reacción se trató con agua y el precipitado se eliminó por filtración. El bruto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando DCM hasta un 10% de MeOH en DCM. Se aisló 4-(bromometil)-*N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 59%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 531 a Rt = 0,78 minutos.

10 **Paso 2:** Se añadió metilamina 2M en THF (60 equiv.) a una disolución de 4-(bromometil)-*N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), y el vial se selló y se calentó hasta 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el bruto se purificó mediante HPLC para dar la *N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridazin-6-il)piridin-3-il)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida deseada como la sal de TFA con un rendimiento del 63%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,52 - 2,57 (m, 4 H) 2,71 (t, J=4,70 Hz, 3 H) 3,72 - 3,80 (m, 5 H) 4,39 (s a., 2 H) 6,46 (s, 1 H) 7,62 (d, J=0,78 Hz, 1 H) 7,90 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,35 - 8,43 (m, 2 H) 8,97 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,07 (s a., 2 H) 10,83 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 526 a Rt = 0,52 minutos.

20 **Ejemplo 876:** *N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida

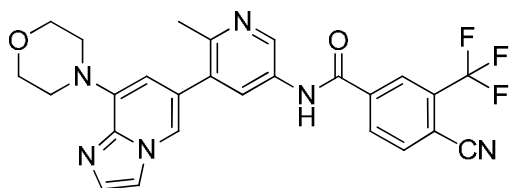


25 **Paso 1:** Un matraz de fondo redondo que contenía una disolución de 4-(6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-8-il)morfolina (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,0 equiv.) y Na₂CO₃ 2M (3,0 equiv.) en DME (0,1 M) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,07 equiv.) a la disolución y el sistema se purgó de nuevo durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 4 h en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando DCM hasta un 5% de MeOH en DCM para dar 6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-amina con un rendimiento del 27%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 310 a Rt = 0,29 minutos.

30

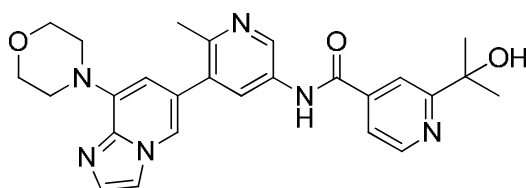
Paso 2: A un matraz de fondo redondo que contenía una disolución de 6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-amina (1,0 equiv.) y ácido 4-(trifluorometil)picolínico (1,0 equiv) en DMF (0,07 M) se añadieron HATU (1,1 equiv.) y DIEA (2,0 equiv.), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc/H₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante HPLC para dar *N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida como la sal de TFA con un rendimiento del 38%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 3,76 - 3,89 (m, 21 H) 7,97 (s a., 1 H) 8,12 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,19 (s a., 1 H) 8,31 - 8,40 (m, 3 H) 8,53 (s a., 1 H) 8,95 - 9,14 (m, 2 H) 11,19 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483 a Rt = 0,6 minutos.

10 **Ejemplo 877:** 4-ciano-*N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



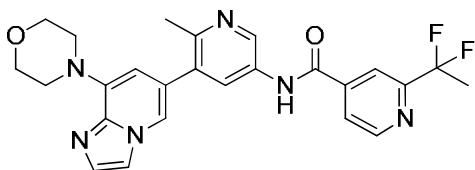
Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 876. LCMS (*m/z*) (M+H) = 507,1 a Rt = 0,59 minutos.

15 **Ejemplo 878:** 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida



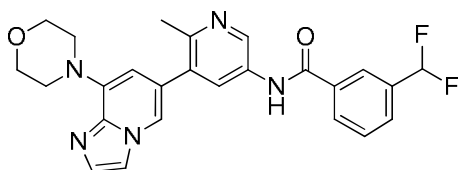
20 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 876. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,47 (s, 6 H) 3,28 (s a., 5 H) 3,83 (s a., 4 H) 7,71 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,05 (s a., 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,20 - 8,28 (m, 2 H) 8,57 (s a., 1 H) 8,70 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,89 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 473,3 a Rt = 0,39 minutos.

25 **Ejemplo 879:** 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida



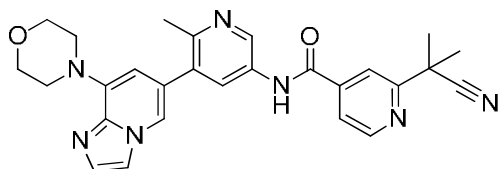
Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 876. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,06 (t, J=19,17 Hz, 3 H) 3,27 (s a., 5 H) 7,25 (s a., 1 H) 8,01 - 8,15 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 8,28 (s, 2 H) 8,62 (s, 1 H) 8,89 - 8,95 (m, 2 H) 10,95 - 11,08 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 479,3 a Rt = 0,52 minutos.

30 **Ejemplo 880:** 3-(difluorometil)-*N*-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)benzamida



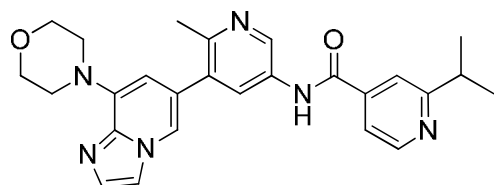
Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 876. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 3,67 - 3,92 (m, 7 H) 6,92 - 7,36 (m, 2 H) 7,66 - 7,74 (m, 2 H) 7,81 (d, J=7,83 Hz, 2 H) 8,11 - 8,20 (m, 5 H) 8,23 (s, 2 H) 8,50 (s a., 1 H) 8,88 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 464,2 a Rt = 0,53 minutos.

5 **Ejemplo 881:** 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida



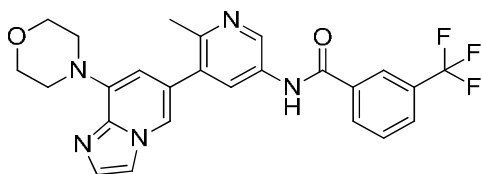
10 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 876. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,61 - 1,83 (m, 7 H) 3,25 (s a., 4 H) 7,24 (s a., 1 H) 7,88 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,11 (s a., 1 H) 8,20 - 8,30 (m, 2 H) 8,60 (s, 1 H) 8,83 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,92 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 482,4 a Rt = 0,52 minutos.

Ejemplo 882: 2-isopropil-N-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida



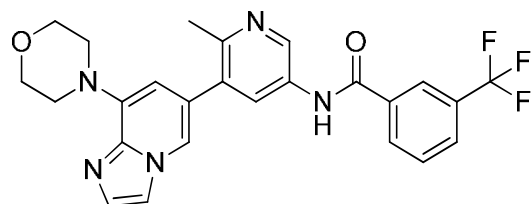
15 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 876. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,25 - 1,34 (m, 7 H) 2,52 (s, 7 H) 3,05 - 3,18 (m, 1 H) 3,20 - 3,35 (m, 4 H) 7,07 - 7,26 (m, 1 H) 7,70 (dd, J=5,09, 1,17 Hz, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,06 (s a., 1 H) 8,24 (d, J=1,96 Hz, 2 H) 8,57 (s, 1 H) 8,71 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,64- 10,91 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 457,2 a Rt = 0,42 minutos.

20 **Ejemplo 883:** N-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

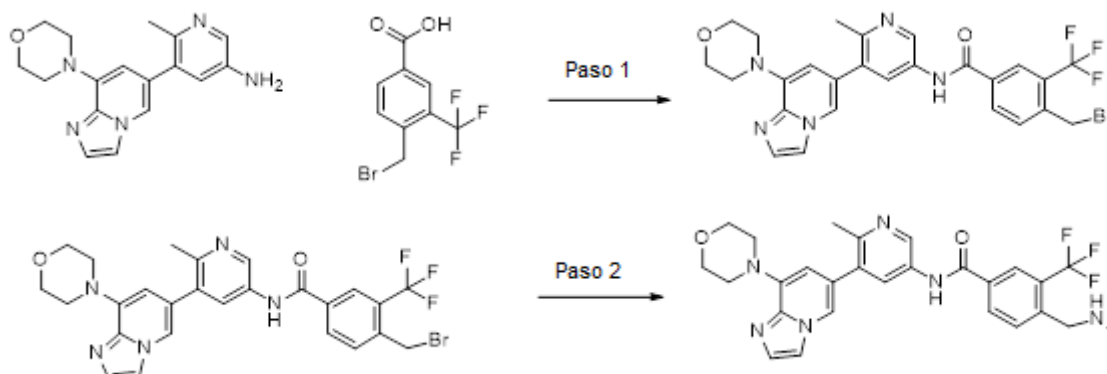


25 Este compuesto se preparó siguiendo los mismos procedimientos descritos para el Ejemplo 876. 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 3,25 (s a., 4 H) 3,83 (d, J=4,70 Hz, 3 H) 3,84 (s a., 1 H) 7,23 (s a., 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 1 H) 8,00 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,10 (s a., 1 H) 8,23 - 8,35 (m, 4 H) 8,51 - 8,68 (m, 1 H) 8,91 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 482,3 a Rt = 0,60 minutos.

30 **Ejemplo 884:** N-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



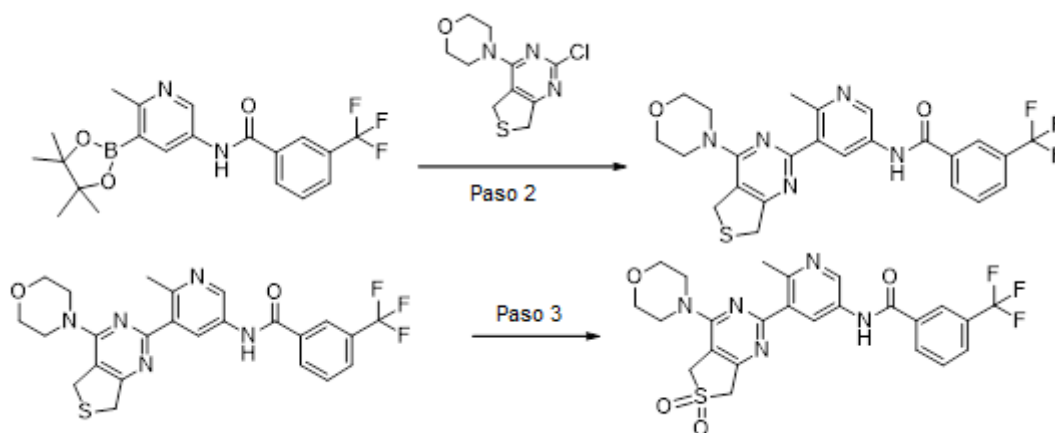
35 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 3,25 (s a., 4 H) 3,83 (d, J=4,70 Hz, 3 H) 3,84 (s a., 1 H) 7,23 (s a., 1 H) 7,75 - 7,86 (m, 1 H) 8,00 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,10 (s a., 1 H) 8,23 - 8,35 (m, 4 H) 8,51 - 8,68 (m, 1 H) 8,91 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 482,3 a Rt = 0,60 minutos.

Ejemplo 885: *N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-3-il)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 **Paso 1:** Se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,0 equiv.) a una disolución de 4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)anilina (1,0 equiv.), ácido 4-(bromometil)-3-(trifluorometil)benzoico (1,0 equiv.) y EDC.HCl (1,0 equiv.) en DMF (0,1 M), y la mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante 1 h. La reacción se trató con agua y el precipitado se eliminó por filtración. La 4-(bromometil)-*N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida sólida se secó y se utilizó tal cual en el siguiente paso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 530 a Rt = 0,65 minutos.

10 **Paso 2:** Se añadió metilamina 2M en THF (60 equiv.) a una disolución de 4-(bromometil)-*N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), y el vial se selló y se calentó hasta 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el bruto se purificó mediante HPLC para dar la *N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-3-il)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida deseada como la sal de TFA con un rendimiento del 33%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 526 a Rt = 0,56 minutos.

15

Ejemplo 886: *N*-(6-metil-5-(4-morfolino-6,6-dioxido-5,7-dihidrotieno[3,4-*d*]pirimidin-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

20 **Paso 1:** A un matraz que contenía 2,4-dicloro-5,7-dihidrotieno[3,4-*d*]pirimidina (1,0 equiv.) en EtOH (2,4 M) se añadió morfolina (10,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. El disolvente se eliminó al vacío y la 4-(2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)morfolina bruta se utilizó tal cual en el siguiente paso. Se asumió que el rendimiento era cuantitativo. LCMS (*m/z*) (M+H) = 254/258 a Rt = 0,68 minutos.

25 **Paso 2:** A una disolución de 4-(2-cloro-6,7-dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y *N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DME (0,12 M) se añadió carbonato de sodio 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante en una columna de gel de sílice utilizando heptano hasta un 90% de EtOAc en heptano para dar *N*-(6-metil-5-(4-morfolino-5,7-dihidrotieno[3,4-*d*]pirimidin-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 51%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 502 a Rt = 0,81 minutos.

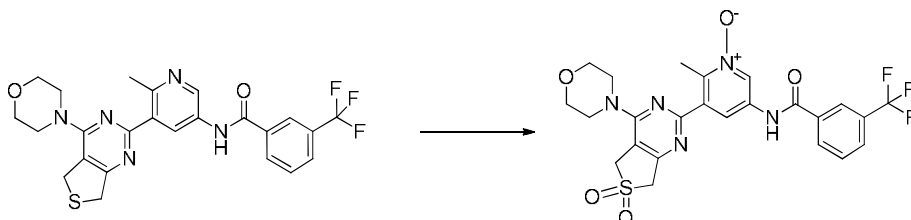
30

35 **Paso 3:** Una disolución de oxone (2,3 equiv.) en 3 ml de agua se añadió en porciones a una disolución de *N*-(6-metil-5-(4-morfolino-5,7-dihidrotieno[3,4-*d*]pirimidin-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en THF (0,013 M) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 4 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó tres veces con Na₂CO₃ acuoso 0,5 M. Se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante

HPLC para dar *N*-(6-metil-5-(4-morfolino-6,6-dioxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 38%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,52 (s, 1 H) 2,69 - 2,81 (m, 3 H) 3,68 (d, J=4,30 Hz, 10 H) 4,56 (s, 2 H) 4,74 (s, 2 H) 7,81 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,21 - 8,42 (m, 2 H) 8,72 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 9,04 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 515 a Rt = 0,89 minutos.

5

Ejemplo 887: 1-óxido de 2-metil-3-(4-morfolino-6,6-dioxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)-5-(3-(trifluorometil)benzamido)piridina



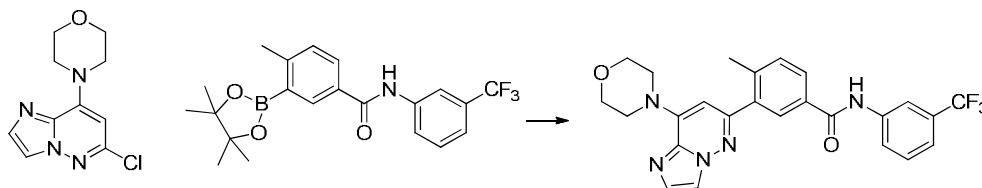
10

Se añadió mCPBA (2,2 equiv en porciones a una disolución de *N*-(6-metil-5-(4-morfolino-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DCM (0,024 M) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó tres veces con Na₂CO₃ acuoso 0,5 M. Se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar 1-óxido de 2-metil-3-(4-morfolino-6,6-dioxido-5,7-dihidrotieno[3,4-d]pirimidin-2-il)-5-(3-(trifluorometil)benzamido)piridina como la sal de TFA con un rendimiento del 19%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,54 (s, 2 H) 3,53 - 3,79 (m, 6 H) 3,81 - 4,27 (m, 6 H) 4,56 (s, 2 H) 4,75 (s, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 1 H) 7,96 - 8,05 (m, 1 H) 8,20 - 8,37 (m, 1 H) 8,98 - 9,11 (m, 1 H) 10,79 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 550 a Rt = 0,76 minutos.

15

20

Ejemplo 888: 4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida

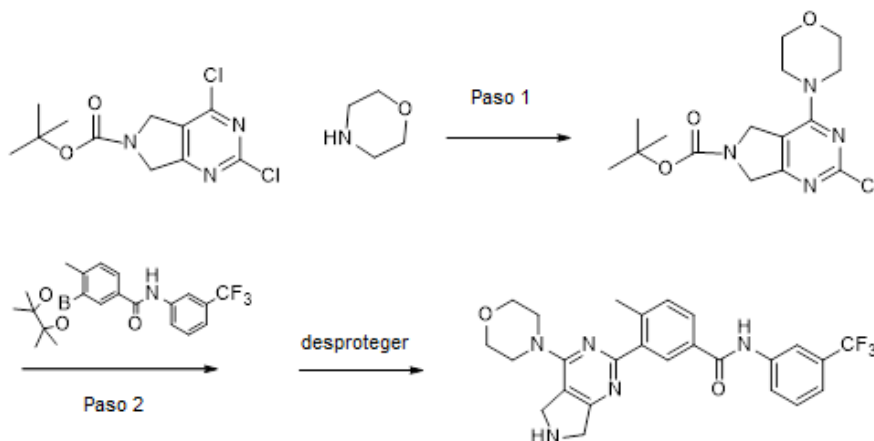


Paso 2: A una disolución de 4-(6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)morfolina (1,0 equiv.), 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida (0,9 equiv) en DME (0,11 M) se añadió carbonato de sodio 2M (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) y el sistema se purgó de nuevo. El vial se tapó y se introdujo en un reactor de microondas durante 20 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se repartió en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó mediante HPLC para dar 4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida con un rendimiento del 40%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,66 - 3,76 (m, 4 H) 3,99 (s a., 4 H) 6,36 (s, 1 H) 7,39 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,46 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,50 - 7,57 (m, 2 H) 7,89 - 7,96 (m, 1 H) 7,97 - 8,03 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 482 a Rt = 0,88 minutos.

25

30

Ejemplo 889: 4-metil-3-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida



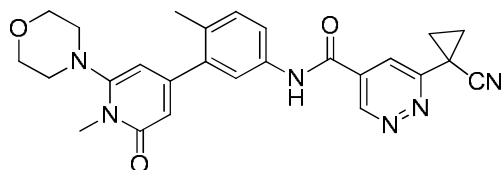
35

Paso 1: A un matraz que contenía 2,4-dicloropirido[2,3-d]pirimidina (1 equiv.) en THF (0,46) se añadió morfolina (1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo bruto se utilizó tal cual en el siguiente paso. Se asume que el rendimiento es cuantitativo. LCMS (*m/z*) [M+H]⁺ = 341 a Rt = 0,91 min.

Paso 2: A una disolución de 2-cloro-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida (0,9 equiv.) en DME (0,44 M) se añadió una disolución 2M de Na₂CO₃ (3,0 equiv.) y el sistema se purgó con nitrógeno. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0,1 equiv.) a la mezcla de reacción y el sistema se purgó de nuevo con nitrógeno. El vial de reacción se tapó y se sometió a microondas durante 20 minutos a 120 °C. El bruto se repartió en H₂O/EtOAc. La capa orgánica se aisló, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El bruto se purificó en una columna de gel de sílice utilizando heptano hasta un 50% de EtOAc en heptano. Se aisló 2-(2-metil-5-((3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo con un rendimiento del 28%. LCMS (*m/z*) [M+H]⁺ = 584 a Rt = 0,95 min.

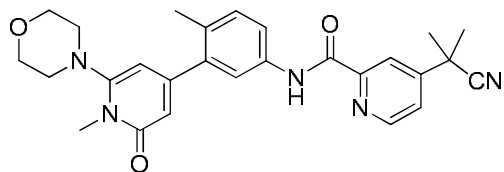
Paso 3. A una disolución de 2-(2-metil-5-((3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)fenil)-4-morfolino-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-6(7H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) en DCM (0,07 M) se añadió TFA (10 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en DMSO y se purificó en la prep. Se aisló 4-metil-3-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-2-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida como la sal de TFA con un rendimiento del 24%. ¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,69 (s a., 10 H) 4,43 (s a., 2 H) 4,76 (s a., 2 H) 7,46 (dd, J=14,09, 7,83 Hz, 2 H) 7,59 (t, J=8,02 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=7,83, 1,57 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,34 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 9,67 (s a., 2 H) 10,42 - 10,65 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484 a Rt = 0,76 minutos.

Ejemplo 899: 6-(1-cianociclopropil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)piridazin-4-carboxamida



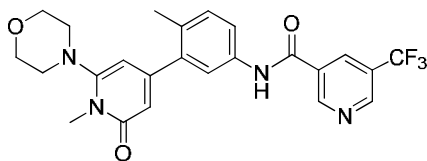
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,83 - 1,92 (m, 2 H) 1,94 - 2,03 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 2,88 (s a., 4 H) 3,40 (s, 3 H) 3,69 (d, J=3,91 Hz, 4 H) 5,75 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 6,00 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,56 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,96 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 9,49 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 10,67 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 471,1, Rt = 0,71 min.

Ejemplo 900: 4-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)picolinamida



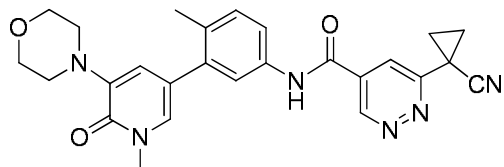
¹H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,67 - 1,78 (m, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 2,94 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,70 - 3,76 (m, 4 H) 5,82 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 6,02 - 6,13 (m, 1 H) 7,27 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,75 - 7,89 (m, 3 H) 8,24 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,77 (d, J=5,48 Hz, 1 H) 10,69 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 472,2, Rt = 0,84 min.

Ejemplo 901: *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida



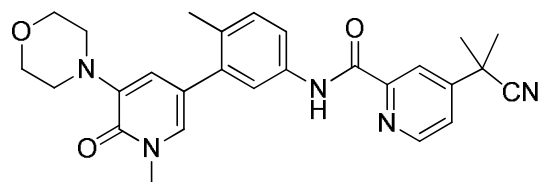
^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,93 (s a., 4 H) 3,45 (s, 3 H) 3,70 - 3,75 (m, 4 H) 5,80 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 6,05 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,70 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,16 (d, $J=0,78$ Hz, 1 H) 9,35 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 473,1, Rt = 0,80 min.

5 **Ejemplo 902:** 6-(1-cianociclopropil)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida



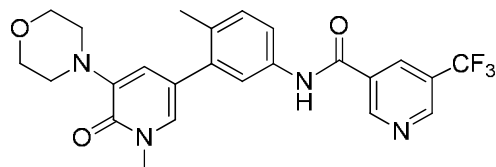
10 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,87 - 1,97 (m, 2 H) 1,97 - 2,06 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 3,08 (s a., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,65 - 3,77 (m, 4 H) 6,68 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,38 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,63 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,54 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 10,68 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 471,1, Rt = 0,67 min.

15 **Ejemplo 903:** 4-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)picolinamida



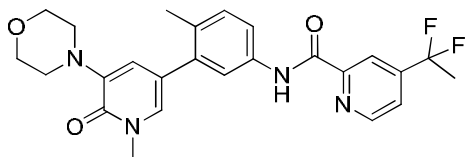
20 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 3,10 (s a., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,67 - 3,73 (m, 4 H) 6,71 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,73 - 7,86 (m, 3 H) 8,24 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,63 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 472,1, Rt = 0,82 min.

20 **Ejemplo 904:** N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida



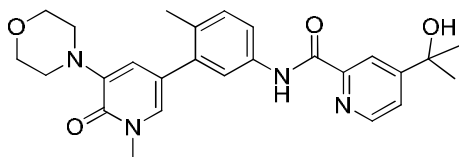
25 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 3,09 (s a., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,66 - 3,73 (m, 4 H) 6,69 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,27 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,61 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,66 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,16 (s, 1 H) 9,35 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 473,0, Rt = 0,77 min.

Ejemplo 905: 4-(1,1-difluoroetil)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)picolinamida

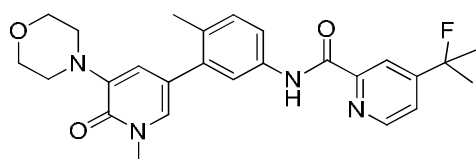


30 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,03 (t, $J=19,17$ Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,10 (s a., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,63 - 3,76 (m, 4 H) 6,72 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,26 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,40 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,81 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,83 - 7,87 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,88 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,67 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 469,1, Rt = 0,85 min.

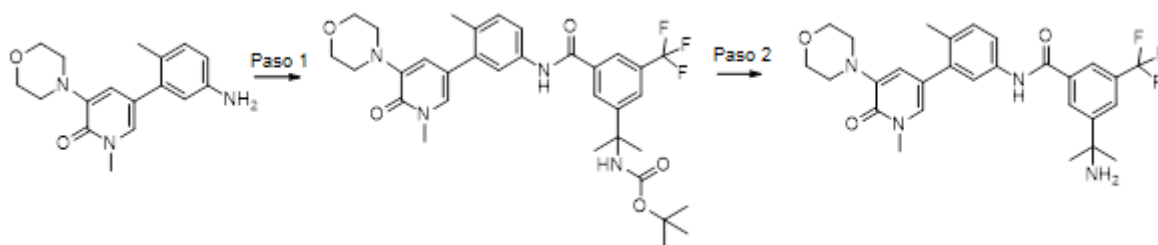
35

Ejemplo 906: 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)picolinamida

¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,45 (s, 6 H) 2,25 (s, 3 H) 3,10 (s a., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,66 - 3,74 (m, 4 H) 6,72 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,41, 2,15 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 8,63 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,55 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 463,1, Rt = 0,71 min.

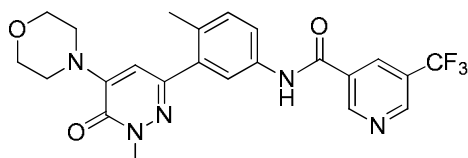
Ejemplo 907: 4-(2-fluoropropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)picolinamida

¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,66 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,10 (s a., 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,67 - 3,74 (m, 4 H) 6,72 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,25 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=5,09, 1,96 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 8,72 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 10,60 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 465,1, Rt = 0,87 min.

Ejemplo 908: 3-(2-aminopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida

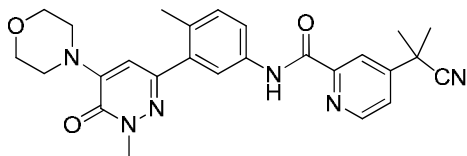
Paso 1: A una disolución de 5-(5-amino-2-metilfenil)-1-metil-3-morfolinopiridin-2(1H)-ona (1,0 equiv.) y ácido 3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propan-2-il)-5-(trifluorometil)benzoico (1,0 equiv.) en DMF (0,1 M) se añadieron EDC (2,2 equiv.) y HOAt (2,2 equiv.), y la reacción se agitó a ta hasta su finalización. Se purificó mediante HPLC en fase inversa y se liofilizó para dar (2-(3-((4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo que se utilizó en el siguiente paso. LCMS (m/z) (M+H) = 629,3, Rt = 1,00 min.

Paso 2: Una disolución de (2-(3-((4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,0 equiv.) se disolvió en DCM y TFA (4:1), y la reacción se agitó a ta durante 4 horas. Se concentró a sequedad y se disolvió en acetonitrilo y agua, y se liofilizó para dar 3-(2-aminopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 57%. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,70 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 3,02 - 3,13 (m, 4 H) 3,48 (s, 3 H) 3,65 - 3,75 (m, 4 H) 6,68 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,34 (s, 2 H) 10,49 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 529,1, Rt = 0,68 min.

Ejemplo 909: N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida

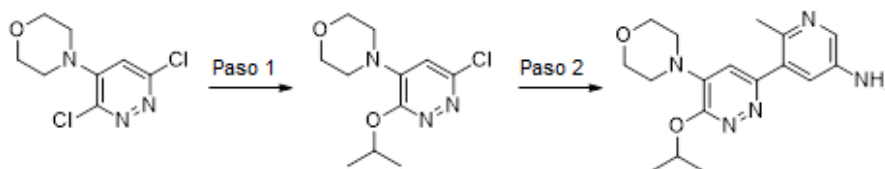
^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 3,42 - 3,47 (m, 4 H) 3,65 - 3,72 (m, 7 H) 6,58 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,80 (m, 2 H) 8,68 (s, 1 H) 9,16 (d, $J=0,78$ Hz, 1 H) 9,36 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 10,62 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 474,2, R_t = 0,85 min.

5 **Ejemplo 910:** 4-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)picolinamida



10 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,74 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,41 - 3,50 (m, 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,72 (m, 4 H) 6,60 (s, 1 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 7,82 (dd, $J=5,09$, 1,96 Hz, 1 H) 7,86 (dd, $J=8,22$, 2,35 Hz, 1 H) 7,92 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,25 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,68 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 473,3, R_t = 0,92 min.

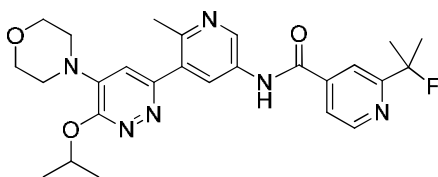
Síntesis de 5-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-amina



15 **Paso 1:** A una disolución de 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y propan-2-ol (1,8 equiv.) en THF (0,3M) se añadió hidruro de sodio (2,0 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta su finalización. La mezcla se desactivó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 10% de metanol/DCM) para dar 4-(6-cloro-3-isopropoxipiridazin-4-il)morfolina con un rendimiento del 72% como un sólido blanco. LCMS (m/z) ($M+H$) = 258,2/259,7, R_t = 0,59 min.

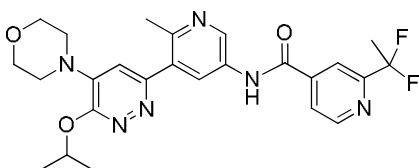
20 **Paso 2:** A una disolución de 4-(6-cloro-3-isopropoxipiridazin-4-il)morfolina (1,1 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,0 equiv.) en DME (0,1 M) se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,5 equiv.) y carbonato de sodio (8,0 equiv, disolución acuosa 2M), y la mezcla se calentó hasta 110 °C durante 15 min en el microondas. La reacción se concentró a sequedad, y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 10% de metanol/DCM) para dar 5-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-amina con un rendimiento del 88%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 330,0, R_t = 0,46 min.

30 **Ejemplo 911:** 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(5-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



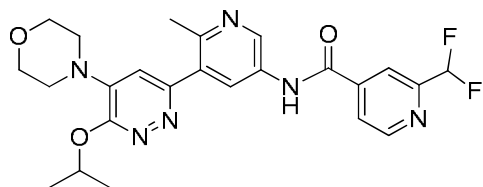
35 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,42 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 1,66 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 3,74 (s, 7 H) 5,28 - 5,43 (m, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,83 (dd, $J=4,89$, 1,37 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,78 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,94 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,95 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 495,3, R_t = 0,70 min.

Ejemplo 912: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(5-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



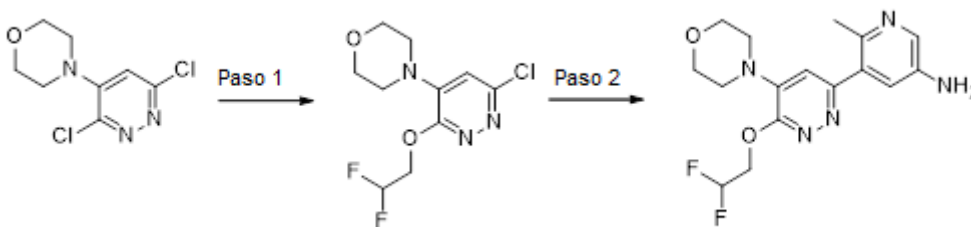
^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,42 (d, $J=6,26$ Hz, 6 H) 1,98 - 2,11 (m, 3 H) 3,73 (s a., 7 H) 5,36 (spt, $J=6,13$ Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 8,03 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,90 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,93 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 11,02 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 499,3, R_t = 0,69 min.

5 **Ejemplo 913:** 2-(difluorometil)-*N*-(5-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida



10 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,42 (d, $J=6,26$ Hz, 6 H) 3,74 (s, 7 H) 5,27 - 5,42 (m, 1 H) 6,86 - 7,25 (m, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 8,07 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,87 - 8,98 (m, 2 H) 11,04 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 485,3, R_t = 0,66 min.

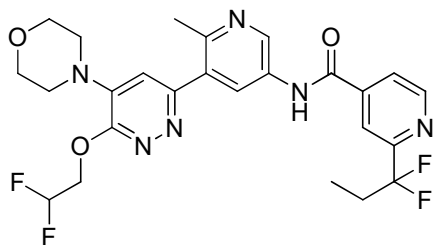
Síntesis de 5-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-amina



15 **Paso 1:** Se añadió NaH (3,0 equiv.) lentamente en porciones a una disolución de 2,2-difluoroetanol (3,0 equiv.) y 4-(3,6-dicloropiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en THF (0,15 M) en nitrógeno. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se desactivó mediante la adición de agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y heptanos (el producto se eluye a aproximadamente 50/50 de acetato de etilo/heptanos). Las fracciones puras se concentraron para dar 4-(6-cloro-3-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-4-il)morfolina como un sólido blanco con un rendimiento del 65%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 279,9, R_t = 0,59 min.

25 **Paso 2:** A una disolución de 4-(6-cloro-3-(2,2-difluoroetoxi)piridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) en DME y Na_2CO_3 2M (3:1, 0,18 M) se añadieron 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,2 equiv.) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,1 equiv.). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 0-100 de acetato de etilo en heptanos seguido de un 10% de metanol en acetato de etilo para dar 5-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-amina con un rendimiento del 60%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 352, R_t = 0,39 min.

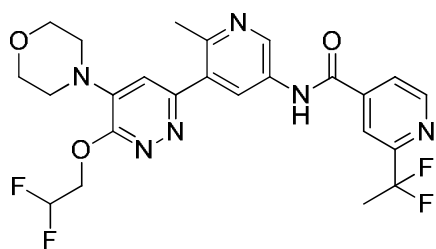
Ejemplo 914: *N*-(5-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(1,1-difluoropropil)isonicotinamida



35 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,01 (t, $J=7,43$ Hz, 3 H) 2,20 - 2,47 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 3,89 (d, $J=5,09$ Hz, 8 H) 4,77 (td, $J=14,28$, 3,13 Hz, 2 H) 6,17 - 6,56 (m, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,99 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,56 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 8,85 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,93 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 535,2, R_t = 0,72 min.

Ejemplo 915: *N*-(5-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida

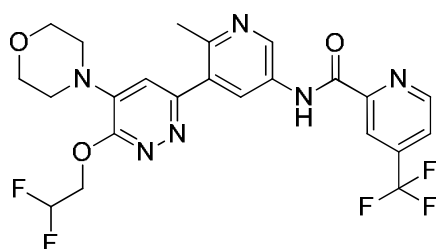
40



¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,94 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 3,31 - 3,44 (m, 4 H) 3,69 - 3,86 (m, 4 H) 4,63 - 4,73 (m, 2 H) 6,07 - 6,47 (m, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 7,90 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,73 (d, *J*=4,70 Hz, 1 H) 8,80 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 521,1, Rt = 0,64 min.

5

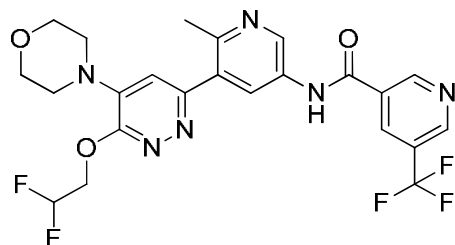
Ejemplo 916: *N*-(5-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida



¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,57 (s, 3 H) 3,89 (d, *J*=4,30 Hz, 7 H) 4,77 (td, *J*=14,28, 3,13 Hz, 2 H) 6,13 - 6,59 (m, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,97 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,63 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,00 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,11 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 525,1, Rt = 0,73 min.

10

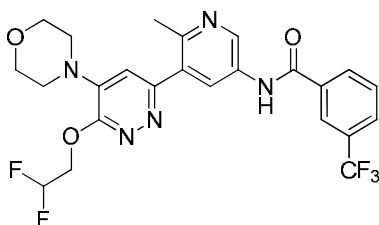
Ejemplo 917: *N*-(5-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida



¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 3,34 - 3,42 (m, 4 H) 3,70 - 3,79 (m, 4 H) 4,62 - 4,74 (m, 2 H) 6,03 - 6,47 (m, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 8,19 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,80 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,28 (d, *J*=1,57 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 525,1, Rt = 0,67 min.

15

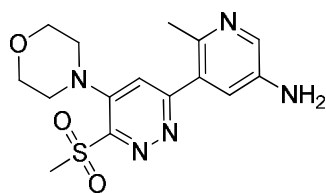
Ejemplo 918: *N*-(5-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,88 (s, 8 H) 4,77 (td, *J*=14,28, 3,52 Hz, 2 H) 6,16 - 6,69 (m, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 7,94 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,17 - 8,35 (m, 2 H) 8,55 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,93 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 524,1, Rt = 0,72 min.

25

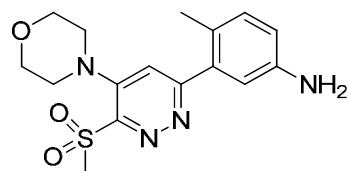
Síntesis de 6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-amina



5 A una disolución de 4-(6-cloro-3-(metilsulfonil)piridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,0 equiv.) en DME (0,05 M) se añadió carbonato de sodio (3,0 equiv., 2M) y se purgó con nitrógeno. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,06 equiv.) a la reacción y el sistema se purgó de nuevo con nitrógeno. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. El bruto se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se aisló, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en fase inversa (sistema Grace, 0-30% de acetonitrilo en agua). Tras la concentración parcial, el precipitado se separó por filtración y se secó al alto vacío para dar 6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-amina con un rendimiento del 54%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 350,2, Rt = 0,40 min.

10

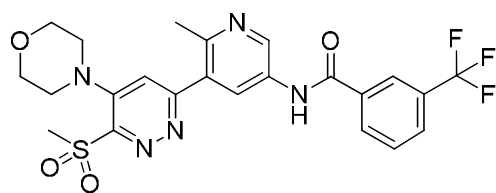
Síntesis de 4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)anilina



15 A una disolución de 4-(6-cloro-3-(metilsulfonil)piridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,0 equiv.) en DME (0,04 M) se añadió carbonato de sodio (3,0 equiv., 2M) y se purgó con nitrógeno. Se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,06 equiv.) a la reacción y el sistema se purgó de nuevo con nitrógeno. La reacción se calentó hasta 120 °C durante 20 min en el microondas. El bruto se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se aisló, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5% de metanol en DCM) para dar 4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)anilina con un rendimiento del 60%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 349,2, Rt = 0,43 min.

20

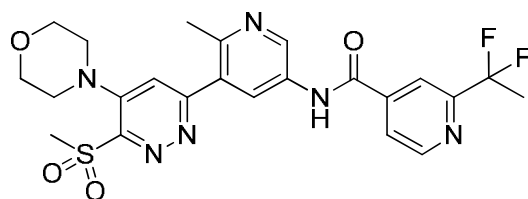
Ejemplo 919: *N*-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida



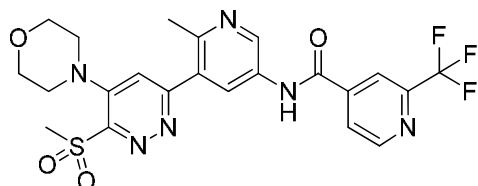
25 A una disolución de 6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-amina (1,0 equiv.) en DMF se añadieron DIEA (3,0 equiv.), ácido 3-(trifluorometil)benzoico (1,0 equiv.) y HATU (1,0 equiv.), y la reacción se agitó a ta durante la noche. Se repartió entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se aisló y la capa acuosa se retroextrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC en fase inversa. Las fracciones puras se liofilizaron para dar *N*-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 35%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 522,1, Rt = 0,68 min.

30

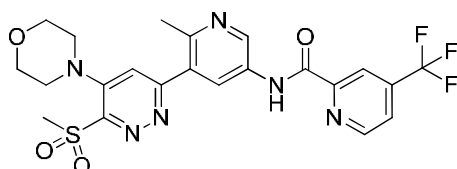
Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 919 anterior utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 920: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida

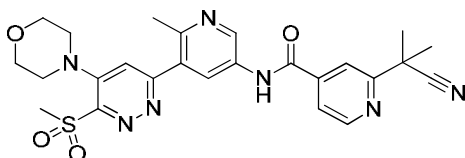
5 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,97 - 2,12 (m, 3 H) 2,52 - 2,56 (m, 4 H) 3,47 - 3,56 (m, 8 H) 3,70 - 3,78 (m, 4 H) 4,09 (s a., 1 H) 7,54 (s, 1H) 8,05 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,90 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,96 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,90 - 11,02 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 519,2, Rt = 0,59 min.

Ejemplo 921: N-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

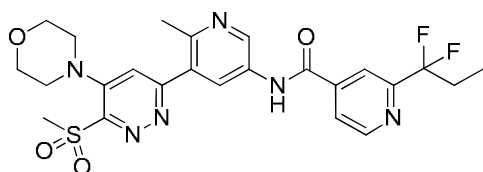
10 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,52 - 2,56 (m, 3 H) 3,47 - 3,57 (m, 7 H) 3,71 - 3,79 (m, 4 H) 7,54 (s, 1 H) 8,21 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H) 8,35 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,95 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,01 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 11,02 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 523,1, Rt = 0,61 min.

Ejemplo 923: N-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida

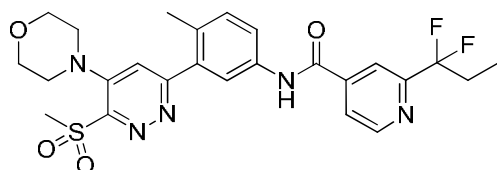
20 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 2,53 (s, 5 H) 3,72 - 3,78 (m, 7 H) 7,54 (s, 2 H) 8,12 (d, $J=4,69$ Hz, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 8,49 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,05 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 9,11 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 11,10 - 11,28 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 523,1, Rt = 0,65 min.

Ejemplo 924: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida

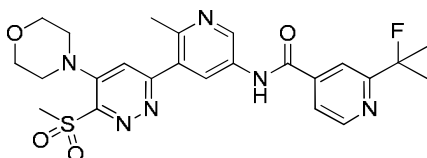
25 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,76 (s, 6 H) 2,52 - 2,56 (m, 4 H) 3,47 - 3,56 (m, 7 H) 3,70 - 3,78 (m, 4 H) 7,54 (s, 1 H) 7,89 (dd, $J=4,89, 1,37$ Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,33 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,83 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,95 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,90 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 522,2, Rt = 0,59 min.

Ejemplo 925: 2-(1,1-difluoropropil)-N-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida

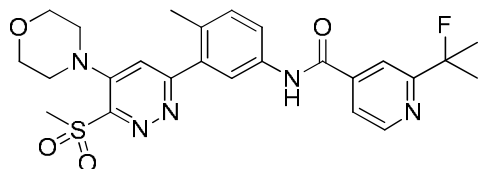
5 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,93 (t, $J=7,63$ Hz, 3 H) 2,26 - 2,42 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 3,47 - 3,57 (m, 7 H) 3,67 - 3,81 (m, 4 H) 7,54 (s, 1H) 8,04 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,35 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,91 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,96 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 10,97 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 533,1, Rt = 0,64 min.

Ejemplo 926: 2-(1,1-difluoropropil)-N-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

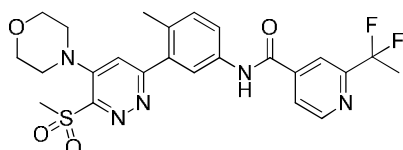
10 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 0,93 (t, $J=7,43$ Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,33 - 2,42 (m, 2 H) 3,52 (s, 4 H) 3,69 - 3,78 (m, 4 H) 7,35 - 7,44 (m, 2H) 7,81 (dd, $J=8,41, 2,15$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,02 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,88 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,61 - 10,77 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 532,1, Rt = 0,78 min.

Ejemplo 927: 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida

20 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,67 (s, 3 H) 1,72 (s, 3 H) 3,74 (d, $J=4,70$ Hz, 4 H) 7,53 (s, 1 H) 7,84 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,33 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,94 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 10,87 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 515,2, Rt = 0,59 min.

Ejemplo 928: 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

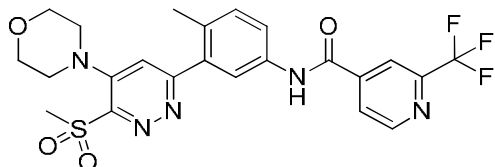
25 1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,57 - 1,77 (m, 7 H) 2,31 (s, 3 H) 7,29 - 7,46 (m, 2 H) 7,77 - 7,84 (m, 2 H) 7,90 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,94 - 8,07 (m, 1 H) 8,75 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 514,1, Rt = 0,72 min.

Ejemplo 929: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

30

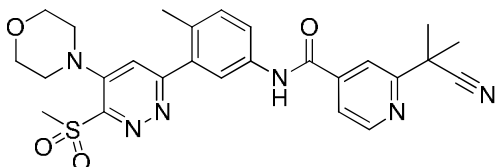
1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,95 - 2,11 (m, 3 H) 2,28 - 2,34 (m, 3 H) 3,43 - 3,57 (m, 7 H) 3,69 - 3,78 (m, 4 H) 7,34 - 7,45 (m, 2 H) 7,81 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,91 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,99 - 8,05 (m, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,77 - 8,95 (m, 1 H) 10,72 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 518,1, Rt = 0,74 min.

5 **Ejemplo 930:** *N*-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



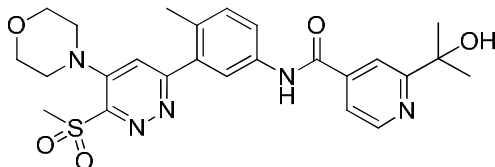
10 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,27 - 2,36 (m, 3 H) 3,43 - 3,56 (m, 8 H) 7,27 - 7,51 (m, 2 H) 7,80 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,10 - 8,27 (m, 1 H) 8,29 - 8,45 (m, 1 H) 8,89 - 9,06 (m, 1 H) 10,77 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 522,1, Rt = 0,76 min.

Ejemplo 931: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida



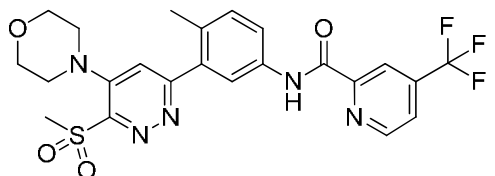
15 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,66 - 1,83 (m, 8 H) 2,32 (s, 4 H) 3,49 (d, $J=4,70$ Hz, 5 H) 3,72 - 3,78 (m, 6 H) 7,36 - 7,45 (m, 2 H) 7,79 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, 2 H) 7,94 - 8,06 (m, 1 H) 8,70 - 8,87 (m, 1 H) 10,57 - 10,71 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 521,1, Rt = 0,72 min.

Ejemplo 932: 2-(2-hidroxipropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida

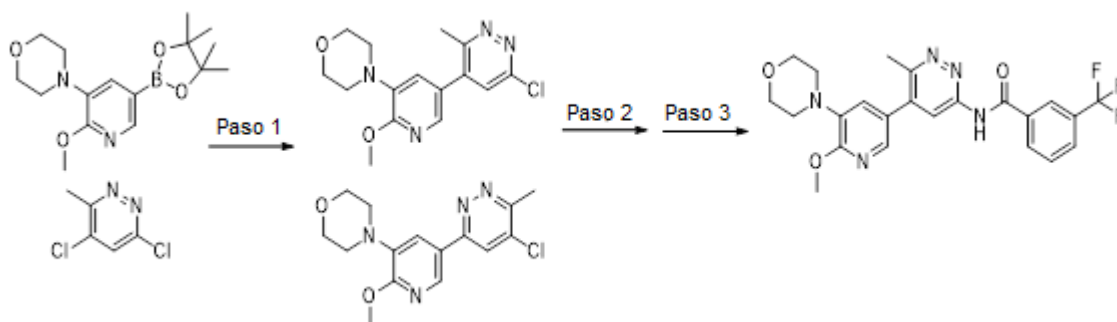


25 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,48 (s, 6 H) 2,27 - 2,34 (m, 3 H) 3,42 - 3,57 (m, 7 H) 3,69 - 3,80 (m, 4 H) 7,34 - 7,44 (m, 2 H) 7,73 (dd, $J=4,89, 1,37$ Hz, 1 H) 7,80 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,68 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,62 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 512,1, Rt = 0,55 min.

Ejemplo 933: *N*-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)picolinamida



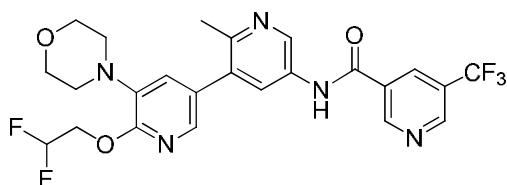
30 1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,25 - 2,37 (m, 3 H) 3,37 - 3,62 (m, 7 H) 3,66 - 3,84 (m, 4 H) 7,29 - 7,47 (m, 2 H) 7,96 (dd, $J=8,41, 2,15$ Hz, 1 H) 8,05 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,09 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 9,02 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 10,80 - 10,91 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 522,1, Rt = 0,83 min.

Ejemplo 934: *N*-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-6-metilpiridazin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida

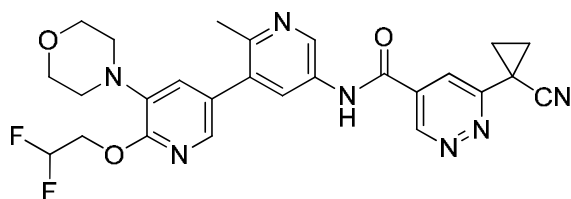
Paso 1: A una mezcla desgasificada de 4-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) y 4,6-dicloro-3-metilpiridazina (1,0 equiv.) en 4:1 de 1,4-dioxano:agua (0,2 M) se añadieron carbonato de cesio (3,0 equiv.), Pd(OAc)₂ (0,1 equiv.) y tri-*t*-butilfosfina (1,0 M en tolueno, 0,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 5 h. El LC-MS mostró una mezcla de productos isoméricos. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía rápida en gel de sílice (ISCO, acetato de etilo con un gradiente de metanol de 0-5%) para dar 4-(5-(6-cloro-3-metilpiridazin-4-il)-2-metoxipiridin-3-il)morfolina con un rendimiento del 68% como un sólido marrón claro, cristalino. También está presente el isómero minoritario (20%). LCMS (*m/z*) (M+H) = 321,0, Rt = 0,66 min.

Paso 2: A una disolución de 4-(5-(6-cloro-3-metilpiridazin-4-il)-2-metoxipiridin-3-il)morfolina y 4-(5-(5-cloro-6-metilpiridazin-3-il)-2-metoxipiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (0,2 M) se añadió hidróxido de amonio (32 equiv.) y la mezcla se agitó a 140 °C durante la noche. Tras agitar durante la noche, se añadieron 32 equiv. adicionales de hidróxido de amonio y la mezcla se agitó a 175 °C durante 3 días. La reacción se concentró a sequedad para dar 5-(6-metoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-6-metilpiridazin-3-amina y 6-(6-metoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-3-metilpiridazin-4-amina como una mezcla de isómeros (relación 1:1). LCMS (*m/z*) (M+H) = 301,9, Rt = 0,45 y 0,47 min.

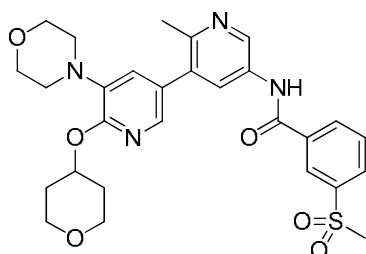
Paso 3: A una disolución de 5-(6-metoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-6-metilpiridazin-3-amina y 6-(6-metoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-3-metilpiridazin-4-amina (1,0 equiv, mezcla de isómeros) en DCM (0,1 M) se añadieron DIEA (5,0 equiv.) y cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (2,2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. El LC-MS a las 4 h mostró una conversión parcial en el producto. Se añadieron 3,00 equiv adicionales de DIEA y 1,3 equiv de cloruro de acilo. La reacción se agitó durante 7 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM (2x). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa y se liofilizó para dar *N*-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-6-metilpiridazin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 28 % como su sal de TFA, un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,76 (s, 3 H) 3,15 - 3,23 (m, 4 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 4,08 (s, 3 H) 7,39 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 7,95 - 8,02 (m, 2 H) 8,31 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 474,1, Rt = 0,85 min.

Ejemplo 935: *N*-(6'-(2,2-difluoroetoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida

¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 3,08 (d, J=3,91 Hz, 4 H) 3,69 - 3,75 (m, 4 H) 4,64 (td, J=15,16, 3,33 Hz, 2 H) 6,21 - 6,64 (m, 1 H) 7,32 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 8,91 - 9,01 (m, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 9,39 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 11,00 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 524,3, Rt = 0,74 min.

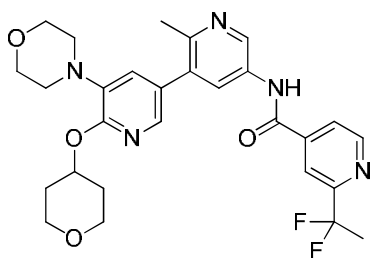
Ejemplo 936: 6-(1-cianociclopropil)-N-(6'-(2,2-difluoroetoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida

5 ^1H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 1,87 - 1,96 (m, 2 H) 2,00 - 2,08 (m, 2 H) 3,07 (s a., 4 H) 3,70 - 3,75 (m, 4 H) 4,64 (d, $J=3,52$ Hz, 2 H) 6,26 - 6,63 (m, 1 H) 7,29 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,06 (dd, $J=4,50, 2,15$ Hz, 2 H) 8,87 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,56 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 11,03 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 522,1, Rt = 0,68 min.

Ejemplo 937: N-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(metilsulfonil)benzamida

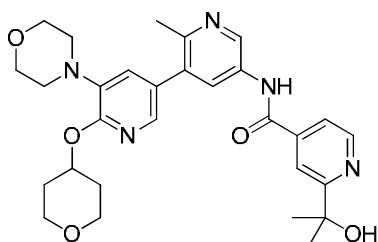
10 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,86 (dtd, $J=12,67, 8,34, 8,34, 3,91$ Hz, 2 H) 2,08 - 2,22 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,15 - 3,26 (m, 7 H) 3,69 (ddd, $J=11,64, 8,31, 3,13$ Hz, 2 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 5,46 (tt, $J=7,92, 3,81$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 2 H) 8,25 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,36 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,48 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 9,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 553,1, Rt = 0,61 min.

15

Ejemplo 938: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

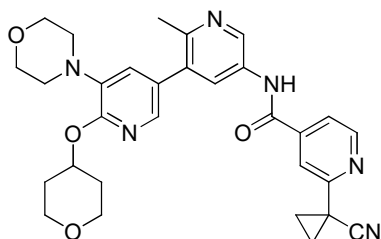
20 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,86 (dtd, $J=12,67, 8,34, 8,34, 3,91$ Hz, 2 H) 2,07 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,12 - 2,22 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,16 - 3,23 (m, 4 H) 3,69 (ddd, $J=11,64, 8,31, 3,13$ Hz, 2 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,07 (m, 2 H) 5,46 (tt, $J=7,83, 3,91$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,46 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,88 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,34 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 540,1, Rt = 0,69 min.

Ejemplo 939: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



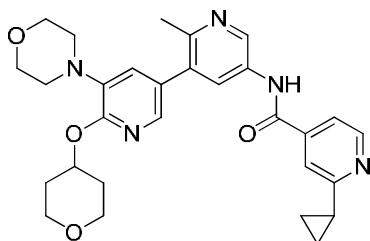
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,64 (s, 6 H) 1,76 - 1,91 (m, 2 H) 2,06 - 2,20 (m, 2 H) 2,70 (s, 3 H) 3,10 - 3,23 (m, 4 H) 3,66 (ddd, $J=11,64, 8,31, 3,13$ Hz, 2 H) 3,80 - 3,91 (m, 4 H) 3,91 - 4,04 (m, 2 H) 5,44 (tt, $J=7,83, 3,91$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,03 (dd, $J=5,48, 1,57$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,51 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,78 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 9,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 534,2, R_t = 0,53 min.

10 **Ejemplo 940:** 2-(1-cianociclopropil)-N-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

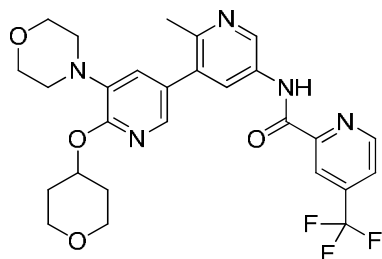


15 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,77 - 1,94 (m, 6 H) 2,07 - 2,23 (m, 2 H) 2,67 (s, 3 H) 3,15 - 3,23 (m, 4 H) 3,69 (ddd, $J=11,64, 8,31, 3,13$ Hz, 2 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,05 (m, 2 H) 5,46 (dt, $J=8,12, 3,96$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,78 (dd, $J=5,09, 1,57$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,71 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,24 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 531,2, R_t = 0,68 min.

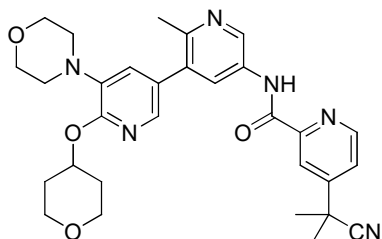
20 **Ejemplo 941:** 2-ciclopropil-N-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



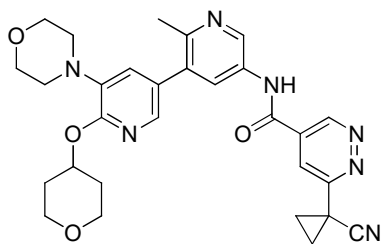
25 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,07 - 1,18 (m, 2 H) 1,22 (dt, $J=8,02, 3,03$ Hz, 2 H) 1,86 (dtd, $J=12,77, 8,29, 8,29, 3,91$ Hz, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,23 - 2,36 (m, 1 H) 2,71 (s, 3 H) 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,68 (ddd, $J=11,54, 8,22, 3,33$ Hz, 2 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 5,46 (tt, $J=7,83, 3,91$ Hz, 1 H) 7,33 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,81 (dd, $J=5,48, 1,57$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=2,35$ Hz, 2 H) 8,46 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,65 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 9,34 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 516,2, R_t = 0,56 min.

Ejemplo 942: *N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-(trifluorometil)picolinamida

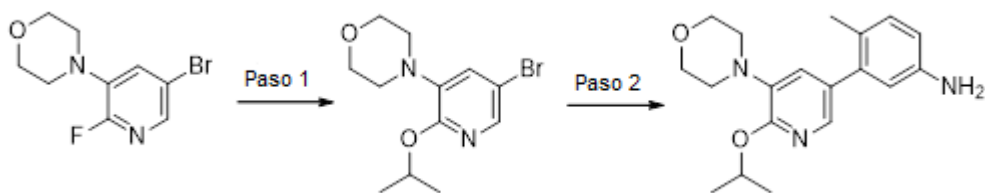
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,87 (dtd, $J=12,67, 8,34, 8,34, 3,91$ Hz, 2 H) 2,10 - 2,22 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 4 H) 3,69 (ddd, $J=11,64, 8,31, 3,13$ Hz, 2 H) 3,84 - 3,94 (m, 4 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 5,47 (dt, $J=8,12, 3,96$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J=3,91$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,69 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,03 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,44 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 544,2, R_t = 0,75 min.

Ejemplo 943: 4-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida

10
15 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,76 - 1,93 (m, 8 H) 2,09 - 2,22 (m, 2 H) 2,71 (s, 3 H) 3,16 - 3,25 (m, 4 H) 3,69 (ddd, $J=11,64, 8,31, 3,13$ Hz, 2 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 3,94 - 4,05 (m, 2 H) 5,47 (dt, $J=7,83, 3,91$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J=5,09, 1,96$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,44 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,69 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,45 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 543,3, R_t = 0,70 min.

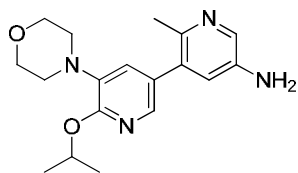
Ejemplo 944: 6-(1-cianociclopropil)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida

20
25 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,87 (dtd, $J=12,77, 8,29, 8,29, 3,91$ Hz, 2 H) 1,99 - 2,11 (m, 4 H) 2,11 - 2,21 (m, 2 H) 2,64 - 2,69 (m, 3 H) 3,16 - 3,22 (m, 4 H) 3,69 (ddd, $J=11,44, 8,31, 3,33$ Hz, 2 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 3,94 - 4,05 (m, 2 H) 5,46 (dt, $J=7,83, 3,91$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,36 (d, $J=1,96$ Hz, 2 H) 9,20 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,59 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 542,2, R_t = 0,61 min.

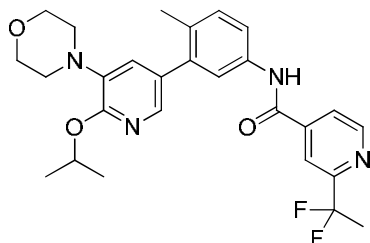
Síntesis de 3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metil-anilina

Paso 1: Se añadió hidruro de sodio (3,0 equiv.) a 2-propanol (0,4M) a ta y la mezcla se agitó durante 20 min a 90 °C. La reacción se enfrió hasta ta y se añadió 4-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1,5 horas. La reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM con un 0-10% de metanol) para dar 4-(5-bromo-2-isopropoxipiridin-3-il)morfolina como un aceite amarillo verdoso. LCMS (*m/z*) (M+H) = 301/303,1, Rt = 0,99 min.

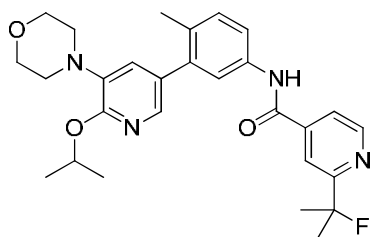
Paso 2: A una mezcla desgasificada de 4-(5-bromo-2-isopropoxipiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,2 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,0 equiv.) en DME (0,18 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (10-70% de acetato de etilo/heptanos) para dar 3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metil-anilina como un aceite amarillo con un rendimiento del 37%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 328,0, Rt = 0,65 min.

Síntesis de 6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina

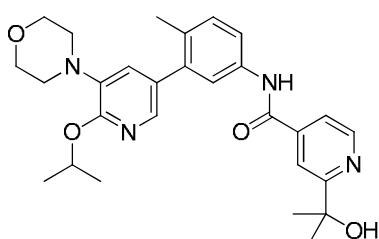
A una disolución de 4-(5-bromo-2-isopropoxipiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,2 equiv.) en DME (0,18 M) se añadieron aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2M (3,0 equiv.), y la mezcla se calentó hasta 125 °C durante 20 min en el microondas seguidos de 130 °C durante 15 min. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/5-15% de metanol) para dar 6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina como un aceite morado con un rendimiento del 54%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 329,2, Rt = 0,60 min.

Ejemplo 945: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 2,05 (t, *J*=18,78 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 3,15 - 3,24 (m, 4 H) 3,83 - 3,95 (m, 4 H) 5,42 (dt, *J*=12,23, 6,21 Hz, 1 H) 7,29 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,33 (d, *J*=9,39 Hz, 1 H) 7,61 - 7,67 (m, 2 H) 7,79 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,95 - 8,00 (m, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,81 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 497,1, Rt = 1,06 min.

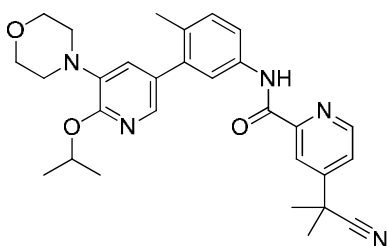
Ejemplo 946: 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,43 (d, $J=6,26$ Hz, 6 H) 1,69 - 1,81 (m, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,17 - 3,26 (m, 4 H) 3,84 - 3,94 (m, 4 H) 5,42 (quin, $J=6,16$ Hz, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,80 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,83 (dd, $J=5,28$, 1,76 Hz, 1 H) 8,08 - 8,12 (m, 1 H) 8,69 - 8,75 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 493,1, R_t = 1,05 min.

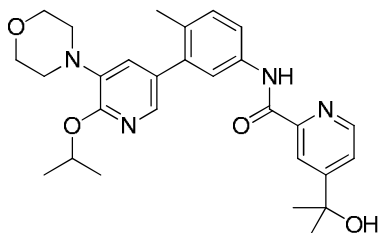
Ejemplo 947: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,42 (d, $J=6,26$ Hz, 6 H) 1,70 (s, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,09 - 3,21 (m, 4 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 5,41 (quin, $J=6,16$ Hz, 1 H) 7,22 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,63 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,68 (dd, $J=8,22$, 2,35 Hz, 1 H) 7,75 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,18 (dd, $J=5,67$, 1,76 Hz, 1 H) 8,46 (dd, $J=1,57$, 0,78 Hz, 1 H) 8,77 - 8,81 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 491,1, R_t = 0,81 min.

15

Ejemplo 948: 4-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)picolinamida

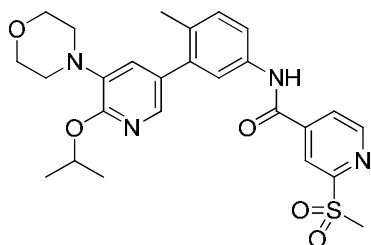
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,44 (d, $J=6,26$ Hz, 6 H) 1,81 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,21 (dd, $J=5,48$, 3,91 Hz, 4 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 5,43 (quin, $J=6,16$ Hz, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 7,76 - 7,82 (m, 2 H) 8,37 (dd, $J=1,96$, 0,78 Hz, 1 H) 8,73 - 8,78 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 500,1, R_t = 1,11 min.

Ejemplo 949: 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-N-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)picolinamida

25

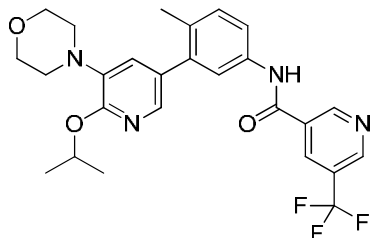
^1H RMN (400 MHz, cd_3od) δ ppm 1,44 (d, $J=6,26$ Hz, 6 H) 1,58 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,22 (dd, $J=5,48, 3,91$ Hz, 4 H) 3,86 - 3,95 (m, 4 H) 5,43 (quin, $J=6,16$ Hz, 1 H) 7,31 - 7,36 (m, 2 H) 7,67 - 7,74 (m, 2 H) 7,76 (dd, $J=5,28, 1,76$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,38 (dd, $J=1,96, 0,78$ Hz, 1 H) 8,64 - 8,68 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 491,1, Rt = 1,00 min.

5 **Ejemplo 950:** *N*-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida



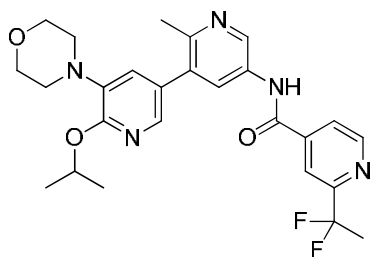
10 ^1H RMN (400 MHz, cd_3od) δ ppm 1,43 (d, $J=6,26$ Hz, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 4 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 5,43 (quin, $J=6,16$ Hz, 1 H) 7,27 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,34 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,62 - 7,69 (m, 2 H) 7,78 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,17 (dd, $J=5,09, 1,57$ Hz, 1 H) 8,54 - 8,58 (m, 1 H) 8,95 (dd, $J=4,69, 0,78$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 511,1, Rt = 0,93 min.

Ejemplo 951: *N*-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida

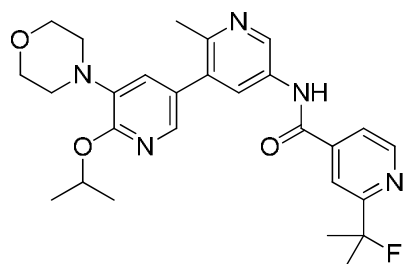


15 ^1H RMN (400 MHz, cd_3od) δ ppm 1,43 (d, $J=6,26$ Hz, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,19 (dd, $J=5,48, 3,91$ Hz, 4 H) 3,83 - 3,94 (m, 4 H) 5,42 (dt, $J=12,23, 6,21$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 1 H) 7,60 - 7,67 (m, 2 H) 7,78 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,64 - 8,70 (m, 1 H) 9,08 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 9,36 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 501,1, Rt = 1,06 min.

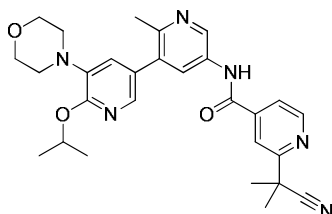
20 **Ejemplo 952:** 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



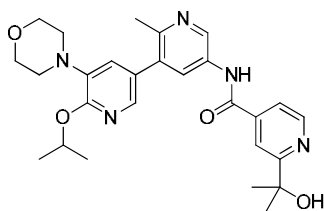
25 ^1H RMN (400 MHz, cd_3od) δ ppm 1,43 (d, $J=6,26$ Hz, 6 H) 2,06 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 3,12 - 3,21 (m, 4 H) 3,82 - 3,92 (m, 4 H) 5,47 (quin, $J=6,16$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,88 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,02 - 8,07 (m, 1 H) 8,26 - 8,29 (m, 1 H) 8,48 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,88 (dd, $J=5,09, 0,78$ Hz, 1 H) 9,37 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 498,1, Rt = 0,79 min.

Ejemplo 953: 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

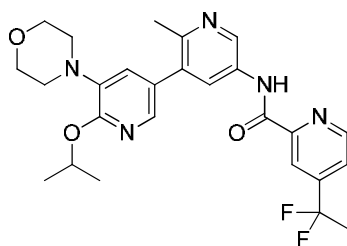
5 ^1H RMN (400 MHz, $\text{cd}3\text{od}$) δ ppm 1,43 (d, $J=6,26$ Hz, 6 H) 1,66 - 1,83 (m, 6 H) 2,73 (s, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 4 H) 3,82 - 3,93 (m, 4 H) 5,47 (quin, $J=6,16$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J=5,09$, 1,56 Hz, 1 H) 7,88 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,14 - 8,18 (m, 1 H) 8,50 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,75 - 8,80 (m, 1 H) 9,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 494,1, R_t = 0,79 min.

Ejemplo 954: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, $\text{cd}3\text{od}$) δ ppm 1,43 (d, $J=5,87$ Hz, 6 H) 1,84 (s, 6 H) 2,72 (s, 3 H) 3,12 - 3,21 (m, 4 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 5,47 (quin, $J=6,16$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 2 H) 8,14 - 8,18 (m, 1 H) 8,47 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,84 (dd, $J=5,09$, 0,78 Hz, 1 H) 9,38 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 501,1, R_t = 0,77 min.

Ejemplo 955: 2-(2-hidroxipropan-2-il)-N-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

15 ^1H RMN (400 MHz, $\text{cd}3\text{od}$) δ ppm 1,43 (d, $J=6,26$ Hz, 6 H) 1,64 (s, 6 H) 2,71 (s, 3 H) 3,13 - 3,20 (m, 4 H) 3,84 - 3,92 (m, 4 H) 5,47 (dt, $J=12,23$, 6,21 Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,91 - 7,95 (m, 1 H) 8,34 (dd, $J=1,76$, 0,98 Hz, 1 H) 8,48 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,77 (dd, $J=5,28$, 0,98 Hz, 1 H) 9,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 492,1, R_t = 0,62 min.

Ejemplo 956: 4-(1,1-difluoroetil)-N-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida

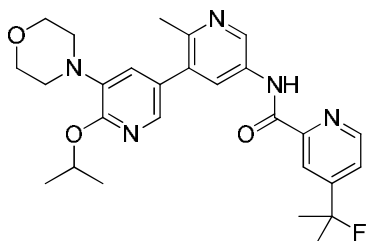
20

25

¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=5,87 Hz, 6 H) 2,02 (t, *J*=18,58 Hz, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 3,14 - 3,22 (m, 4 H) 3,81 - 3,93 (m, 4 H) 5,48 (dt, *J*=12,23, 6,21 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,81 - 7,86 (m, 1 H) 7,89 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,38 - 8,41 (m, 1 H) 8,70 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,88 - 8,92 (m, 1 H) 9,46 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 498,1, *Rt* = 0,85 min.

5

Ejemplo 957: 4-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida

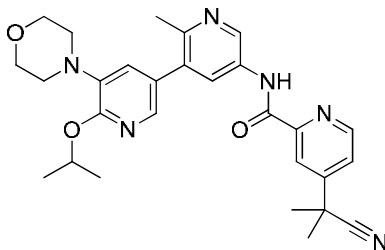


¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 1,67 - 1,81 (m, 6 H) 2,72 (s, 3 H) 3,15 - 3,23 (m, 4 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 5,48 (dt, *J*=12,23, 6,21 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,71 (dd, *J*=5,28, 1,76 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,28 - 8,32 (m, 1 H) 8,70 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,46 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 494,1, *Rt* = 0,87 min.

10

Ejemplo 958: 4-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida

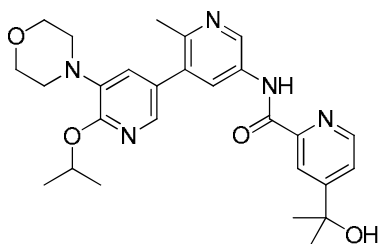
15



¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, *J*=5,87 Hz, 6 H) 1,83 (s, 6 H) 2,72 (s, 3 H) 3,15 - 3,23 (m, 4 H) 3,80 - 3,92 (m, 4 H) 5,42 - 5,54 (m, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,85 (dd, *J*=5,09, 1,96 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,44 (dd, *J*=1,96, 0,78 Hz, 1 H) 8,70 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,79 - 8,84 (m, 1 H) 9,47 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 501,1, *Rt* = 0,82 min.

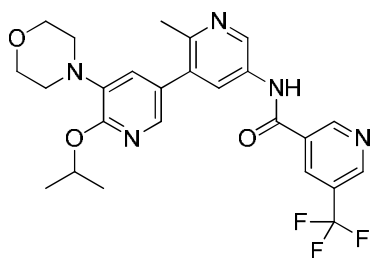
20

Ejemplo 959: 4-(2-hidroxipropan-2-il)-*N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida

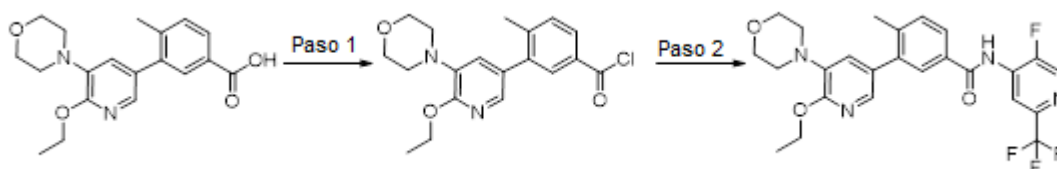


¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,44 (d, *J*=6,26 Hz, 6 H) 1,59 (s, 6 H) 2,71 (s, 3 H) 3,15 - 3,21 (m, 4 H) 3,83 - 3,92 (m, 4 H) 5,48 (dt, *J*=12,23, 6,21 Hz, 1 H) 7,32 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J*=5,09, 1,96 Hz, 1 H) 7,89 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,41 (dd, *J*=1,96, 0,78 Hz, 1 H) 8,67 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H) 8,70 (dd, *J*=5,09, 0,78 Hz, 1 H) 9,45 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (*M*+*H*) = 492,1, *Rt* = 0,74 min.

25

Ejemplo 960: *N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,43 (d, $J=6,26$ Hz, 6 H) 2,71 (s, 3 H) 3,14 - 3,21 (m, 4 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 5,47 (quin, $J=6,26$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,44 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,73 - 8,77 (m, 1 H) 9,14 - 9,18 (m, 1 H) 9,33 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,43 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 502,1, Rt = 0,79 min.

Ejemplo 961: 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-*N*-(5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-4-metilbenzamida

10

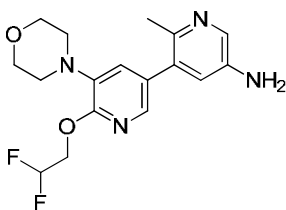
Paso 1: A una disolución de ácido 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilbenzoico (1,0 equiv.) en DCM (0,06 M) se añadió 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina (2,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Tras concentrar al vacío, el residuo bruto se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior.

15

Paso 2: Se disolvió 5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-amina (1,0 equiv.) en 2-metiltetrahidrofurano (0,17 M) y se añadió NaHMDS (2,0 equiv.), y se agitó durante 1 h a ta. La disolución bruta de la reacción anterior se añadió a esta mezcla y se agitó durante 1 h a ta. La reacción se desactivó mediante la adición de agua, después se repartió entre con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice seguida de HPLC en fase inversa para dar 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-*N*-(5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-4-metilbenzamida con un rendimiento del 10%. ^1H RMN (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,48 (t, $J=6,94$ Hz, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3,14 - 3,23 (m, 4 H) 3,84 - 3,93 (m, 4 H) 4,51 (d, $J=6,94$ Hz, 2 H) 7,32 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,82 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 8,64 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J=5,99$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 505,0, Rt = 1,07 min.

20

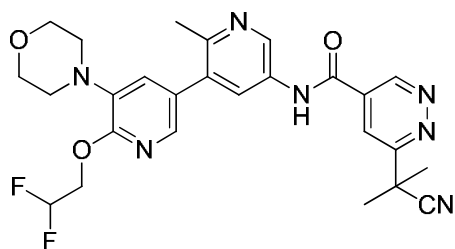
25

Síntesis de 6'-(2,2-difluoroetoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina

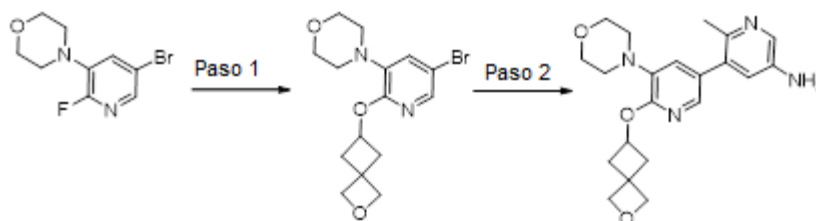
30

A una disolución desgasificada de 4-(5-bromo-2-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) en DME y Na_2CO_3 2M (3:1, 0,1 M) se añadieron 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,1 equiv.) y aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,1 equiv.). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 2 horas en un baño de aceite. El LCMS indicó que había finalizado. Se enfrió hasta ta, se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (ISCO, eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos, seguido de un 10% de metanol en acetato de etilo). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para dar 6'-(2,2-difluoroetoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina con un rendimiento del 79%. LCMS (m/z) (M+H) = 351, Rt = 0,55 min.

35

Ejemplo 962: 6-(2-cianopropan-2-il)-N-(6'-(2,2-difluoroetoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida

5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,92 (s, 6 H) 2,63 (s, 3 H) 3,12 - 3,19 (m, 4 H) 3,79 - 4,03 (m, 4 H) 4,66 (td, $J=14,18, 3,72$ Hz, 2 H) 6,04 - 6,57 (m, 1 H) 7,34 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,28 - 8,48 (m, 2 H) 9,16 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,66 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 524,1, R_t = 0,66 min.

Síntesis de 6'-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina

10

Paso 1: A una disolución de 2-oxaespiro[3.3]heptan-6-ol (1,5 equiv.) en dioxano (0,13 M) a ta se añadió hidruro de sodio (1,5 equiv.) y la mezcla se agitó durante 15 min. Entonces se añadió 4-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.), y la reacción se calentó hasta 105 °C y se agitó durante 1,5 horas. Se añadieron otros 1,5 equiv. de 2-oxaespiro[3.3]heptan-6-ol e hidruro de sodio, y se calentó durante 3 horas más. La mezcla se vertió cuidadosamente en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida Grace en columna de gel de sílice, eluyendo con heptanos y un 0-50% de acetato de etilo. Las fracciones puras se concentraron para dar 4-(2-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-5-bromopiridin-3-il)morfolina como un aceite amarillo pálido con un rendimiento del 72%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 355,1/357,1, R_t = 0,86 min.

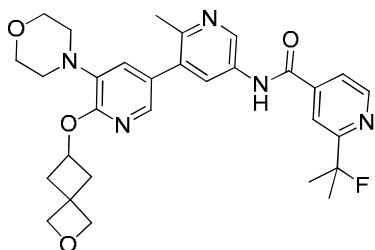
15

20

Paso 2: Una disolución de 4-(2-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-5-bromopiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,2 equiv.) en DME (0,1 M) y carbonato de sodio (acuoso 2M, 3,0 equiv.) se purgó con argón durante 5 min. A continuación se añadió aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,05 equiv.) y la mezcla se purgó con argón de nuevo, entonces se calentó hasta 100 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía rápida Grace en columna de gel de sílice, eluyendo con DCM y un 0-15% de metanol. Las fracciones puras se concentraron para dar 6'-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina como una espuma marrón clara con un rendimiento del 86%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 383,1, R_t = 0,52 min.

25

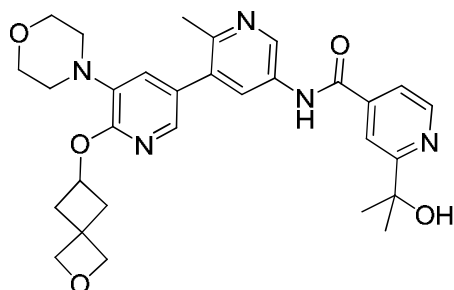
30

Ejemplo 963: N-(6'-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida

35 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,74 (d, $J=1,00$ Hz, 6 H) 2,32 - 2,42 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,81 - 2,92 (m, 2 H) 3,09 - 3,18 (m, 4 H) 3,83 - 3,90 (m, 4 H) 4,71 (s, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 5,17 (t, $J=7,04$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,76 (d,

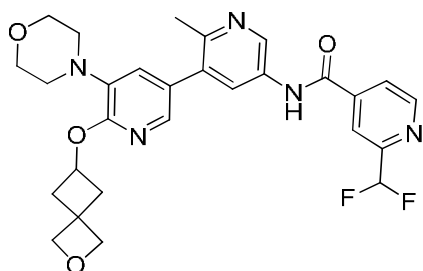
$J=2,35$ Hz, 1 H) 7,80 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,13 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,72 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,86 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 548,3, Rt = 0,72 min.

5 **Ejemplo 964:** *N*-(6'-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida



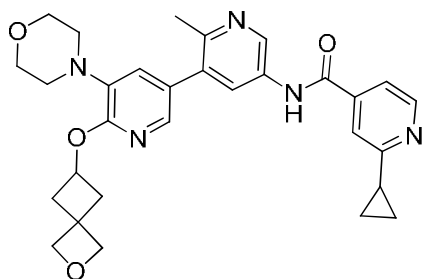
10 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,59 (s, 6 H) 2,30 - 2,43 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,82 - 2,93 (m, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, 4 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 4,71 (s, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 5,17 (quin, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,74 (dd, $J=5,28$, 1,76 Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,69 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H) 8,87 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 546,3, Rt = 0,57 min.

Ejemplo 965: *N*-(6'-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(difluorometil)isonicotinamida



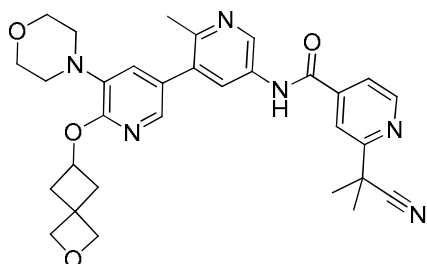
15 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,28 - 2,41 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 2,81 - 2,94 (m, 2 H) 3,07 - 3,16 (m, 4 H) 3,75 - 3,92 (m, 4 H) 4,71 (s, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 5,17 (t, $J=6,85$ Hz, 1 H) 6,83 (t, $J=1,00$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,04 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,80 - 8,90 (m, 2 H). LCMS (m/z) (M+H) = 538,3, Rt = 0,67 min.

20 **Ejemplo 966:** *N*-(6'-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-ciclopropilisonicotinamida



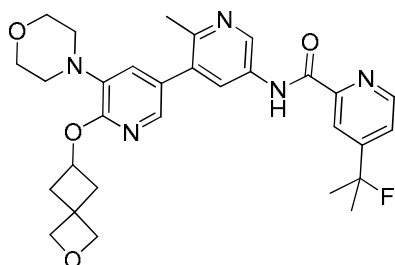
25 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,02 - 1,14 (m, 4 H) 2,16 - 2,26 (m, 1 H) 2,33 - 2,41 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 2,88 (ddd, $J=10,47$, 7,14, 3,13 Hz, 2 H) 3,09 - 3,16 (m, 4 H) 3,81 - 3,90 (m, 4 H) 4,71 (s, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 5,16 (t, $J=6,85$ Hz, 1 H) 7,24 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,75 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,11 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,55 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,84 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 528,3, Rt = 0,59 min.

Ejemplo 967: *N*-(6'-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida



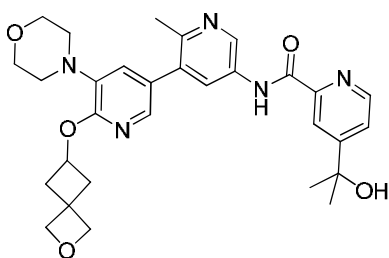
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,32 - 2,41 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,81 - 2,93 (m, 2 H) 3,04 - 3,16 (m, 4 H) 3,79 - 3,90 (m, 4 H) 4,71 (s, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 5,17 (quin, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J=4,89, 1,37$ Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,13 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,86 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 555,3, Rt = 0,70 min.

10 **Ejemplo 968:** *N*-(6'-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-(2-fluoropropan-2-il)picolinamida



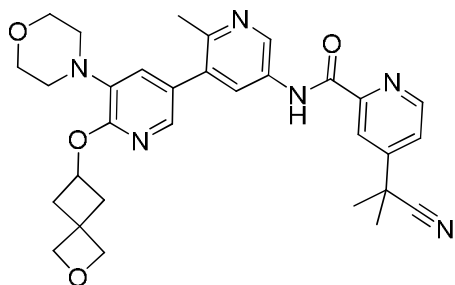
15 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,72 (d, $J=1,00$ Hz, 6 H) 2,34 - 2,42 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 2,78 - 2,93 (m, 2 H) 3,10 - 3,19 (m, 4 H) 3,79 - 3,90 (m, 4 H) 4,72 (s, 2 H) 4,80 (s, 2 H) 5,17 (t, $J=6,85$ Hz, 1 H) 7,26 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,65 (dd, $J=4,89, 1,76$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,21 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,24 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 8,72 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,95 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 548,3, Rt = 0,78 min.

20 **Ejemplo 969:** *N*-(6'-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-(2-hidroxipropan-2-il)picolinamida



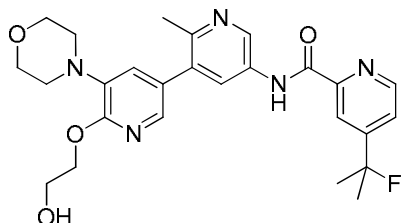
25 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,57 (s, 6 H) 2,32 - 2,43 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,75 - 2,95 (m, 2 H) 3,06 - 3,18 (m, 4 H) 3,76 - 3,93 (m, 4 H) 4,72 (s, 2 H) 4,80 (s, 2 H) 5,17 (t, $J=6,85$ Hz, 1 H) 7,26 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,72 (dd, $J=5,28, 1,76$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,35 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 8,66 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,96 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 546,3, Rt = 0,66 min.

Ejemplo 970: *N*-(6'-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-(2-cianopropan-2-il)picolinamida



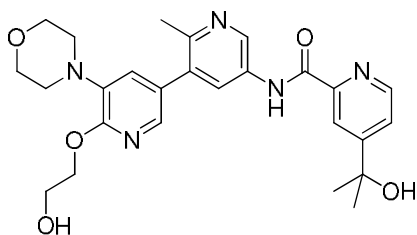
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,34 - 2,42 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,80 - 2,93 (m, 2 H) 3,10 - 3,17 (m, 4 H) 3,75 - 3,92 (m, 4 H) 4,72 (s, 2 H) 4,80 (s, 2 H) 5,17 (quin, $J=6,95$ Hz, 1 H) 7,26 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,80 (dd, $J=5,09, 1,96$ Hz, 1 H) 8,23 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,38 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,97 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 555,3, R_t = 0,74 min.

10 **Ejemplo 971:** 4-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6'-(2-hidroxietoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida



15 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,68 - 1,78 (m, 6 H) 2,71 (s, 3 H) 3,13 - 3,23 (m, 4 H) 3,80 - 3,90 (m, 4 H) 3,93 - 3,98 (m, 2 H) 4,51 - 4,56 (m, 2 H) 7,33 - 7,37 (m, 1 H) 7,70 (dd, $J=5,09, 1,57$ Hz, 1 H) 7,86 - 7,91 (m, 1 H) 8,29 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 8,72 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,75 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,48 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 496,1, R_t = 0,55 min.

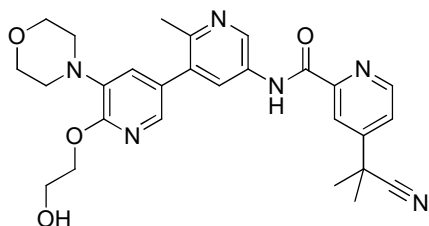
Ejemplo 972: *N*-(6'-(2-hidroxietoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)picolinamida



20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,58 (s, 6 H) 2,71 (s, 3 H) 3,12 - 3,24 (m, 4 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 3,93 - 3,98 (m, 2 H) 4,52 - 4,57 (m, 2 H) 7,33 - 7,37 (m, 1 H) 7,76 (dd, $J=5,09, 1,57$ Hz, 1 H) 7,87 - 7,91 (m, 1 H) 8,40 (d, $J=1,17$ Hz, 1 H) 8,69 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,72 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,49 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 494,1, R_t = 0,53 min.

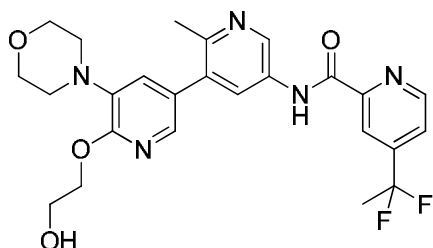
Ejemplo 973: 4-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-(2-hidroxietoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida

25



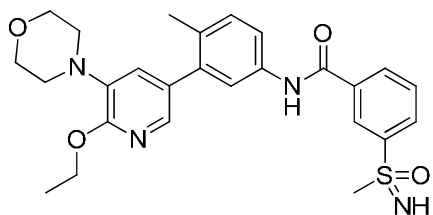
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,71 (s, 3 H) 3,13 - 3,23 (m, 4 H) 3,79 - 3,91 (m, 4 H) 3,93 - 3,99 (m, 2 H) 4,49 - 4,58 (m, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,84 (dd, $J=5,48, 1,96$ Hz, 1 H) 7,87 - 7,91 (m, 1 H) 8,43 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,72 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,80 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,48 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 503,1, R_t = 0,61 min.

5 **Ejemplo 974:** 4-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6'-(2-hidroxietoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida



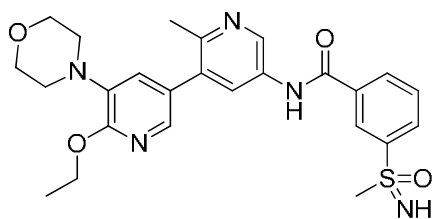
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,01 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 4 H) 3,84 - 3,91 (m, 4 H) 3,93 - 4,01 (m, 2 H) 4,47 - 4,57 (m, 2 H) 7,33 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 7,86 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,57 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,88 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,33 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 500,1, R_t = 0,66 min.

Ejemplo 975: *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(*S*-metilsulfonimidoil)benzamida



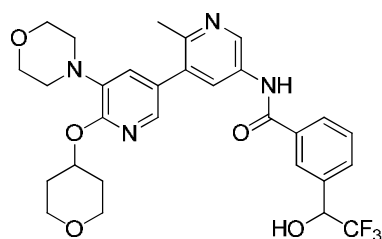
15 ^1H RMN (500 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ ppm 1,45 (t, $J=7,09$ Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 3,14 (s a., 4 H) 3,67 (s, 3 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 4,46 (c, $J=7,15$ Hz, 2 H) 7,23 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=8,51$ Hz, 1 H) 7,60 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,64 (dd, $J=8,20, 2,21$ Hz, 1 H) 7,73 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,91 (t, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,30 - 8,35 (m, 1 H) 8,41 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,67 (t, $J=1,73$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 495,1, R_t = 0,74 min.

20 **Ejemplo 976:** *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(*S*-metilsulfonimidoil)benzamida



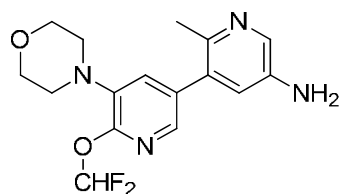
25 ^1H RMN (500 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ ppm 1,46 (t, $J=7,09$ Hz, 3 H) 2,70 (s, 3 H) 3,16 (dd, $J=5,36, 3,78$ Hz, 4 H) 3,49 (s, 3 H) 3,84 - 3,89 (m, 4 H) 4,50 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,32 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,91 (t, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,34 (ddd, $J=7,88, 1,89, 0,95$ Hz, 1 H) 8,42 (dt, $J=7,80, 1,30$ Hz, 1 H) 8,47 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,71 (t, $J=1,89$ Hz, 1 H) 9,37 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 496,1, R_t = 0,55 min

Ejemplo 977: *N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzamida



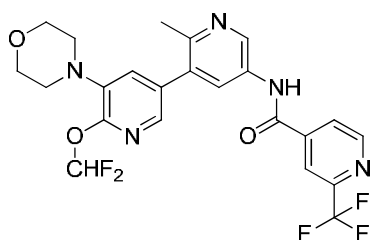
5 LCMS (m/z) ($M+H$) = 573,1, R_t = 0,70 min.

Síntesis de 6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina



- 10 A una disolución de 4-(5-bromo-2-(difluorometoxi)piridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,2 equiv.) en DME (0,4 M) se añadieron carbonato de sodio (2M, 1,0 equiv.) y aducto de $PdCl_2(dppf)$ -DCM (0,1 equiv.), y la mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 20 min. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-15% de metanol en DCM) para dar 6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-amina con un rendimiento del 92%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 337,0, R_t = 0,54 min.

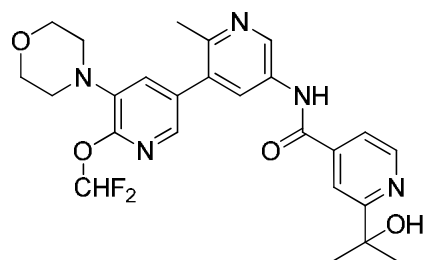
Ejemplo 978: *N*-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



- 20 1H RMN (400 MHz, $<dmso>$) δ ppm 3,05 - 3,13 (m, 4 H) 3,74 - 3,75 (m, 3 H) 7,43 - 7,50 (m, 1 H) 7,76 - 7,81 (m, 1 H) 7,85 - 7,98 (m, 1 H) 8,08 - 8,11 (m, 1 H) 8,18 - 8,24 (m, 1 H) 8,36 - 8,41 (m, 1 H) 8,86 - 8,92 (m, 1 H) 8,99 - 9,05 (m, 1 H) 10,96 - 10,99 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 510,1, R_t = 0,74 min.

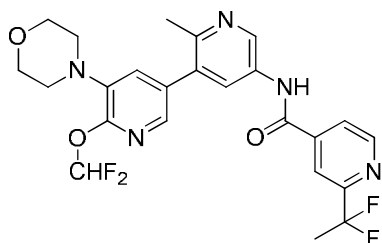
Ejemplo 979: *N*-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida

25



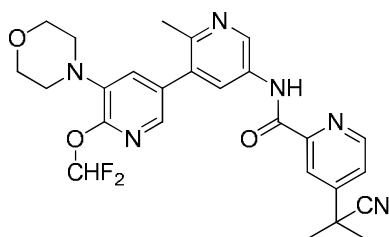
¹H RMN (400 MHz, <dmsco>) δ ppm 1,48 (s, 6 H) 3,00 - 3,16 (m, 4 H) 3,69 - 3,82 (m, 4 H) 4,17 - 4,27 (m, 1 H) 7,48 - 7,63 (m, 1 H) 7,70 - 7,81 (m, 1 H) 7,87 - 7,99 (m, 1 H) 8,12 - 8,26 (m, 2 H) 8,67 - 8,78 (m, 1 H) 8,94 - 9,02 (m, 1 H) 10,87 - 10,97 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 500,2, Rt = 0,57 min.

5 **Ejemplo 980: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida**



LCMS (*m/z*) (M+H) = 506,1 Rt = 0,72 min.

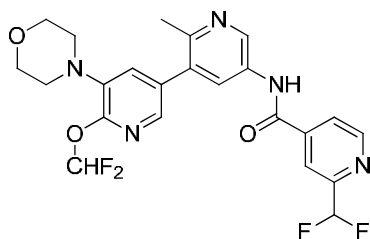
10 **Ejemplo 981: 4-(2-cianopropan-2-il)-N-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida**



¹H RMN (400 MHz, <dmsco>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 3,04 - 3,16 (m, 4 H) 3,66 - 3,87 (m, 4 H) 7,45 - 7,55 (m, 1 H) 7,75 - 7,79 (m, 1 H) 7,82 - 7,98 (m, 2 H) 8,23 - 8,30 (m, 2 H) 8,75 - 8,83 (m, 1 H) 9,04 - 9,12 (m, 1 H) 11,01 - 11,13 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 509,2, Rt = 0,74 min.

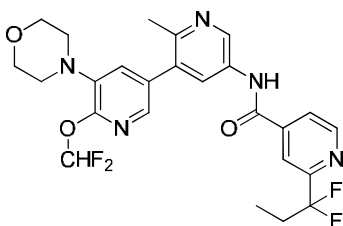
15

Ejemplo 982: N-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(difluorometil)isonicotinamida



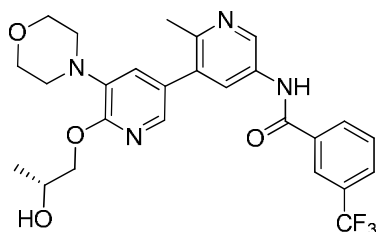
20 ¹H RMN (400 MHz, <dmsco>) δ ppm 0,85 - 1,02 (m, 3 H) 2,26 - 2,38 (m, 1 H) 3,04 - 3,11 (m, 3 H) 3,67 - 3,81 (m, 4 H) 7,46 - 7,54 (m, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 7,88 - 7,92 (m, 1 H) 8,00 - 8,08 (m, 1 H) 8,13 - 8,24 (m, 2 H) 8,86 - 8,99 (m, 2 H) 10,93 - 11,02 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 492,2, Rt = 0,68 min.

25 **Ejemplo 983: N-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoropropil)isonicotinamida**



¹H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 3,04 - 3,16 (m, 4 H) 3,70 - 3,72 (m, 4 H) 7,05 - 7,12 (m, 1 H) 7,44 - 7,53 (m, 1 H) 7,72 - 7,79 (m, 1 H) 7,86 - 7,91 (m, 1 H) 8,02 - 8,13 (m, 2 H) 8,17 - 8,25 (m, 1 H) 8,88 - 8,97 (m, 2 H) 10,89 - 10,99 (m, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 520,2, Rt = 0,77 min.

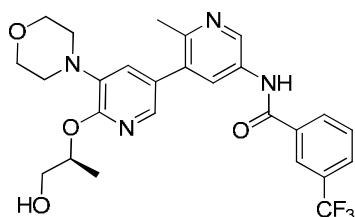
5 **Ejemplo 984:** (R)-N-(6'-(2-hidroxiopropoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



10 A una disolución de hidruro de sodio (4,2 equiv.) en DMA se añadió R-1,2-propanodiol (4,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 15 min a ta. Se añadió N-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), y la reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla enfriada se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa y las fracciones puras se sometieron a tratamiento con una base y se liofilizaron para dar (R)-N-(6'-(2-hidroxiopropoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como el proyecto mayoritario con un rendimiento del 10%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,1, Rt = 0,69 min.

15

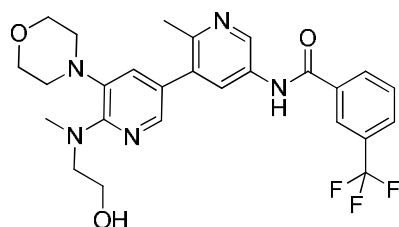
Ejemplo 985: (S)-N-(6'-((1-hidroxiopropan-2-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



20 A una disolución de (S)-N-(6'-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DCM (0,04 M) a -78 °C se añadió tribromuro de boro 1M en DCM (1,2 equiv.) y la mezcla se calentó hasta ta. La reacción se desactivó con una gota de metanol, y se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar (S)-N-(6'-((1-hidroxiopropan-2-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 17%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 517,1, Rt = 0,69 min.

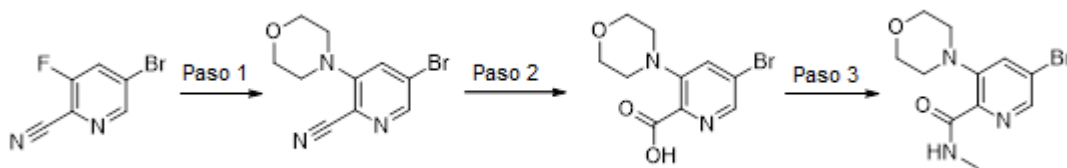
25

Ejemplo 986: N-(6'-((2-hidroxietil)(metil)amino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



30 A una disolución de N-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DMF (0,25 M) se añadió 2-(metilamino)etanol (3,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 días. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó mediante HPLC en fase inversa. Las fracciones puras se liofilizaron para dar N-(6'-((2-hidroxietil)(metil)amino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 12%. ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 3,05 - 3,13 (m, 4 H) 3,35 (s, 3 H) 3,84 - 3,89 (m, 2 H) 3,90 - 3,95 (m, 4 H) 3,96 - 4,03 (m, 2 H) 7,70 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,79 (t, J=7,83 Hz, 1 H) 7,92 - 8,00 (m, 2 H) 8,28 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,44 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,07 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,1, Rt = 0,59 min.

35

Síntesis de 5-bromo-*N*-metil-3-morfolinopicolinamida

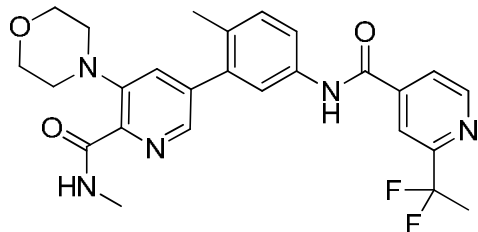
5 **Paso 1:** Una disolución de 5-bromo-3-fluoropicolinonitrilo (1,0 equiv.), morfolina (1,1 equiv.) y DIEA (2,0 equiv.) en CAN (0,5 M) se calentó hasta 90 °C durante la noche. La reacción enfriada se diluyó con agua y se filtró. El precipitado se secó para dar 5-bromo-3-morfolinopicolinonitrilo como un sólido cristalino amarillo con un rendimiento del 87%. LCMS (m/z) (M+H) = 267,9/269,9, Rt = 0,79 min.

10 **Paso 2:** Una disolución de 5-bromo-3-morfolinopicolinonitrilo (1,0 equiv.) en etanol (1,0 M) se trató con hidróxido de sodio acuoso 6M (10,0 equiv.) y se agitó a 85 °C durante 4 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío y la mezcla se acidificó hasta pH = 4 con HCl 2M. Se añadió acetonitrilo a esta mezcla y se liofilizó para dar ácido 5-bromo-3-morfolinopicolínico como un sólido amarillo con un rendimiento del 50%. LCMS (m/z) (M+H) = 286,9/288,9, Rt = 0,41 min.

15 **Paso 3:** A una disolución de ácido 5-bromo-3-morfolinopicolínico (1,0 equiv.), EDC (1,1 equiv.) y HOAt (1,1 equiv.) y clorhidrato de metilamina (1,2 equiv.) en DMF (0,3M) se añadió DIEA (2,2 equiv.) y la mezcla se agitó durante la noche a ta. La disolución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio sat., se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 5-bromo-*N*-metil-3-morfolinopicolinamida con un rendimiento del 58% como un residuo incoloro. LCMS (m/z) (M+H) = 299,9/301,9, Rt = 0,47 min.

20

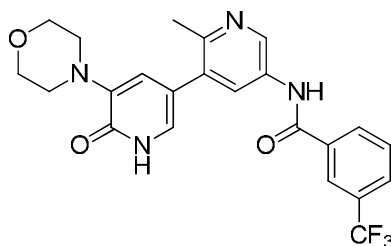
Nota: los siguientes ejemplos se prepararon mediante un acoplamiento de Suzuki de último paso.

Ejemplo 987: 5-(5-(2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamido)-2-metilfenil)-*N*-metil-3-morfolinopicolinamida

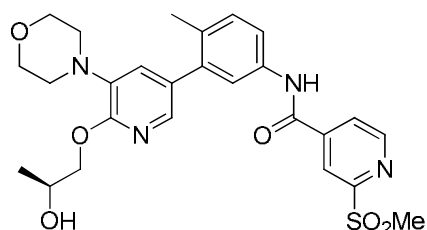
25

^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd}3\text{od}\rangle$) δ ppm 2,05 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 3,91 - 4,01 (m, 4 H) 7,41 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,69 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,78 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,98 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,83 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 496,2, Rt = 0,69 min.

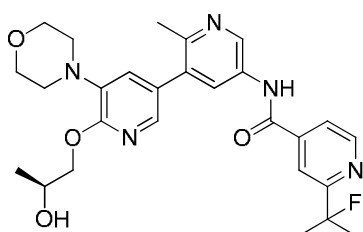
30

Ejemplo 988: *N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

LCMS (m/z) (M+H) = 469,1, Rt = 0,65 min.

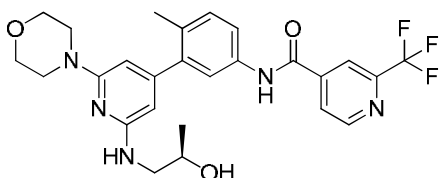
Ejemplo 989: *(S)*-*N*-(3-(6-(2-hidroxiopropoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,10 - 1,21 (m, 3 H) 2,17 - 2,27 (m, 4 H) 3,03 - 3,11 (m, 4 H) 3,67 - 3,79 (m, 4 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 7,57 - 7,77 (m, 4 H) 8,16 - 8,25 (m, 1 H) 8,47 - 8,53 (m, 1 H) 8,93 - 9,01 (m, 1 H) 10,71 - 10,77 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 527,1, R_t = 0,71 min.

Ejemplo 990: *(S)*-2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6'-(2-hidroxiopropoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

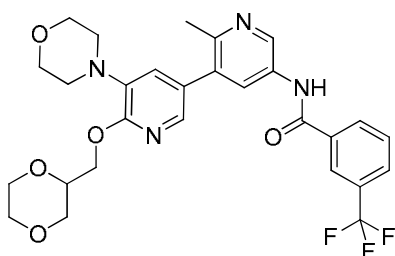
10 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,14 - 1,25 (m, 3 H) 1,65 - 1,77 (m, 6 H) 2,45 (s, 3 H) 3,04 - 3,16 (m, 4 H) 3,69 - 3,80 (m, 4 H) 3,98 - 4,08 (m, 1 H) 4,11 - 4,17 (m, 1 H) 4,20 - 4,28 (m, 2 H) 4,76 - 4,91 (m, 2 H) 7,15 - 7,28 (m, 2 H) 7,73 - 7,80 (m, 2 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 8,00 - 8,12 (m, 4 H) 8,74 - 8,79 (m, 1 H) 8,85 - 8,93 (m, 1 H) 10,72 - 10,80 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 510,2, R_t = 0,62 min.

15

Ejemplo 991: *(R)*-*N*-(3-(2-((2-hidroxiopropil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

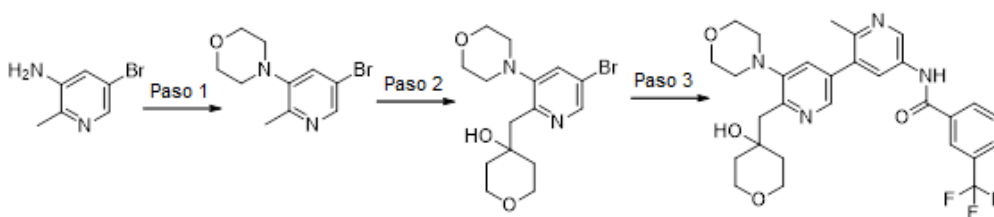
20 Una disolución de *N*-(3-(2-cloro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida (1,0 equiv.), *(R)*-1-aminopropan-2-ol (2,0 equiv.), Pd-BrettPhos (0,1 equiv.) y carbonato de cesio (1,5 equiv.) en *t*-BuOH (0,5M) se purgó con Argón y se calentó hasta 90 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con DMSO y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar *(R)*-*N*-(3-(2-((2-hidroxiopropil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida con un rendimiento del 37%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 516,1, R_t = 0,77 min.

25

Ejemplo 992: *N*-(6'-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

Se añadió hidruro de sodio (3,1 equiv.) a dioxano (0,15 M) a ta. Se añadió (1,4-dioxan-2-il)metanol (3,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y la reacción se agitó a 105 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó mediante cromatografía rápida (0-10% de metanol/DCM) para dar *N*-(6'-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 49%. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,21 (dt, *J* = 1,8, 1,1 Hz, 1H), 8,15 (ddd, *J* = 8,0, 1,4, 0,7 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,82 (ddt, *J* = 7,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,91 (dtd, *J* = 9,9, 4,9, 2,6 Hz, 1H), 3,86 - 3,59 (m, 9H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 4H), 2,42 (s, 3H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 559,2, Rt = 0,77 min.

Ejemplo 993: *N*-(6'-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

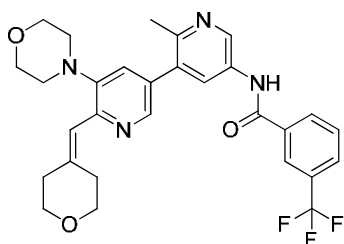


Paso 1: A una disolución agitada de éter bis(2-bromoetilico) (2,0 equiv.) en DMF a 0 °C se añadió lentamente hidruro de sodio (4,0 equiv.) y la mezcla se dejó calentar hasta ta durante 15 min tras lo cual se añadió 5-bromo-2-metilpiridin-3-amina (1,0 equiv.). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 48 horas. Tras enfriar hasta ta, la mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 4-(5-bromo-2-metilpiridin-3-il)morfolina con un rendimiento del 63%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 258,9, Rt = 0,43 min.

Paso 2: Una disolución de 4-(5-bromo-2-metilpiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) en THF en argón se enfrió hasta -78 °C y se trató con LDA (2,0 equiv.). La disolución roja oscura se agitó durante 1 hora a -78 °C, momento en el que se añadió dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,2 equiv.) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C, después se calentó hasta ta y se desactivó con cloruro de amonio (ac.), se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó, se filtró y se concentró para dar un aceite bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo/heptanos) para dar 4-((5-bromo-3-morfolinopiridin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-ol con un rendimiento del 94%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 357,0/359,0, Rt = 0,53 min.

Paso 3: A una disolución de *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,5 equiv.) y 4-((5-bromo-3-morfolinopiridin-2-il)metil)tetrahydro-2H-piran-4-ol (1,0 equiv.) en DME (0,1 M) se añadieron aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) y carbonato de sodio (3,0 equiv., sol. acuosa 2M) y la reacción se purgó con nitrógeno. La mezcla se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min, entonces se desactivó con bicarbonato de sodio sat., se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante HPLC en fase inversa para dar *N*-(6'-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 24%. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,13 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (dd, *J* = 9,7, 2,2 Hz, 2H), 8,32 (dc, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,30 - 8,23 (m, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,95 (ddt, *J* = 7,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,78 (ddt, *J* = 7,9, 7,2, 0,8 Hz, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 4H), 3,86 - 3,71 (m, 4H), 3,26 (s, 2H), 3,11 - 3,04 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 1,81 (ddd, *J* = 14,4, 10,1, 4,8 Hz, 2H), 1,56 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 557,2, Rt = 0,64 min.

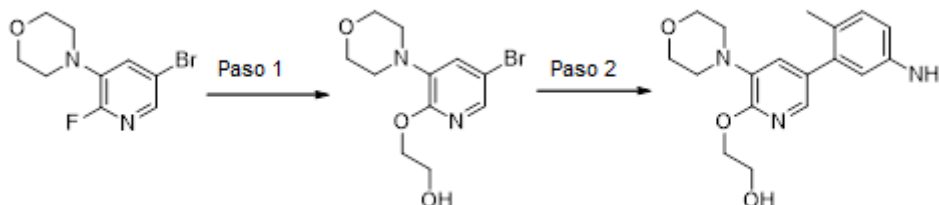
Ejemplo 994: *N*-(6'-((dihidro-2H-piran-4(3H)-ilideno)metil)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



A una disolución de *N*-(6'-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DCM (0,1 M) a -78 °C en argón se añadió DAST (1,3 equiv.) y la disolución se

agitó a -78 °C durante 2 horas. Se desactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio sat., se extrajo con DCM (3x), la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa y las fracciones puras se liofilizaron para dar *N*-(6'-((dihidro-2H-piran-4(3H)-ilideno)metil)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 42%. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,12 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,48 - 8,42 (m, 2H), 8,32 (dd, *J* = 1,7, 0,9 Hz, 1H), 8,30 - 8,23 (m, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 2H), 7,82 - 7,73 (m, 1H), 5,47 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,12 (c, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,91 - 3,84 (m, 5H), 3,84 - 3,75 (m, 4H), 3,09 - 3,02 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,14 (s, 2H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 539,2, Rt = 0,69 min.

Síntesis de 2-((5-(5-amino-2-metilfenil)-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)etanol

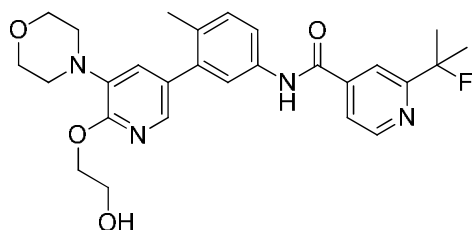


Paso 1: A una disolución de etilenglicol (5,0 equiv.) en dioxano y DMF (4:1, 0,08 M) se añadió hidruro de sodio (5,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 15 min a ta. Entonces se añadió 4-(5-bromo-2-fluoropiridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.), y la reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió cuidadosamente sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo/heptanos) para dar 2-((5-bromo-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)etanol como un aceite amarillo con un rendimiento del 54%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 302,9/304,9, Rt = 0,63 min.

Paso 2: Una disolución de 2-((5-bromo-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)etanol (1,0 equiv.), 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,9 equiv.), PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) y carbonato de sodio (4,0 equiv, sol. acuosa 2M) se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción enfriada se repartió entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, eluyendo con un 0-10% de metanol en DCM) y las fracciones puras se concentraron para dar 2-((5-(5-amino-2-metilfenil)-3-morfolinopiridin-2-il)oxi)etanol como una espuma marrón con un rendimiento del 56%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 330,0, Rt = 0,46 min.

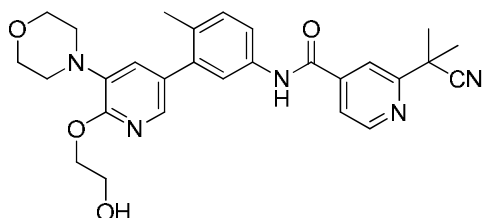
Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 919 anterior utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 997: 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(3-(6-(2-hidroxi)etoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



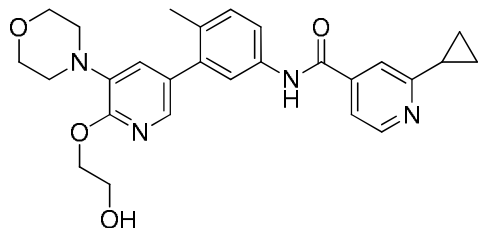
LCMS (*m/z*) (M+H) = 495,2, Rt = 0,80 min.

Ejemplo 998: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-(2-hidroxi)etoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



LCMS (m/z) (M+H) = 502,2, Rt = 0,79 min.

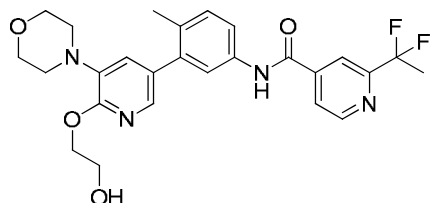
Ejemplo 999: 2-ciclopropil-*N*-(3-(6-(2-hidroxietoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



5

LCMS (m/z) (M+H) = 475,2, Rt = 0,63 min.

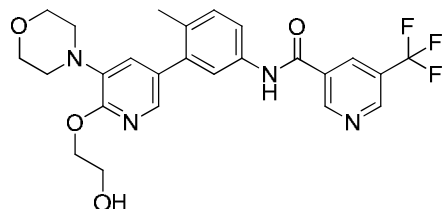
Ejemplo 1000: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(6-(2-hidroxietoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



10

LCMS (m/z) (M+H) = 499,2, Rt = 0,82 min.

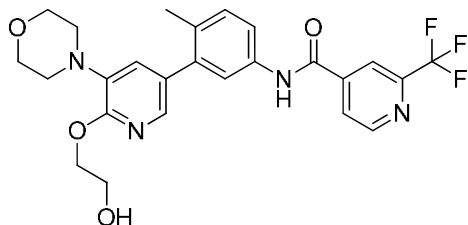
Ejemplo 1001: *N*-(3-(6-(2-hidroxietoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida



15

LCMS (m/z) (M+H) = 503,2, Rt = 0,83 min.

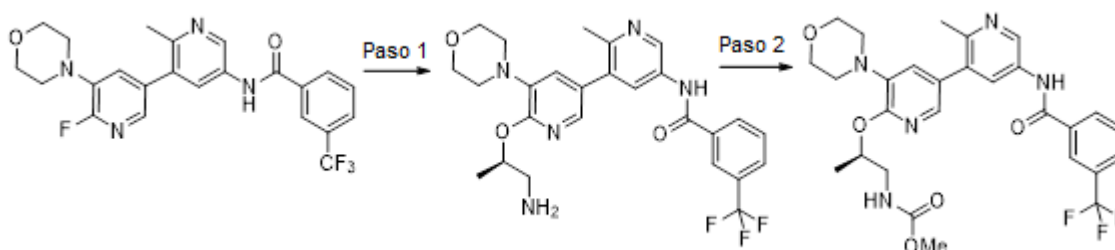
Ejemplo 1002: *N*-(3-(6-(2-hidroxietoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



20

LCMS (m/z) (M+H) = 503,2, Rt = 0,84 min.

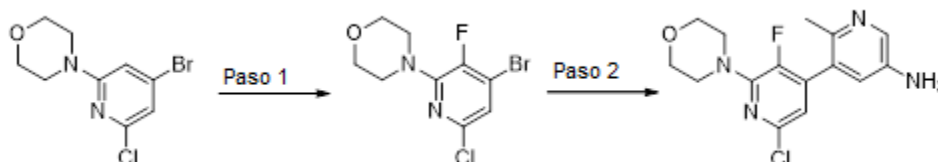
Ejemplo 1003: *(R)*-2-((2'-metil-5-morfolino-5'-(3-(trifluorometil)benzamido)-[3,3'-bipiridin]-6-il)oxi)propil)carbamato de metilo



5 **Paso 1:** Se añadió hidruro de sodio (3,1 equiv.) a dioxano (0,09 M) a ta. Se añadió *(R)*-1-aminopropan-2-ol (3,0 equiv.), y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 18 horas. Tras agitar durante la noche a ta, la reacción se calentó hasta 60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción enfriada se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% de metanol:DCM) y las fracciones puras se concentraron para dar *(R)*-*N*-(6'-((1-aminopropan-2-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 20%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 516,1, Rt = 0,64 min.

15 **Paso 2:** *(R)*-*N*-(6'-((1-aminopropan-2-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DCM (0,03 M) seguida de clorofornio de metilo (1,2 equiv.) y la reacción se agitó a ta durante 2 horas. Se desactivó mediante la adición de bicarbonato de sodio sat., se extrajo con DCM (3x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se redisolvió en DMSO y se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa para dar *(R)*-2-((2'-metil-5-morfolino-5'-(3-(trifluorometil)benzamido)-[3,3'-bipiridin]-6-il)oxi)propil)carbamato de metilo con un rendimiento del 32%. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,36 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (dt, *J* = 1,7, 1,0 Hz, 1H), 8,32 - 8,24 (m, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,44 (td, *J* = 6,6, 4,5 Hz, 1H), 3,86 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,53 - 3,36 (m, 2H), 3,21 - 3,07 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 574,2, Rt = 0,77 min.

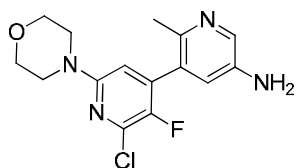
Síntesis de 6'-cloro-3'-fluoro-2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-amina



25 **Paso 1:** Se disolvió 4-(4-bromo-6-cloropiridin-2-il)morfolina (1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,1 M). Se añadió Selectfluor (1,1 equiv.) a ta y se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-10% de acetato de etilo/heptanos) para dar 4-(4-bromo-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)morfolina con un rendimiento del 42% y 4-(4-bromo-6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)morfolina con un rendimiento del 14%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 294,7, Rt = 0,95 y 0,99 min.

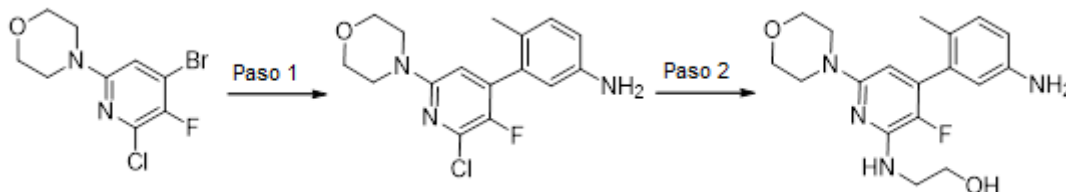
30 **Paso 2:** A una disolución de 4-(4-bromo-6-cloro-3-fluoropiridin-2-il)morfolina (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,7 equiv.) en DME (0,04 M) y carbonato de sodio (2M, 3,0 equiv.) se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,03 equiv.), y la reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10% de metanol:acetato de etilo:heptanos) para dar 6'-cloro-3'-fluoro-2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-amina como un sólido amarillo con un rendimiento del 39%. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl₃>) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 4 H) 3,66 (s a., 2 H) 3,80 - 3,85 (m, 4 H) 6,63 (d, *J*=3,91 Hz, 1 H) 6,79 - 6,84 (m, 1 H) 8,08 (d, *J*=2,74 Hz, 1 H)

40

Síntesis de 2'-cloro-3'-fluoro-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-amina

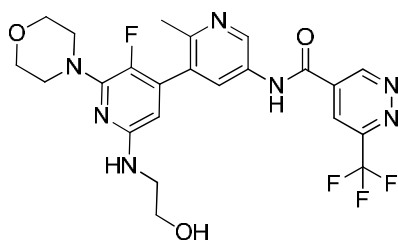
A una disolución de 4-(4-bromo-6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)morfolina

5 (1,0 equiv.) y 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,4 equiv.) en DME (0,02 M) y Na₂CO₃ (ac., 2 M) (3,0 equiv.) se añadió Pd(PPh₃)₄ y se calentó (térmicamente) a 100 °C durante 2 h. El LCMS muestra el consumo total del material de partida con una conversión bastante limpia en el producto deseado. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La mezcla se adsorbió en Celite y se purificó mediante cromatografía rápida en columna ISCO (gel de sílice, 10% de metanol en EtOAc:heptano). Las fracciones de producto se eluyeron en aproximadamente un 40% de EtOAc y se concentraron para dar 2'-cloro-3'-fluoro-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-amina con un rendimiento del 77% como un sólido amarillo pálido. LCMS (*m/z*) (M+H) = 322,9, Rt = 0,62 min.

15 Síntesis de 2-((4-(5-amino-2-metilfenil)-3-fluoro-6-morfolinopiridin-2-il)amino)etanol

Paso 1: A una disolución de 4-(4-bromo-6-cloro-5-fluoropiridin-2-il)morfolina (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,2 equiv.) en DME (0,1 M) y Na₂CO₃ (ac. 2 M) (3,0 equiv.) se añadió Pd(PPh₃)₄ y se calentó (térmicamente) a 100 °C durante 2 h. El LCMS muestra el consumo total del material de partida con una conversión bastante limpia en el producto deseado. La mezcla se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc (3 X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La mezcla se adsorbió en Celite y se purificó mediante cromatografía rápida en columna ISCO (gel de sílice, 10% de metanol en EtOAc:heptano). Las fracciones de producto se eluyeron en aproximadamente un 40% de EtOAc y se concentraron para dar 3-(2-cloro-3-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metil-anilina con un rendimiento del 87%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 322, Rt = 0,62 min.

Paso 2: En un vial de microondas se añadieron 3-(2-cloro-3-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metil-anilina (1,0 equiv.), 2-aminoetanol (50 equiv.), DIPEA (2,0 equiv.) en NMP (0,2). El vial se selló con una tapa roscada. La reacción se calentó entonces hasta 250 °C durante 30 min en el microondas. El LC-MS mostró el final de la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, a continuación se secó con sulfato de sodio. Se concentró para producir el bruto. Se purificó con un 10% de metanol en acetato de etilo para producir 2-((4-(5-amino-2-metilfenil)-3-fluoro-6-morfolinopiridin-2-il)amino)etanol con un rendimiento del 43%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 347,0, Rt = 0,50 min.

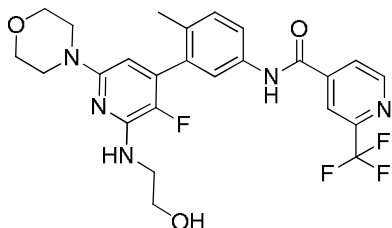
35 **Ejemplo 1004:** N-(3'-fluoro-6'-((2-hidroxietil)amino)-2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

40 Se añadieron ácido 6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxílico (1,2 equiv.), 2-((5-amino-5'-fluoro-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-2'-il)amino)etanol (1,0 equiv.) y DIPEA (1,5 equiv.) a DCM (0,09 M). Se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfano (1,3 equiv.) y la mezcla se agitó a ta durante el fin de semana. La mezcla de reacción se

purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice seguida de prep-HPLC en fase inversa neutra y las fracciones puras se liofilizaron para dar *N*-(3'-fluoro-6'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida con un rendimiento del 8%. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 2,48 (s, 3 H) 3,39 - 3,54 (m, 7 H) 3,73 - 3,88 (m, 7 H) 4,61 - 4,71 (m, 1 H) 5,76 (d, J=2,74 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,70 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 9,83 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 522,1, Rt = 0,62 min.

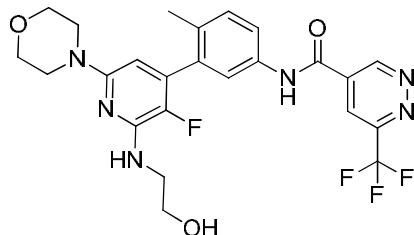
Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 1004 anterior utilizando los materiales de partida apropiados.

10 **Ejemplo 1006:** *N*-(3-(3-fluoro-2-((2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



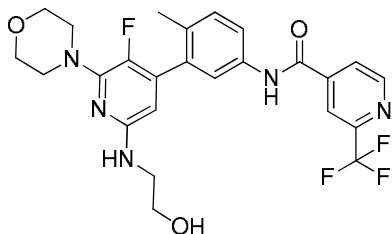
15 ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,36 - 3,43 (m, 4 H) 3,70 (m, 3 H) 3,80 - 3,86 (m, 4 H) 3,86 - 3,92 (m, 2 H) 5,03 (s a., 1 H) 5,72 (s a., 1 H) 7,33 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,52 (s a., 1 H) 7,61 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=2,84 Hz, 1 H) 8,03 (s a., 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,94 (d, J=4,73 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 520,1, Rt = 0,86 min.

Ejemplo 1007: *N*-(3-(3-fluoro-2-((2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

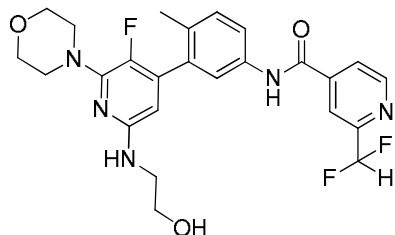


20 ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 2,23 (s a., 3 H) 3,35 (s a., 4 H) 3,66 (s a., 2 H) 3,76 - 3,88 (m, 8 H) 5,01 (s a., 1 H) 5,66 (s a., 1 H) 7,30 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,45 (s a., 1 H) 7,62 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 8,28 (s a., 1 H) 8,64 (s a., 1 H) 9,78 (s a., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 521,1, Rt = 0,81 min.

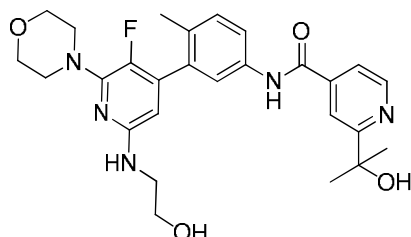
25 **Ejemplo 1008:** *N*-(3-(3-fluoro-6-((2-hidroxi-etil)amino)-2-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida



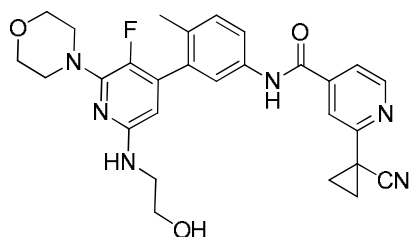
30 ¹H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,19 - 2,31 (m, 3 H) 2,97 - 3,29 (m, 1 H) 3,36 - 3,55 (m, 6 H) 3,76 - 3,92 (m, 6 H) 4,64 (s a., 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 2 H) 7,51 (s a., 1 H) 7,58 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=3,47 Hz, 1 H) 8,13 (s a., 2 H) 8,93 (d, J=4,41 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 519,9, Rt = 0,83 min.

Ejemplo 1009: 2-(difluorometil)-*N*-(3-(3-fluoro-6-((2-hidroxietil)amino)-2-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

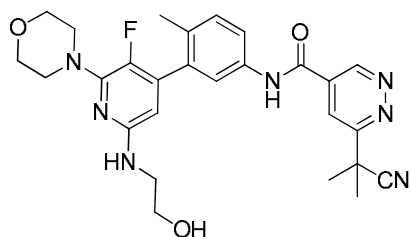
5 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 3,18 (s a., 1 H) 3,38 - 3,53 (m, 6 H) 3,76 - 3,87 (m, 6 H) 4,64 (s a., 1 H) 5,79 (d, $J=2,84$ Hz, 1 H) 6,55 - 6,89 (m, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,58 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=4,41$ Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,84 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 502,1, R_t = 0,76 min.

Ejemplo 1010: *N*-(3-(3-fluoro-6-((2-hidroxietil)amino)-2-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida

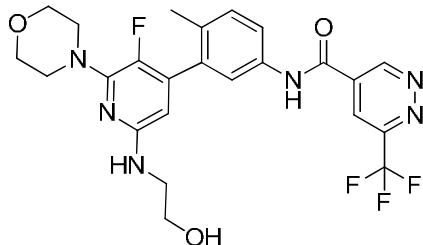
10 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,61 (s, 6 H) 2,24 (s, 3 H) 3,13 - 3,31 (m, 1 H) 3,39 - 3,56 (m, 6 H) 3,83 (d, $J=2,84$ Hz, 6 H) 4,48 - 4,78 (m, 2 H) 5,78 (s a., 1 H) 7,29 - 7,31 (m, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,68 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 510,2, R_t = 0,62 min.

Ejemplo 1011: 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(3-(3-fluoro-6-((2-hidroxietil)amino)-2-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

15 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,79 - 1,96 (m, 4 H) 2,25 (d, $J=2,84$ Hz, 3 H) 3,04 (s a., 1 H) 3,41 - 3,56 (m, 6 H) 3,80 - 3,92 (m, 6 H) 4,62 (s a., 1 H) 5,84 (d, $J=3,15$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=3,15$ Hz, 1 H) 7,54 (s a., 1 H) 7,58 - 7,71 (m, 2 H) 7,94 (s a., 1 H) 8,04 (s a., 1 H) 8,60 - 8,71 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 517,1, R_t = 0,79 min.

Ejemplo 1012: 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(3-fluoro-6-((2-hidroxietil)amino)-2-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida

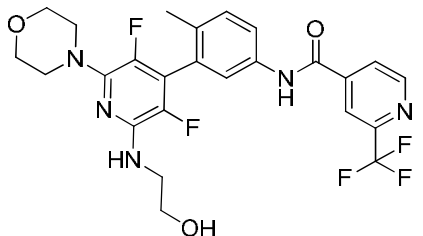
20 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,96 (s, 6 H) 2,26 (s, 3 H) 2,99 - 3,07 (m, 1 H) 3,46 - 3,52 (m, 6 H) 3,82 - 3,87 (m, 6 H) 4,58 - 4,68 (m, 1 H) 5,77 - 5,85 (m, 1 H) 7,33 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,59 - 7,66 (m, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,20 - 8,27 (m, 1 H) 9,62 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 520,1, R_t = 0,74 min.

Ejemplo 1013: *N*-(3-(3-fluoro-6-((2-hidroxi-etil)amino)-2-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

5

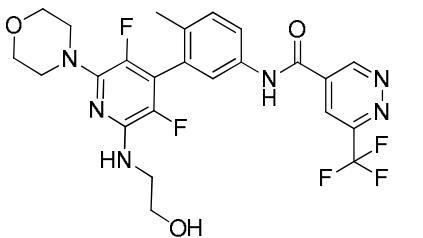
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 3,43 - 3,50 (m, 7 H) 3,76 - 3,88 (m, 7 H) 5,76 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,60 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,78 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 521,1, R_t = 0,84 min.

10

Ejemplo 1014: *N*-(3-(3,5-difluoro-2-((2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

15

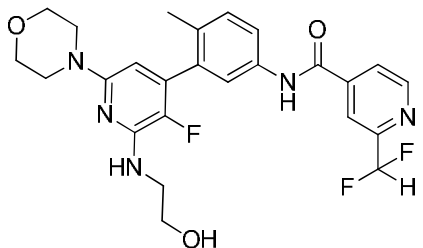
^1H RMN (500 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 2,20 - 2,32 (m, 3 H) 3,04 (s a., 1 H) 3,33 - 3,46 (m, 4 H) 3,60 - 3,73 (m, 2 H) 3,81 - 3,93 (m, 6 H) 4,84 (s a., 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 1 H) 7,57 (s a., 1 H) 7,63 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 7,94 (d, $J=3,47$ Hz, 1 H) 8,04 (s a., 1 H) 8,12 (s a., 1 H) 8,94 (d, $J=4,41$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 538,1, R_t = 0,94 min.

Ejemplo 1015: *N*-(3-(3,5-difluoro-2-((2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

20

^1H RMN (500 MHz, $\text{CLOROFORMO-}d$) δ ppm 2,17 - 2,30 (m, 3 H) 3,19 (s a., 1 H) 3,37 (d, $J=3,78$ Hz, 4 H) 3,55 - 3,73 (m, 2 H) 3,80 - 3,90 (m, 6 H) 4,84 (s a., 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,47 - 7,56 (m, 1 H) 7,60 - 7,71 (m, 1 H) 8,23 - 8,34 (m, 1 H) 8,55 - 8,66 (m, 1 H) 9,75 - 9,84 (m, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 539,1, R_t = 0,90 min.

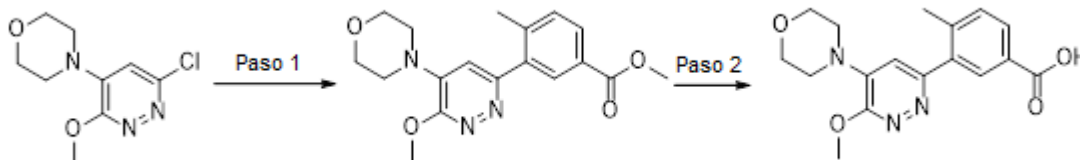
25

Ejemplo 1016: 2-(difluorometil)-*N*-(3-(3-fluoro-2-((2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,35 - 3,44 (m, 4 H) 3,70 (s a., 2 H) 3,80 - 3,86 (m, 4 H) 3,87 - 3,93 (m, 2 H) 4,96 - 5,11 (m, 1 H) 5,73 (s a., 1 H) 6,60 - 6,89 (m, 1 H) 7,32 - 7,36 (m, 1 H) 7,54 (s a., 1 H) 7,62 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,88 (d, $J=4,10$ Hz, 1 H) 7,95 (s a., 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,87 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 502,1, R_t = 0,79 min.

5

Síntesis de ácido 3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilbenzoico



10

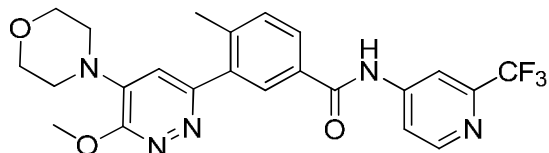
15

Paso 1: A una disolución desgasificada de 4-(6-cloro-3-metoxipiridazin-4-il)morfolina (1,0 equiv.), 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (2,0 equiv.) y X-Phos (0,1 equiv.) en THF (0,3 M) se añadió K_3PO_4 (0,5 M, 2,0 equiv.). La reacción se calentó a 40 °C durante la noche, después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x), los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-80% de acetato de etilo/heptanos) y las fracciones puras se concentraron para dar 3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilbenzoato de metilo como un aceite amarillo con un rendimiento del 55%. LCMS (m/z) (M+H) = 344, R_t = 0,58 min.

20

Paso 2: A una disolución de 3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilbenzoato de metilo (1,0 equiv.) en THF (0,13 M) se añadió hidróxido de litio (2,5 equiv., disolución acuosa 1M) y la reacción se agitó a ta durante la noche. La disolución se neutralizó con HCl 1M y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar ácido 3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilbenzoico con un rendimiento del 70%. LCMS (m/z) (M+H) = 330,0, R_t = 0,48 min.

Ejemplo 1017: 3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metil-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzamida



25

30

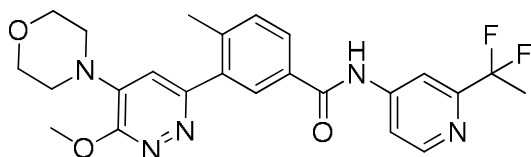
A una disolución agitada de ácido 3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilbenzoico (1,0 equiv.) en DCM (0,06 M) a 0 °C se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (1,2 equiv.) y la mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora. Esta disolución se añadió a otra disolución que contenía 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (1,3 equiv.) y TEA (3,0 equiv.) en DCM, y la reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a sequedad, se disolvió en DMSO y se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa. Las fracciones puras se liofilizaron para dar 3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metil-N-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzamida con un rendimiento del 23%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 3,83 - 3,90 (m, 4 H) 3,97 (s a., 4 H) 4,18 (s, 3 H) 7,32 (s, 1 H) 7,65 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,02 (dd, $J=5,48$, 1,96 Hz, 1 H) 8,10 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H) 8,16 (dd, $J=7,83$, 1,96 Hz, 1 H) 8,30 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 8,61 (d, $J=5,87$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 474,0, R_t = 0,71 min.

35

Los compuestos enumerados a continuación se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 1017 anterior utilizando los materiales de partida apropiados.

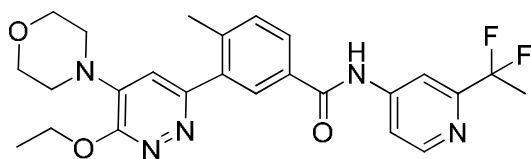
Ejemplo 1019: N-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilbenzamida

40

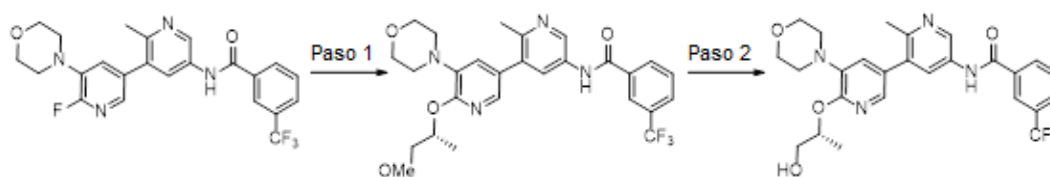


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,99 (t, $J=18,59$ Hz, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 3,84 - 3,89 (m, 4 H) 3,98 (s a., 4 H) 4,18 (s, 3 H) 7,32 (s, 1 H) 7,65 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,94 (dd, $J=5,87$, 1,96 Hz, 1 H) 8,10 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,14 - 8,17 (m, 1 H) 8,53 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 470,1, R_t = 0,66 min.

45

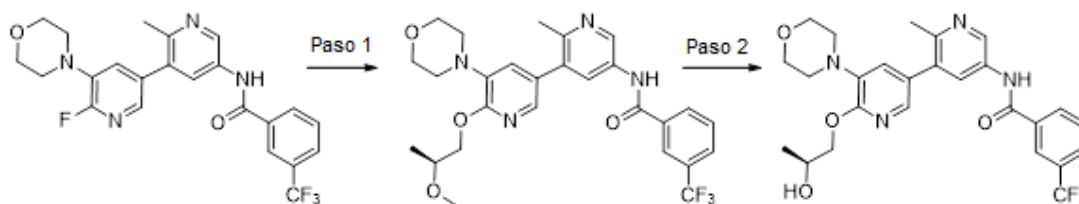
Ejemplo 1020: *N*-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilbenzamida

5 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,51 - 1,57 (m, 3 H) 1,99 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 3,84 - 3,91 (m, 4 H) 3,99 (s a., 4 H) 4,59 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,65 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,94 (dd, $J=5,87$, 1,96 Hz, 1 H) 8,09 (d, $J=1,56$ Hz, 1 H) 8,13 - 8,17 (m, 2 H) 8,53 (d, $J=5,87$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 484,3, Rt = 0,71 min.

Ejemplo 1021: (*R*)-*N*-(6'-((1-hidroxiopropan-2-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

10 **Paso 1:** A una disolución de hidruro sódico (4,2 equiv.) en DMAC a 90 °C se añadió *R*-1-metoxi-2-propanol (4,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y la reacción se calentó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió y se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos para dar (*R*)-*N*-(6'-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como el producto deseado. LCMS (m/z) (M+H) = 531,2 Rt = 0,78 min.

15 **Paso 2:** A una disolución de (*R*)-*N*-(6'-((1-metoxipropan-2-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DCM (0,06 M) a 90 °C se añadió tribromuro de boro en DCM (1M, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. Tras enfriar hasta ta, la reacción se desactivó con metanol y se concentró a sequedad. El residuo bruto se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa y las fracciones puras se liofilizaron para dar (*R*)-*N*-(6'-((1-hidroxiopropan-2-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida. LCMS (m/z) (M+H) = 517,3 Rt = 0,71 min.

Ejemplo 1022: (*S*)-*N*-(6'-(2-hidroxiopropoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

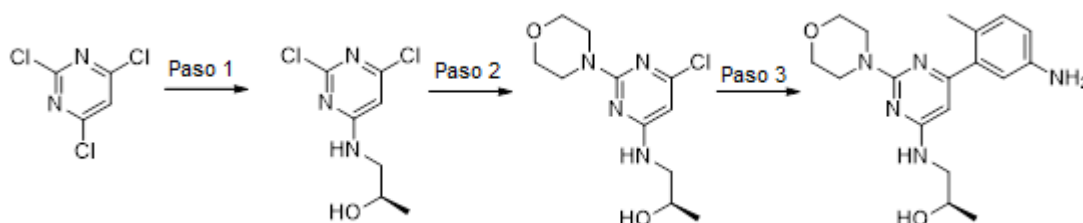
30 **Paso 1:** A una disolución de hidruro sódico (4,2 equiv.) en dioxano (0,02 M) a 100 °C se añadió (*S*)-2-metoxipropan-1-ol (4,0 equiv.) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y la reacción se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se desactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con un 0-100% de acetato de etilo en heptanos para (*S*)-*N*-(6'-(2-metoxiisopropoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida como el producto deseado con un rendimiento del 44%. LCMS (m/z) (M+H) = 531,2 Rt = 0,77 min.

35 **Paso 2:** A una disolución de (*S*)-*N*-(6'-(2-metoxiisopropoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) en DCM (0,05 M) se añadió tribromuro de boro en DCM (1M, 1,2 equiv.) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. La reacción se desactivó con metanol y se concentró a sequedad. El residuo bruto se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa y las fracciones puras se liofilizaron para dar (*S*)-*N*-(6'-(2-hidroxiisopropoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 9%. ^1H RMN (400 MHz, <dmsod>) δ ppm 1,07 - 1,18 (m, 3 H) 2,45 - 2,46 (m, 3 H) 2,99 - 3,10 (m, 4 H) 3,63 - 3,71 (m, 5 H) 4,03 - 4,26 (m, 5 H) 7,13 - 7,24 (m, 1 H)

7,72 - 7,82 (m, 2 H) 7,92 - 8,01 (m, 1 H) 8,10 - 8,17 (m, 1 H) 8,21 - 8,32 (m, 2 H) 8,90 - 8,98 (m, 1 H) 10,76 - 10,83 (m, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 517,2, Rt = 0,69 min.

Síntesis de (R)-1-((6-(5-amino-2-metilfenil)-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)propan-2-ol

5



10

15

Paso 1: A una disolución de 2,4,6-tricloropirimidina (1,0 equiv.) en dioxano (0,36 M) a 0 °C se añadieron DIEA (1,1 equiv.) y (R)-1-aminopropan-2-ol (1,1 equiv.) gota a gota. La reacción se agitó a ta durante 2 horas, momento en el cual se observaron dos productos isoméricos mediante TLC. El dioxano se evaporó al vacío y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-60% de acetato de etilo en heptanos) para dar (R)-1-((4,6-dicloropirimidin-2-il)amino)propan-2-ol y (R)-1-((4,6-dicloropirimidin-2-il)amino)propan-2-ol como sólidos blancos con rendimientos del 41% y 42% respectivamente. ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,05 (d, J=6,26 Hz, 3 H) 3,08 - 3,27 (m, 2 H) 3,76 (spt, J=6,00 Hz, 1 H) 4,71 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 8,05 (t, J=5,67 Hz, 1 H) y ¹H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,07 (d, J=6,26 Hz, 3 H) 3,05 - 3,30 (m, 2 H) 3,75 (dc, J=11,44, 5,71 Hz, 1 H) 4,84 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 8,22 (d, J=5,48 Hz, 1 H).

20

25

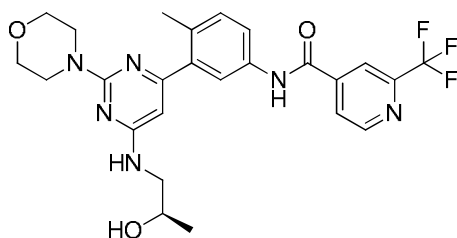
Paso 2: A una disolución de (R)-1-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)propan-2-ol (1,0 equiv.) en dioxano (0,2 M) se añadieron DIEA (1,5 equiv.) y morfolina (1,8 equiv.), y la reacción se calentó hasta 70 °C durante 5 horas. El precipitado se filtró y el dioxano se evaporó al vacío. El sólido bruto se recogió en DCM y se lavó con agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar (R)-1-((6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)propan-2-ol con un rendimiento del 93%. ¹H RMN (400 MHz, <cdcl3>) δ ppm 1,24 (d, J=6,26 Hz, 3 H) 3,26 (dt, J=13,21, 6,50 Hz, 1 H) 3,44 - 3,57 (m, 1 H) 3,69 - 3,79 (m, 9 H) 4,01 (s a., 1 H) 5,04 (s a., 1 H) 5,75 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 273, 275; Rt = 0,52 min.

30

35

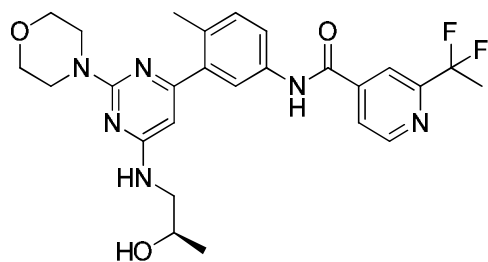
Paso 3: A una disolución desgasificada de (R)-1-((6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)propan-2-ol (1,0 equiv.) y 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (1,3 equiv.) en DME y carbonato de sodio 2M (3:1, 0,2 M) se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (0,1 equiv.) y la reacción se calentó hasta 70 °C durante 4 horas. La reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-100% de acetato de etilo en heptanos, a continuación un 0-10% de metanol en DCM) para dar (R)-1-((6-(5-amino-2-metilfenil)-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)propan-2-ol como una espuma marrón clara con un rendimiento del 56%. LCMS (m/z) (M+H) = 344, Rt = 0,41 min.

Ejemplo 1023: (R)-N-(3-(6-((2-hidroxipropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

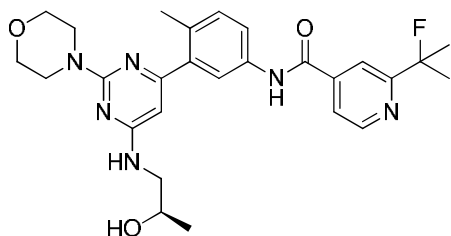


40

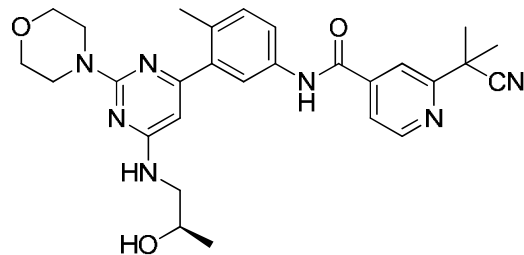
¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,24 (d, J=6,26 Hz, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 3,46 - 3,62 (m, 2 H) 3,81 (s, 8 H) 3,98 - 4,04 (m, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 7,43 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,92 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 517,3, Rt = 0,68 min.

Ejemplo 1024: *(R)*-2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(6-((2-hidroxiopropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

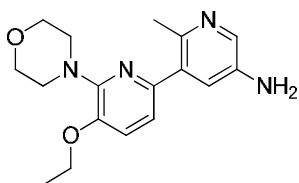
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,24 (d, $J=6,26$ Hz, 3 H) 2,04 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 3,45 - 3,63 (m, 2 H) 3,76 - 3,86 (m, 8 H) 3,97 - 4,06 (m, 1 H) 6,17 (s, 1 H) 7,42 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,67 (dd, $J=8,41$, 2,15 Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=2,35$ Hz, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 8,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 513,1, R_t = 0,69 min.

Ejemplo 1025: *(R)*-2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(3-(6-((2-hidroxiopropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,24 (d, $J=6,26$ Hz, 3 H) 1,68 - 1,80 (m, 6 H) 2,37 (s, 3 H) 3,45 - 3,63 (m, 2 H) 3,76 - 3,85 (m, 8 H) 3,96 - 4,06 (m, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 7,42 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,66 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,77 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,71 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 509,1, R_t = 0,67 min.

Ejemplo 1026: *(R)*-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-((2-hidroxiopropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

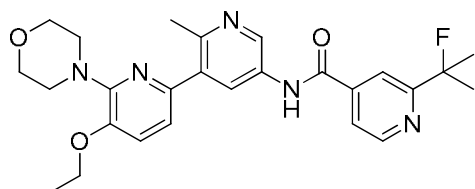
20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,24 (d, $J=6,26$ Hz, 3 H) 1,81 (s, 6 H) 2,37 (s, 3 H) 3,45 - 3,62 (m, 2 H) 3,76 - 3,85 (m, 10 H) 3,97 - 4,06 (m, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 7,42 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,66 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,81 (dd, $J=4,89$, 1,37 Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,78 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 516,4, R_t = 0,67 min.

Síntesis de 5-etoxi-2'-metil-6-morfolino-[2,3'-bipiridin]-5'-amina

25 Una disolución de 2,6-dicloro-3-etoxipiridina (1,0 equiv.) y morfolina (1,0 equiv.) en NMP (0,6 M) se calentó a 150 °C en el microondas durante 30 min. En ese momento, el LC/MS indicó que la reacción no había finalizado, se calentó durante 1 hora a 150 °C. La mezcla de reacción enfriada se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y las fracciones puras se utilizaron en la siguiente reacción. A una disolución de 4-(6-bromo-3-etoxipiridin-2-il)morfolina (1,0 equiv.) en DME (0,4

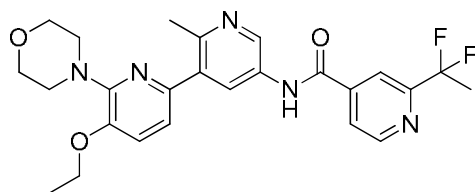
M) se añadieron carbonato de sodio (3,0 equiv, disolución acuosa 2M), 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (1,0 equiv.), PdCl₂(dppf)-DCM (0,05 equiv.) y la reacción se calentó a 130 °C en el microondas durante 30 min. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa para dar 5-etoxi-2'-metil-6-morfolino-[2,3'-bipiridin]-5'-amina con un rendimiento del 14%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 315,1, Rt = 0,58 min.

Ejemplo 1027: *N*-(5-etoxi-2'-metil-6-morfolino-[2,3'-bipiridin]-5'-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida



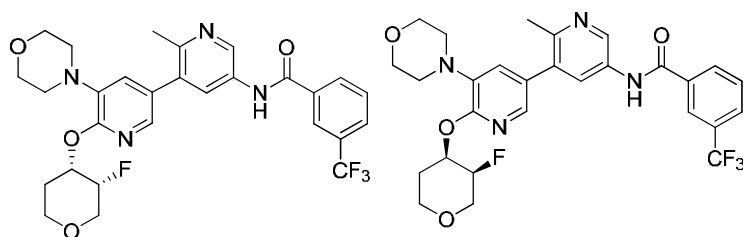
1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,37 (t, *J*=7,04 Hz, 2 H) 1,64 - 1,80 (m, 4 H) 2,60 (s, 2 H) 3,30 - 3,43 (m, 2 H) 3,54 - 3,78 (m, 5 H) 4,11 (d, *J*=7,04 Hz, 1 H) 7,15 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 7,84 (dd, *J*=4,89, 1,37 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,35 (s a., 1 H) 8,78 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 8,87 - 8,96 (m, 1 H) 10,88 (s a., 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 480,1, Rt = 0,73 min.

Ejemplo 1028: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(5-etoxi-2'-metil-6-morfolino-[2,3'-bipiridin]-5'-il)isonicotinamida



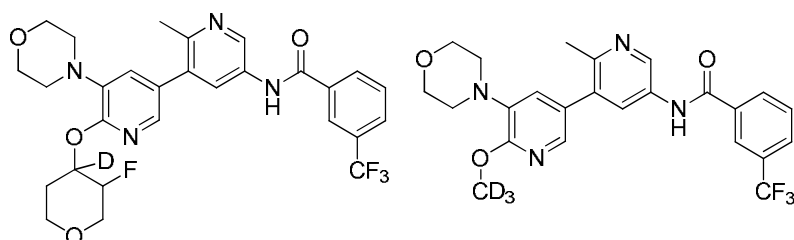
1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,37 (t, *J*=6,85 Hz, 1 H) 2,05 (t, *J*=18,98 Hz, 1 H) 2,62 (s, 1 H) 3,29 - 3,46 (m, 2 H) 3,66 - 3,82 (m, 2 H) 4,03 - 4,22 (m, 1 H) 7,16 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,05 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,38 (s a., 1 H) 8,84 - 9,02 (m, 1 H) 11,00 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 484,1, Rt = 0,73 min.

Ejemplo 1029: *N*-(6'-(((3*R*,4*S*)-3-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida y **Ejemplo 1030:** *N*-(6'-(((3*S*,4*R*)-3-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



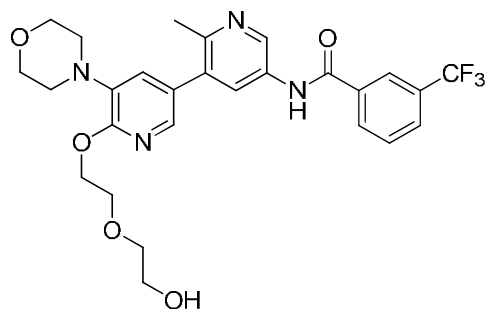
A una disolución de *N*-(6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.), 4-(5-bromo-2-(((3*R*,4*S*)-3-fluorotetrahydro-2*H*-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)morfolina (1,0 equiv.) y carbonato de sodio (disolución acuosa 2M, 3,0 equiv.) en DME (0,15 M) se añadió PdCl₂(dppf)-DCM (0,05 equiv.) y la reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa y las fracciones puras se liofilizaron para dar producto racémico. Los dos enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral (heptanos/etanol:85/15, columna AD-H, HPLC:1 mL/min) para dar el pico 1 (6,889 min, 12 min de desarrollo) y el pico 2 (9,523 min, 12 min de desarrollo). LCMS (*m/z*) (M+H) = 561,2, Rt = 0,78 min.

Ejemplo 1031: *N*-(6'-((4-deuterio-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida **y** **Ejemplo 1032:** *N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-(trideuteriometoxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida



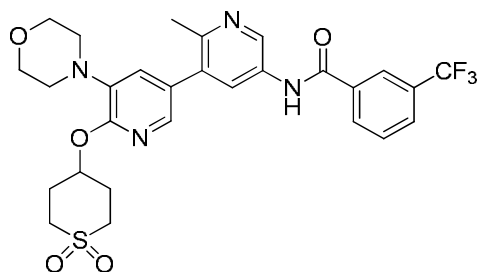
5 A una disolución de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (1,0 equiv.) en CD₃OD (0,1 M) se añadió NaBD₄ a ta. La mezcla se agitó a ta hasta que dejó de burbujear. Se desactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo dos veces con DCM. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El bruto se utilizó directamente en el siguiente paso. A una disolución de *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (0,4 equiv.) y 4-deuterio-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-ol (1,0 equiv., que contenía CD₃ONa de la reacción previa) en THF (0,6 M) se añadió hidruro sódico (3,0 equiv.) y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 2 horas. La disolución se desactivó con agua y se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa para dar *N*-(6'-((4-deuterio-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida **y** *N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-(trideuteriometoxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida. LCMS (*m/z*) (M+H) = 562,0, Rt = 0,79 min y LCMS (*m/z*) (M+H) = 476,1 Rt = 0,76 min respectivamente.

Ejemplo 1033: *N*-(6'-(2-(2-hidroxi)eto)eto)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

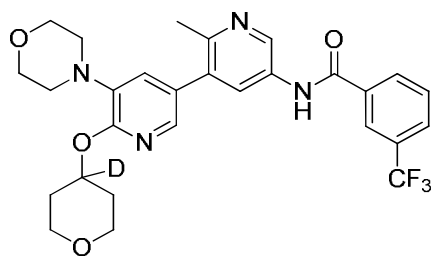


20 A una disolución de *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y 2,2'-oxidietanol (4,0 equiv.) en THF (0,1 M) se añadió hidruro sódico (4,0 equiv.) y la reacción se calentó hasta 90 °C durante dos horas. La mezcla de reacción enfriada se desactivó con cloruro de amonio sat., la fase orgánica se concentró a sequedad y se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa para dar *N*-(6'-(2-(2-hidroxi)eto)eto)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 27%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 547,1, Rt = 0,69 min.

Ejemplo 1034: *N*-(6'-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

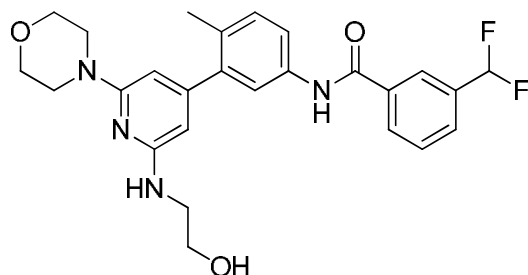


30 A una disolución de *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y 1,1-dióxido de 4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano (4,0 equiv.) en THF (0,1 M) se añadió hidruro de sodio (4,0 equiv.), y la reacción se calentó hasta 90 °C durante dos horas. La mezcla de reacción enfriada se desactivó con cloruro de amonio sat., la fase orgánica se concentró a sequedad y se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa para dar *N*-(6'-((1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 65%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 591,1, Rt = 0,72 min.

Ejemplo 1035: *N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((4-deuteriotetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

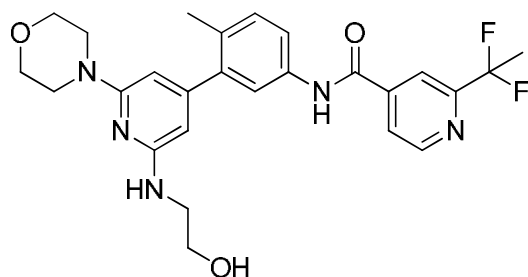
5 A una disolución de *N*-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida (1,0 equiv.) y 4-deuteriotetrahidro-2H-piran-4-ol (1,0 equiv.) en THF (0,7 M) se añadió hidruro de sodio (3,0 equiv.), y la reacción se calentó hasta 90 °C durante dos horas. La mezcla de reacción enfriada se desactivó con agua, la fase orgánica se concentró a sequedad y se purificó mediante prep-HPLC en fase inversa para dar *N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((4-deuteriotetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida con un rendimiento del 65%. LCMS (*m/z*) (M+H) = 544,1, Rt = 0,79 min.

10

Ejemplo 1036: 3-(difluorometil)-*N*-(3-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)benzamida

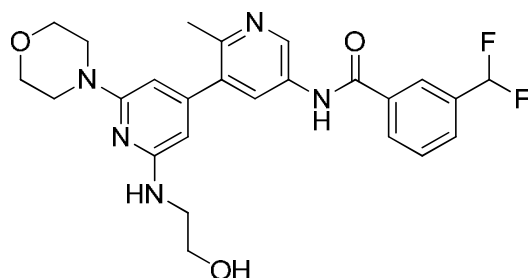
15 ¹H RMN (500 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 3,54 (c, *J*=5,04 Hz, 6 H) 3,85 (dt, *J*=10,48, 5,00 Hz, 6 H) 6,25 (d, *J*=14,82 Hz, 2 H) 6,90 (t, *J*=56,40 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 7,66 - 7,70 (m, 1 H) 7,77 - 7,81 (m, 2 H) 8,10 (d, *J*=7,88 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 483,1, Rt = 0,72 min.

15

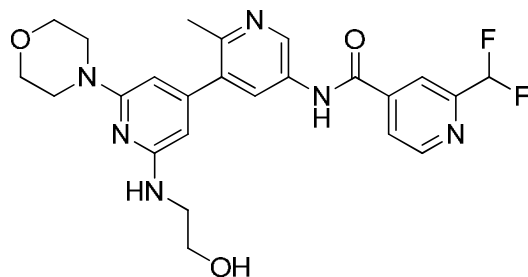
Ejemplo 1037: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

20

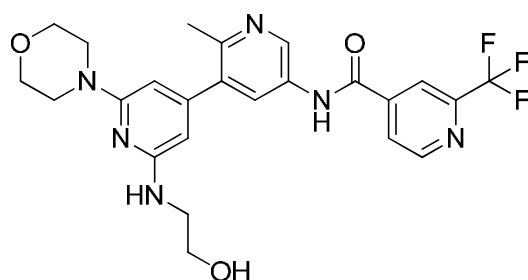
¹H RMN (500 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,06 (t, *J*=18,76 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 3,51 - 3,58 (m, 6 H) 3,85 (dt, *J*=9,54, 4,85 Hz, 6 H) 6,26 (d, *J*=14,82 Hz, 2 H) 7,37 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J*=8,20, 2,21 Hz, 1 H) 7,81 (d, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,84 (d, *J*=5,04 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 498,1, Rt = 0,72 min.

Ejemplo 1038: 3-(difluorometil)-N-(2'-((2-hidroxietyl)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida

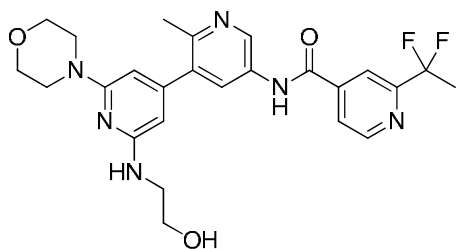
5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 3,51 - 3,59 (m, 6 H) 3,79 - 3,87 (m, 6 H) 6,17 - 6,24 (m, 1 H) 6,92 (t, $J=54,90$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,75 (m, 1 H) 7,84 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J=7,88$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,41 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 9,09 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 484,2, R_t = 0,54 min.

Ejemplo 1039: 2-(difluorometil)-N-(2'-((2-hidroxietyl)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

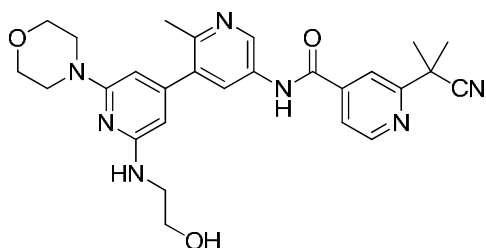
10 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,61 (s, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 6 H) 3,80 - 3,88 (m, 6 H) 6,17 - 6,27 (m, 1 H) 6,87 (t, $J=54,90$ Hz, 1 H) 8,07 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,37 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,89 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H) 9,00 (s a., 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 485,1, R_t = 0,48 min.

Ejemplo 1040: N-(2'-((2-hidroxietyl)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

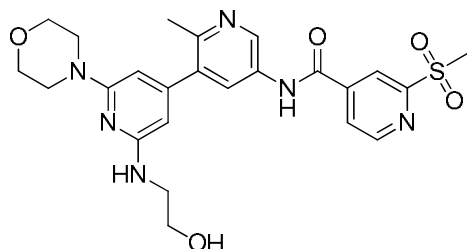
20 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 6 H) 3,80 - 3,88 (m, 6 H) 6,20 - 6,28 (m, 1 H) 8,41 (d, $J=2,52$ Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 9,15 (s, 2 H) 9,41 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 503,2, R_t = 0,52 min.

Ejemplo 1041: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(2'-((2-hidroxiethyl)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

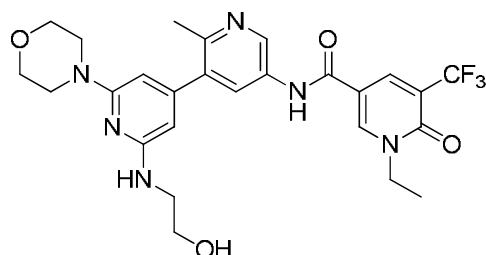
5 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,07 (t, $J=18,76$ Hz, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 6 H) 3,80 - 3,88 (m, 6 H) 6,20 - 6,28 (m, 1 H) 8,03 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,43 (d, $J=2,52$ Hz, 1 H) 8,88 (d, $J=4,73$ Hz, 1 H) 9,09 (d, $J=1,58$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 499,2, R_t = 0,52 min.

Ejemplo 1042: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2'-((2-hidroxiethyl)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

10 LCMS (m/z) ($M+H$) = 502,2, R_t = 0,51 min.

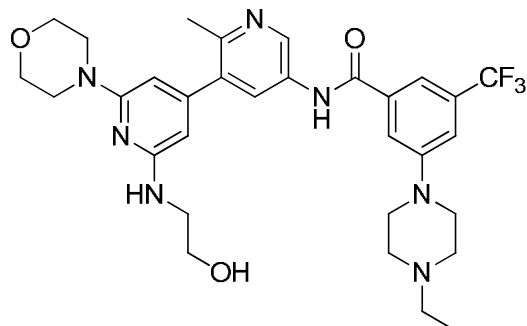
Ejemplo 1043: *N*-(2'-((2-hidroxiethyl)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

15 LCMS (m/z) ($M+H$) = 513,1, R_t = 0,42 min.

Ejemplo 1044: 1-etil-*N*-(2'-((2-hidroxiethyl)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

20 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,44 (t, $J=7,09$ Hz, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 3,51 - 3,58 (m, 6 H) 3,80 - 3,87 (m, 6 H) 4,19 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 8,35 (d, $J=2,52$ Hz, 1 H) 8,53 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 8,80 (d, $J=2,52$ Hz, 1 H) 9,02 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 547,2, R_t = 0,52 min.

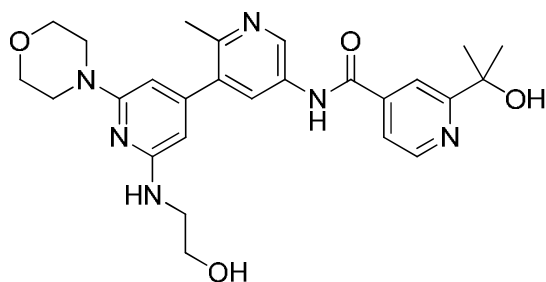
Ejemplo 1045: 3-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(2'-((2-hidroxietyl)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-5-(trifluorometil)benzamida



5

LCMS (m/z) (M+H) = 614,2, R_t = 0,51 min

Ejemplo 1046: N-(2'-((2-hidroxietyl)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida

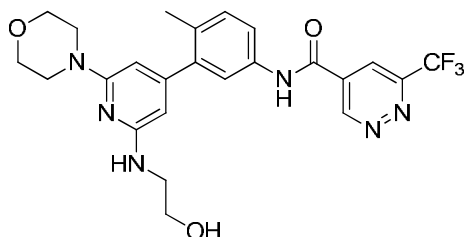


10

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,66 (s, 6 H) 2,64 (s, 3 H) 3,52 - 3,60 (m, 6 H) 3,80 - 3,88 (m, 6 H) 7,97 (dd, $J=5,36$, 1,58 Hz, 1 H) 8,36 (d, $J=0,95$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,78 (d, $J=5,36$ Hz, 1 H) 9,09 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 493,2, R_t = 0,39 min.

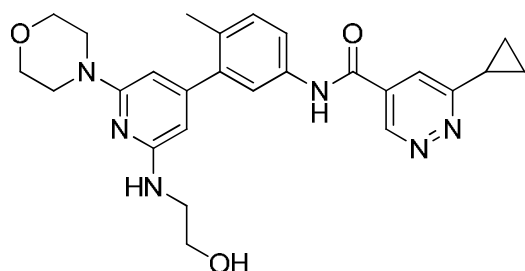
15

Ejemplo 1047: N-(3-(2'-((2-hidroxietyl)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

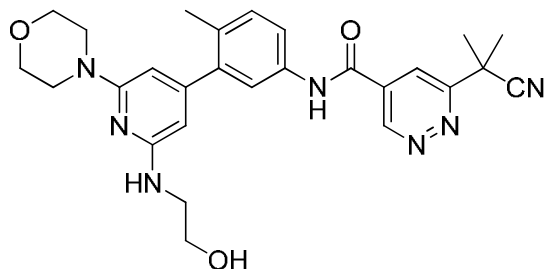


20

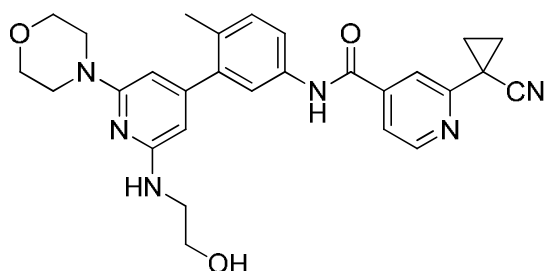
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 3,49 - 3,58 (m, 6 H) 3,85 (dt, $J=9,69$, 4,77 Hz, 6 H) 6,22 - 6,28 (m, 2 H) 7,39 (d, $J=8,51$ Hz, 1 H) 7,65 (dd, $J=8,35$, 2,05 Hz, 1 H) 7,83 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,60 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 9,89 (d, $J=1,58$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 503,1, R_t = 0,67 min.

Ejemplo 1048: 6-ciclopropil-*N*-(3-(2-((2-hidroxietil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida

5 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,23 - 1,32 (m, 4 H) 2,35 (s, 3 H) 2,37 - 2,44 (m, 1 H) 3,46 - 3,61 (m, 6 H) 3,85 (dt, $J=9,30, 4,81$ Hz, 6 H) 6,24 - 6,29 (m, 1 H) 7,38 (d, $J=8,51$ Hz, 1 H) 7,63 (dd, $J=8,20, 2,21$ Hz, 1 H) 7,80 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 7,97 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 9,40 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 475,2, R_t = 0,61 min.

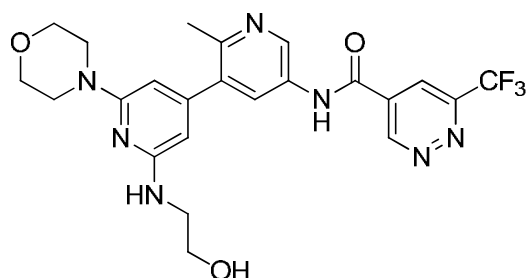
Ejemplo 1049: 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-((2-hidroxietil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida

10 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,90 - 1,95 (m, 6 H) 2,36 (s, 3 H) 3,48 - 3,61 (m, 6 H) 3,86 (dt, $J=9,46, 4,73$ Hz, 6 H) 6,23 - 6,31 (m, 1 H) 7,39 (d, $J=8,51$ Hz, 1 H) 7,64 (dd, $J=8,20, 2,21$ Hz, 1 H) 7,82 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,38 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 9,63 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 502,2, R_t = 0,63 min.

Ejemplo 1050: 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(3-(2-((2-hidroxietil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

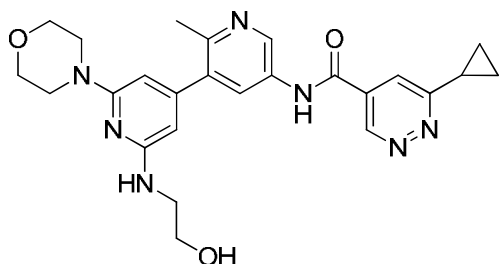
20 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,81 - 1,90 (m, 4 H) 2,35 (s, 3 H) 3,46 - 3,61 (m, 7 H) 3,85 (dt, $J=9,54, 4,85$ Hz, 7 H) 6,24 - 6,30 (m, 1 H) 7,37 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J=8,20, 2,21$ Hz, 1 H) 7,71 - 7,75 (m, 1 H) 7,81 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,68 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 499,2, R_t = 0,69 min.

Ejemplo 1051: *N*-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida



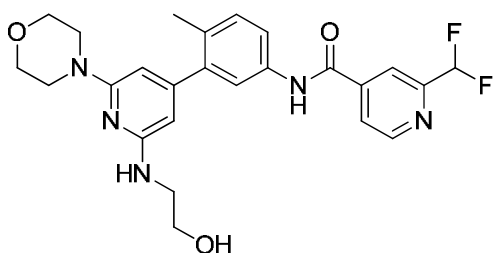
5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,60 (s, 3 H) 3,52 - 3,59 (m, 6 H) 3,84 (dt, $J=12,45, 4,97$ Hz, 6 H) 6,19 - 6,28 (m, 1 H) 8,35 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,64 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,92 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 504,2, R_t = 0,49 min.

10 **Ejemplo 1052:** 6-ciclopropil-*N*-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida

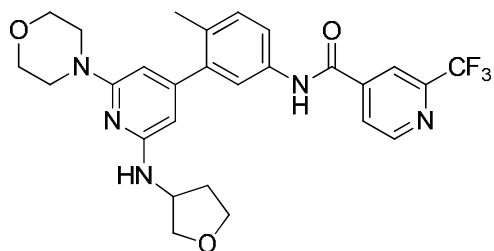


15 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,22 - 1,33 (m, 4 H) 2,38 - 2,45 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 3,51 - 3,60 (m, 6 H) 3,84 (dt, $J=12,06, 4,85$ Hz, 6 H) 6,21 - 6,28 (m, 1 H) 7,99 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,39 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 9,02 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 9,43 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 476,1, R_t = 0,44 min.

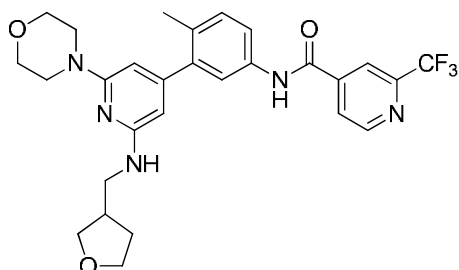
Ejemplo 1053: 2-(difluorometil)-*N*-(3-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



20 ^1H RMN (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 2,30 (s, 5 H) 3,43 - 3,55 (m, 10 H) 3,69 - 3,85 (m, 10 H) 5,85 - 5,99 (m, 1 H) 6,65 - 7,03 (m, 1 H) 7,30 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,57 - 7,68 (m, 2 H) 8,03 (d, $J=4,41$ Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,85 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 484,3 (MH^+), R_t = 0,66 min.

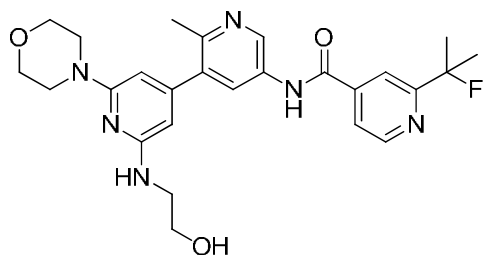
Ejemplo 1054: *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

5 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,88 - 2,02 (m, 1 H) 2,33 (s, 4 H) 2,35 - 2,42 (m, 1 H) 3,45 - 3,57 (m, 4 H) 3,73 - 3,90 (m, 6 H) 3,91 - 4,04 (m, 2 H) 4,37 (s a., 1 H) 6,05 - 6,35 (m, 1 H) 7,34 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,76 (s a., 1 H) 8,12 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,92 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 528,2 (MH⁺), Rt = 0,78 min.

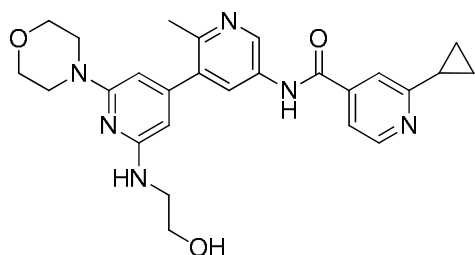
Ejemplo 1055: *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)piridin-4-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

10 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,53 - 1,70 (m, 1 H) 2,04 (dtd, J=12,77, 7,90, 7,90, 5,48 Hz, 1 H) 2,23 (s, 3 H) 2,46 - 2,59 (m, 1 H) 3,25 (d, J=7,43 Hz, 3 H) 3,35 - 3,46 (m, 4 H) 3,52 (dd, J=8,80, 5,28 Hz, 1 H) 3,66 (c, J=7,83 Hz, 1 H) 3,70 - 3,77 (m, 5 H) 3,77 - 3,87 (m, 1 H) 6,02 - 6,17 (m, 1 H) 7,25 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,50 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 8,02 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,82 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 542,2 (MH⁺), Rt = 0,79 min.

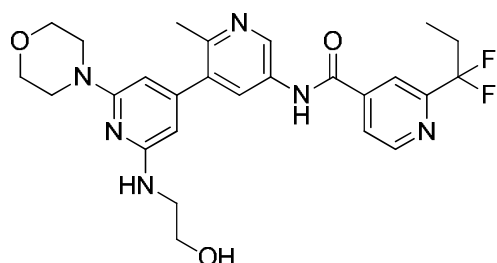
15

Ejemplo 1056: 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(2'-((2-hidroxietil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

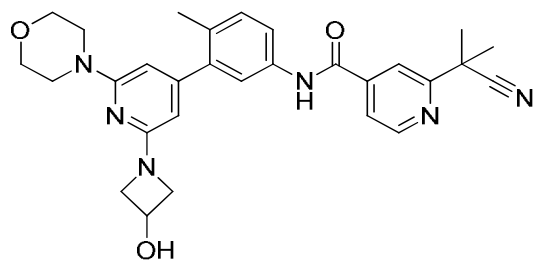
20 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,71 (s, 3 H) 1,77 (s, 4 H) 2,62 (s, 3 H) 3,43 - 3,62 (m, 7 H) 3,82 (dt, J=10,08, 4,94 Hz, 7 H) 6,13 - 6,30 (m, 1 H) 7,81 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,41 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,74 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,07 (d, J=1,96 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 495,2 (MH⁺), Rt = 0,52 min.

Ejemplo 1057: 2-ciclopropil-*N*-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

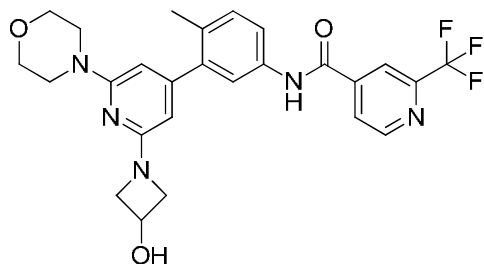
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, cd_3od) δ ppm 1,06 - 1,34 (m, 4 H) 2,23 - 2,35 (m, 1 H) 2,61 (s, 3 H) 3,42 - 3,60 (m, 6 H) 3,81 (dt, $J=9,78, 4,89$ Hz, 6 H) 6,14 - 6,29 (m, 1 H) 7,71 - 7,91 (m, 2 H) 8,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,64 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 9,05 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 475,2 (MH⁺), Rt = 0,40 min.

Ejemplo 1058: 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

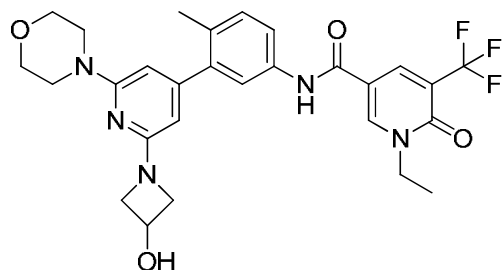
10 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, cd_3od) δ ppm 1,01 (t, $J=7,63$ Hz, 3 H) 2,39 (td, $J=16,63, 7,43$ Hz, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 3,44 - 3,63 (m, 7 H) 3,82 (dt, $J=10,37, 4,99$ Hz, 7 H) 6,10 - 6,29 (m, 1 H) 8,00 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,37 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,86 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,01 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 513,2 (MH⁺), Rt = 0,57 min.

Ejemplo 1059: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-(3-hidroxi-azetidín-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

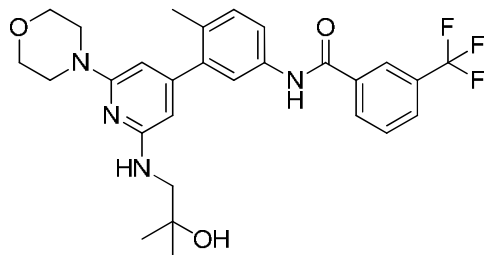
20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, cd_3od) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,40 - 3,53 (m, 5 H) 3,80 - 3,89 (m, 4 H) 4,05 (dd, $J=9,39, 4,30$ Hz, 2 H) 4,42 - 4,51 (m, 2 H) 4,70 - 4,79 (m, 1 H) 5,94 - 6,24 (m, 1 H) 7,34 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,59 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,81 (d, $J=4,70$ Hz, 1H) 8,06 (s, 1 H) 8,77 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 513,2 (MH⁺), Rt = 0,70 min.

Ejemplo 1060: *N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

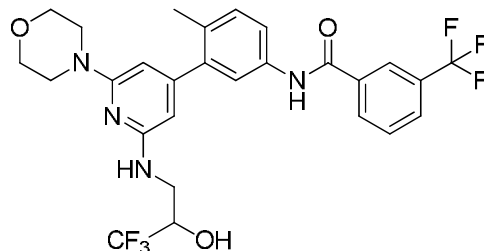
5 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,38 - 3,54 (m, 4 H) 3,69 - 3,89 (m, 4 H) 3,98 (dd, J=9,39, 4,30 Hz, 2 H) 4,31 - 4,49 (m, 2 H) 4,66 - 4,78 (m, 1 H) 5,85 - 6,20 (m, 1 H) 7,33 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,11 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,91 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 514,1 (MH⁺), Rt = 0,74 min.

Ejemplo 1061: 1-etil-*N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

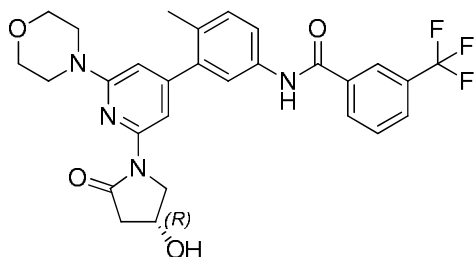
10 15 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,42 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,37 - 3,52 (m, 4 H) 3,75 - 3,88 (m, 4 H) 3,99 (dd, J=9,00, 4,30 Hz, 2 H) 4,16 (c, J=7,17 Hz, 2 H) 4,34 - 4,49 (m, 2 H) 4,68 - 4,78 (m, 1 H) 5,86 - 6,21 (m, 1 H) 7,30 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,70 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 558,2 (MH⁺), Rt = 0,72 min.

Ejemplo 1062: *N*-(3-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

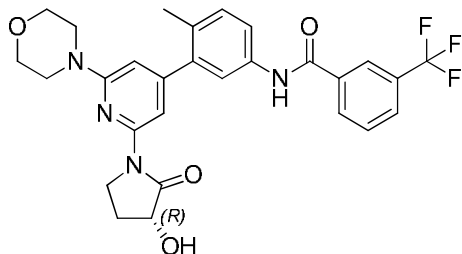
20 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,33 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,37 (s, 2 H) 3,46 - 3,58 (m, 4 H) 3,76 - 3,89 (m, 4 H) 6,22 (d, J=6,26 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,68 - 7,80 (m, 2 H) 7,90 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 529,2 (MH⁺), Rt = 0,87 min.

Ejemplo 1063: *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((3,3,3-trifluoro-2-hidroxi)propil)amino)piridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

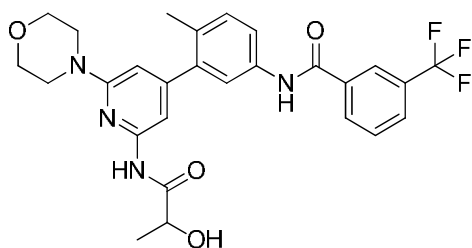
25 30 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,45 - 3,62 (m, 5 H) 3,71 - 3,90 (m, 5 H) 4,28 (td, J=7,14, 3,33 Hz, 1 H) 6,09 - 6,25 (m, 1 H) 7,32 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=8,22, 2,35 Hz, 1 H) 7,66 - 7,79 (m, 2 H) 7,90 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 569,1 (MH⁺), Rt = 0,91 min.

Ejemplo 1064: *(R)*-*N*-(3-(2-(4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

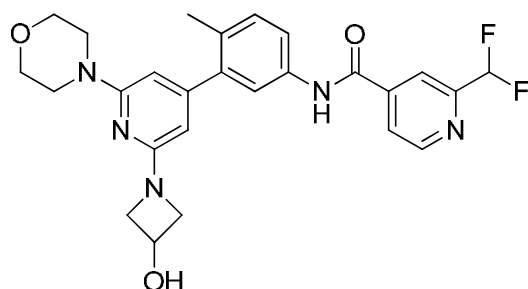
5 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,52 (d, J=17,22 Hz, 1 H) 3,01 (dd, J=17,41, 6,06 Hz, 1 H) 3,49 - 3,63 (m, 4 H) 3,74 - 3,89 (m, 4 H) 4,07 - 4,17 (m, 1 H) 4,18 - 4,29 (m, 1 H) 4,52 (t, J=5,28 Hz, 1 H) 6,56 (s, 1 H) 7,31 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,56 (s a., 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 2 H) 7,68 - 7,77 (m, 1 H) 7,89 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 541,2 (MH⁺), Rt = 0,91 min.

Ejemplo 1065: *(R)*-*N*-(3-(2-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

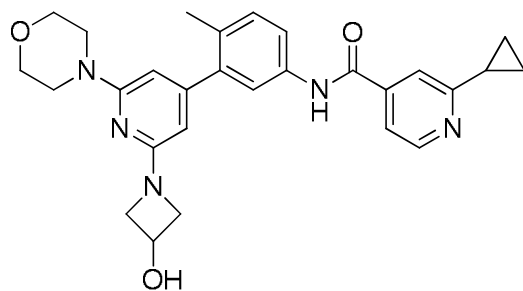
10 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,86 - 2,06 (m, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 2,46 - 2,61 (m, 1 H) 3,49 - 3,64 (m, 4 H) 3,70 - 3,93 (m, 5 H) 4,21 (t, J=9,39 Hz, 1 H) 4,49 (t, J=8,80 Hz, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 7,31 (d, J=9,00 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,61 - 7,67 (m, 2 H) 7,68 - 7,76 (m, 1 H) 7,89 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 541,2 (MH⁺), Rt = 0,94 min.

Ejemplo 1066: *N*-(3-(2-(2-hidroxiopropanamido)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida

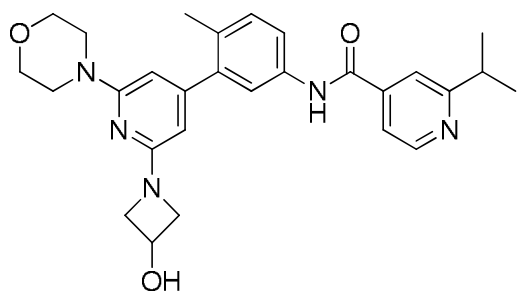
20 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,44 (d, J=6,65 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,50 - 3,62 (m, 4 H) 3,74 - 3,87 (m, 4 H) 4,30 (c, J=7,04 Hz, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 7,32 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,59 - 7,69 (m, 2 H) 7,69 - 7,78 (m, 1 H) 7,89 (d, J=7,43 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1H). LC/MS (m/z): 529,2 (MH⁺), Rt = 0,91 min.

Ejemplo 1067: 2-(difluorometil)-N-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

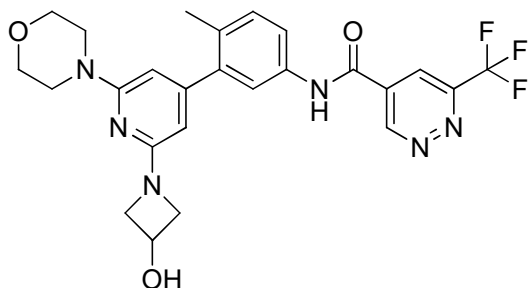
5 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,40 - 3,52 (m, 4 H) 3,67 - 3,85 (m, 6 H) 4,09 - 4,28 (m, 2 H) 4,66 (t, J=5,48 Hz, 1 H) 5,73 (s, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 6,59 - 7,02 (m, 1 H) 7,28 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,51 - 7,67 (m, 2 H) 8,00 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,82 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 496,1 (MH⁺), R_t = 0,68 min.

Ejemplo 1068: 2-ciclopropil-N-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

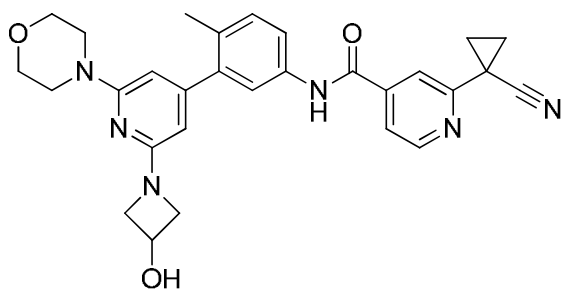
10 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) vppm 0,98 - 1,15 (m, 4 H) 2,12 - 2,23 (m, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 3,12 (d, J=6,65 Hz, 1 H) 3,42 - 3,53 (m, 5 H) 3,67 - 3,85 (m, 6 H) 4,12 - 4,28 (m, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 4,66 (t, J=5,28 Hz, 1 H) 5,73 (s, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 7,27 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,51 - 7,73 (m, 4 H) 8,52 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 486,1 (MH⁺), R_t = 0,57 min.

Ejemplo 1069: N-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida

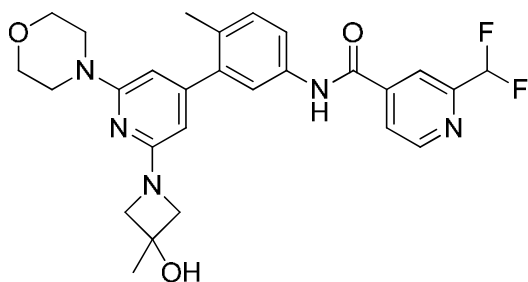
20 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,40 (d, J=7,04 Hz, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,16 - 3,27 (m, 1 H) 3,39 - 3,51 (m, 4 H) 3,73 - 3,88 (m, 4 H) 3,97 (dd, J=9,39, 4,30 Hz, 2 H) 4,41 (t, J=7,83 Hz, 2 H) 4,63 - 4,78 (m, 1 H) 5,86 - 6,19 (m, 1 H) 7,33 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,42 - 7,51 (m, 1 H) 7,61 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,86 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,02 (d, J=7,04 Hz, 1 H) 8,69 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 488,2 (MH⁺), R_t = 0,57 min.

Ejemplo 1070: *N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

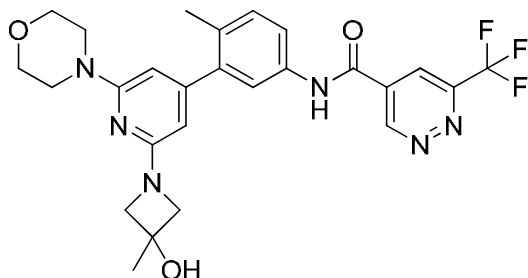
5 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,59 - 2,76 (m, 1 H) 3,08 - 3,21 (m, 3 H) 3,42 - 3,51 (m, 6 H) 3,69 - 3,93 (m, 6 H) 4,29 (t, $J=7,83$ Hz, 2 H) 4,64 - 4,73 (m, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 6,06 (s, 1 H) 7,31 (d, $J=9,00$ Hz, 1 H) 7,42 - 7,50 (m, 1 H) 7,65 (d, $J=6,26$ Hz, 2 H) 8,02 (d, $J=7,04$ Hz, 1 H) 8,58 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,87 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 515,1 (MH⁺), Rt = 0,70 min.

Ejemplo 1071: 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

10 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,82 (d, $J=12,52$ Hz, 4 H) 2,26 (s, 3 H) 3,12 (d, $J=9,00$ Hz, 5 H) 3,43 - 3,53 (m, 8 H) 3,69 - 3,85 (m, 6 H) 4,20 (t, $J=7,63$ Hz, 2 H) 5,73 (s, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 7,27 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,61 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,71 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,64 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 511,1 (MH⁺), Rt = 0,71 min.

Ejemplo 1072: 2-(difluorometil)-*N*-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

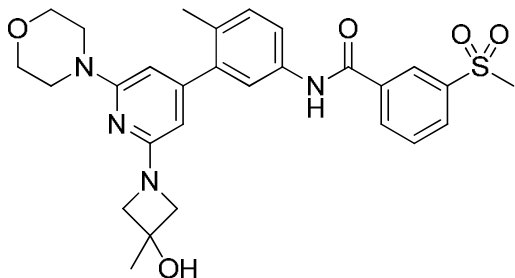
15 20 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,41 - 3,51 (m, 4 H) 3,68 - 3,81 (m, 4 H) 3,81 - 3,96 (m, 4 H) 5,74 (s, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 6,59 - 7,01 (m, 1 H) 7,28 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,53 - 7,69 (m, 2 H) 8,00 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 510,1 (MH⁺), Rt = 0,70 min.

Ejemplo 1073: *N*-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,16 (s, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 3,40 - 3,52 (m, 6 H) 3,70 - 3,81 (m, 4 H) 3,81 - 3,92 (m, 4 H) 4,58 (s, 2 H) 5,73 (s, 1 H) 6,00 (s, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,56 - 7,73 (m, 1 H) 8,58 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,87 (d, $J=1,57$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 529,1 (MH^+), $R_t = 0,72$ min.

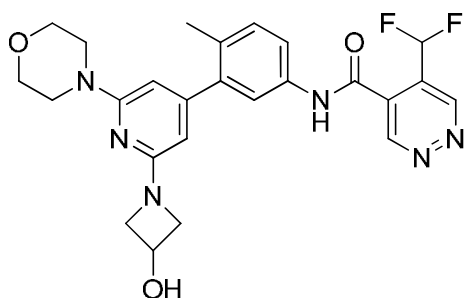
Ejemplo 1074: *N*-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonil)benzamida

10

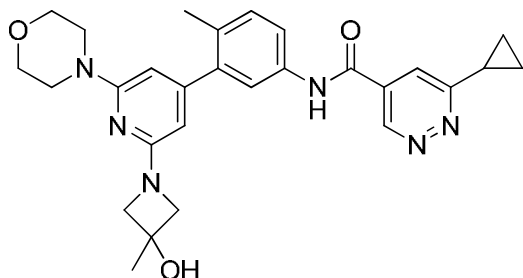


15 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 3,41 - 3,53 (m, 4 H) 3,71 - 3,81 (m, 4 H) 3,81 - 3,97 (m, 4 H) 5,75 (s, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 7,27 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,52 - 7,65 (m, 2 H) 7,79 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,26 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 537,1 (MH^+), $R_t = 0,66$ min.

15

Ejemplo 1075: 5-(difluorometil)-*N*-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida

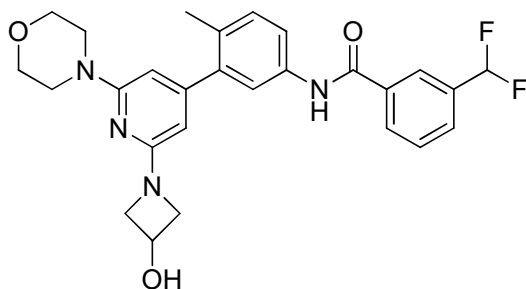
20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,26 (s, 3 H) 3,41 - 3,52 (m, 4 H) 3,70 - 3,84 (m, 6 H) 4,15 - 4,26 (m, 2 H) 4,58 (s, 1 H) 4,62 - 4,70 (m, 1 H) 5,71 (s, 1 H) 5,99 (s, 1 H) 7,19 - 7,65 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 1 H) 7,59 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 9,58 (s, 2 H). LC/MS (m/z): 497,1 (MH^+), $R_t = 0,61$ min.

Ejemplo 1076: 6-ciclopropil-*N*-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida

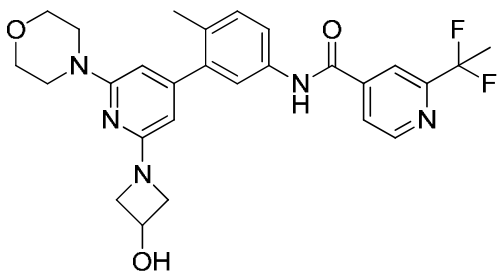
5 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, cd_3od) δ ppm 1,10 - 1,37 (m, 4 H) 1,56 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,33 - 2,42 (m, 1 H) 3,38 - 3,51 (m, 4 H) 3,74 - 3,86 (m, 4 H) 3,96 - 4,13 (m, 4 H) 5,94 (s, 1 H) 6,14 (s, 1 H) 7,32 (d, $J=8,51$ Hz, 1 H) 7,60 (dd, $J=8,20, 2,21$ Hz, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,91 (d, $J=1,89$ Hz, 1H) 9,37 (d, $J=1,58$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 501,3 (MH⁺), Rt = 0,64 min.

Ejemplo 1077: 3-(difluorometil)-*N*-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)benzamida

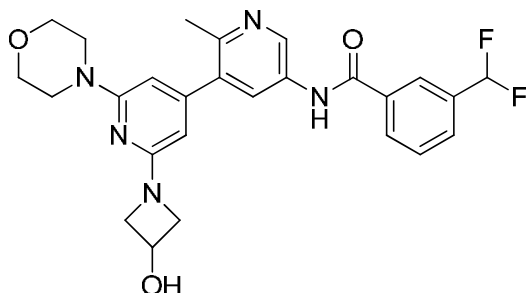
10



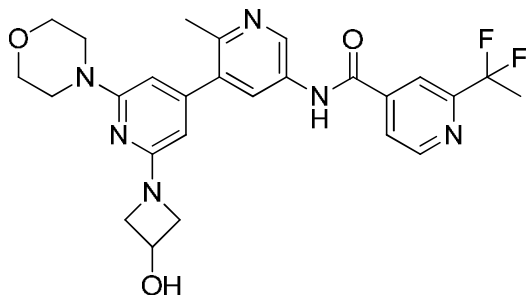
15 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, cd_3od) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,41 - 3,51 (m, 4 H) 3,79 - 3,87 (m, 4 H) 4,03 (dd, $J=9,59, 4,11$ Hz, 2 H) 4,43 - 4,49 (m, 2 H) 4,71 - 4,78 (m, 1 H) 6,00 - 6,20 (m, 1 H) 6,87 (t, $J=56,00$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,57 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,65 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 7,77 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,08 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 495,1, Rt = 0,75 min.

Ejemplo 1078: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

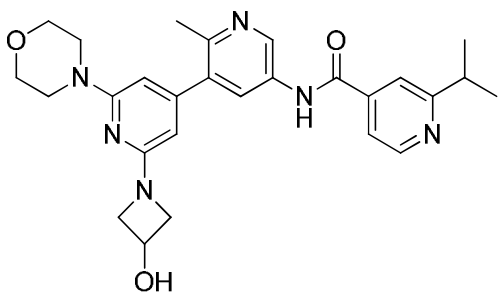
20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, cd_3od) δ ppm 2,03 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 3,41 - 3,49 (m, 4 H) 3,79 - 3,85 (m, 4 H) 4,03 (dd, $J=9,59, 4,11$ Hz, 2 H) 4,42 - 4,50 (m, 2 H) 4,71 - 4,78 (m, 1 H) 6,00 - 6,20 (m, 1 H) 7,33 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,59 (dd, $J=8,41, 2,15$ Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,95 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,80 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 510,2, Rt = 0,72 min.

Ejemplo 1079: 3-(difluorometil)-*N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida

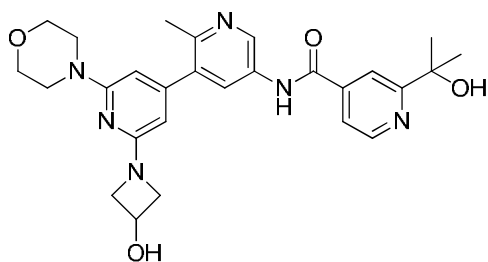
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,68 (s, 3 H) 3,48 - 3,53 (m, 4 H) 3,76 - 3,82 (m, 4 H) 3,85 (dd, $J=9,19, 4,50$ Hz, 2 H) 4,25 - 4,34 (m, 2 H) 4,66 - 4,74 (m, 1 H) 6,90 (t, $J=56,00$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 1 H) 7,83 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,47 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 496,1, R_t = 0,61 min.

Ejemplo 1080: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

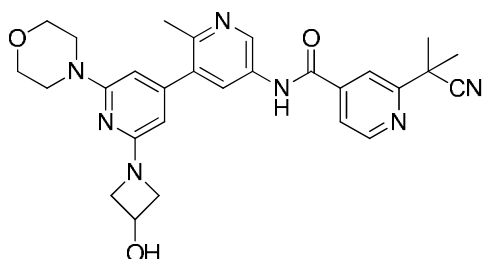
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,05 (t, $J=18,78$ Hz, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 3,48 - 3,53 (m, 4 H) 3,75 - 3,82 (m, 4 H) 3,85 (dd, $J=9,00, 4,30$ Hz, 2 H) 4,27 - 4,33 (m, 2 H) 4,67 - 4,75 (m, 1 H) 8,02 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,44 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,86 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,31 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 511,1, R_t = 0,57 min.

Ejemplo 1081: *N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida

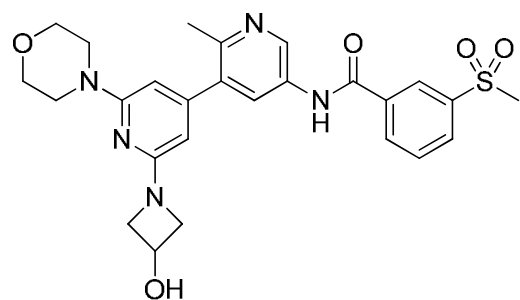
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,41 (d, $J=7,04$ Hz, 7 H) 2,66 (s, 3 H) 3,48 - 3,53 (m, 4 H) 3,76 - 3,82 (m, 4 H) 3,85 (dd, $J=9,00, 4,70$ Hz, 2 H) 4,26 - 4,33 (m, 2 H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 7,93 (dd, $J=5,48, 1,57$ Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,41 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 9,27 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 489,1, R_t = 0,46 min.

Ejemplo 1082: *N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, cd_3od) δ ppm 1,63 (s, 6 H) 2,67 (s, 3 H) 3,47 - 3,53 (m, 4 H) 3,76 - 3,82 (m, 4 H) 3,85 (dd, $J=9,00$, 4,70 Hz, 2 H) 4,27 - 4,33 (m, 2 H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 7,94 (dd, $J=5,48$, 1,57 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,43 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,76 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 9,29 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 505,2, R_t = 0,43 min.

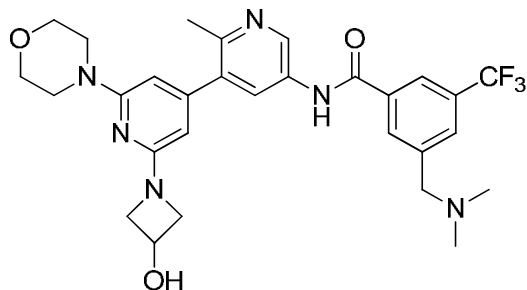
Ejemplo 1083: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

10 ^1H RMN (400 MHz, cd_3od) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,68 (s, 3 H) 3,47 - 3,53 (m, 4 H) 3,75 - 3,82 (m, 4 H) 3,85 (dd, $J=9,19$, 4,50 Hz, 2 H) 4,27 - 4,33 (m, 2 H) 4,67 - 4,75 (m, 1 H) 7,87 (dd, $J=4,89$, 1,37 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,44 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,31 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 514,2, R_t = 0,66 min.

Ejemplo 1084: *N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(metilsulfonil)benzamida

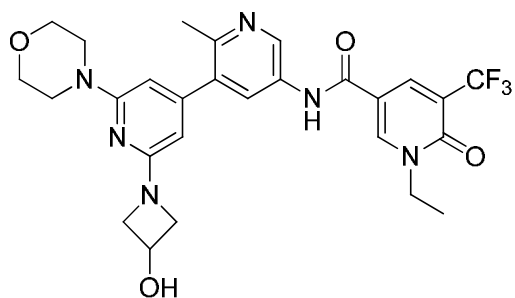
20 ^1H RMN (400 MHz, cd_3od) δ ppm 2,67 (s, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 3,47 - 3,54 (m, 4 H) 3,76 - 3,81 (m, 4 H) 3,83 (dd, $J=9,00$, 4,30 Hz, 2 H) 4,24 - 4,31 (m, 2 H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 7,85 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 8,23 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,34 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 9,32 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 524,2, R_t = 0,52 min.

Ejemplo 1085: 3-((dimetilamino)metil)-N-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-5-(trifluorometil)benzamida



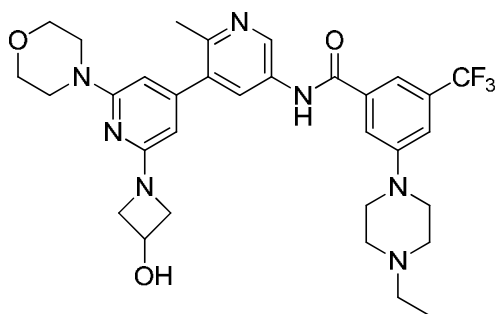
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,64 (s, 3 H) 2,93 (s, 6 H) 3,47 - 3,53 (m, 4 H) 3,76 - 3,80 (m, 4 H) 3,83 (dd, $J=9,00$, 4,30 Hz, 2 H) 4,24 - 4,31 (m, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 4,66 - 4,74 (m, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,38 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 9,22 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 571,2, R_t = 0,50 min.

10 **Ejemplo 1086:** 1-etil-N-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

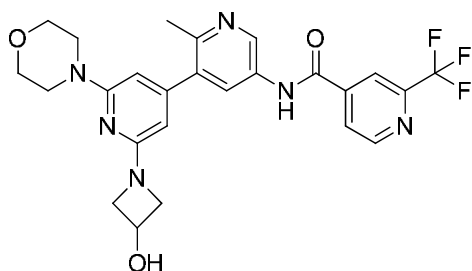


15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,42 (t, $J=7,24$ Hz, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,47 - 3,53 (m, 4 H) 3,75 - 3,80 (m, 4 H) 3,83 (dd, $J=9,00$, 4,70 Hz, 2 H) 4,18 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 4,25 - 4,31 (m, 2 H) 4,67 - 4,73 (m, 1 H) 8,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,79 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,25 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 559,2, R_t = 0,54 min.

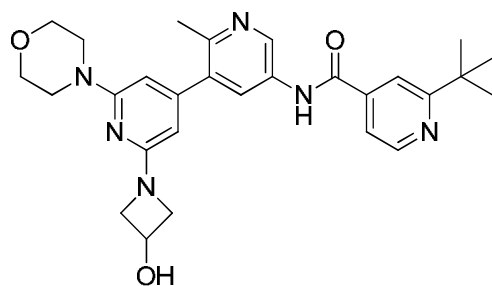
Ejemplo 1087: 3-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-5-(trifluorometil)benzamida



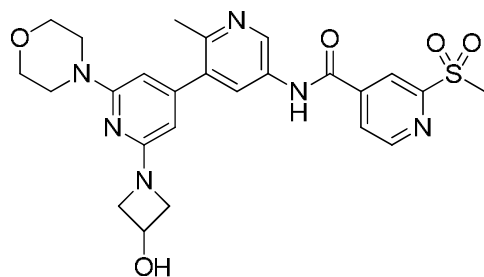
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,41 (t, $J=7,24$ Hz, 3 H) 2,65 (s, 3 H) 3,15 - 3,27 (m, 2 H) 3,47 - 3,54 (m, 4 H) 3,64 - 3,86 (m, 8 H) 4,09 (s a., 2 H) 4,24 - 4,31 (m, 2 H) 4,66 - 4,74 (m, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,87 (d, $J=10,56$ Hz, 2 H) 8,40 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,26 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 626,2, R_t = 0,61 min.

Ejemplo 1088: *N*-(2'-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,66 (s, 3 H) 3,47 - 3,53 (m, 4 H) 3,76 - 3,81 (m, 4 H) 3,85 (dd, $J=9,19, 4,50$ Hz, 2 H) 4,26 - 4,32 (m, 2 H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 8,17 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,40 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,97 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,26 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 515,2, R_t = 0,57 min.

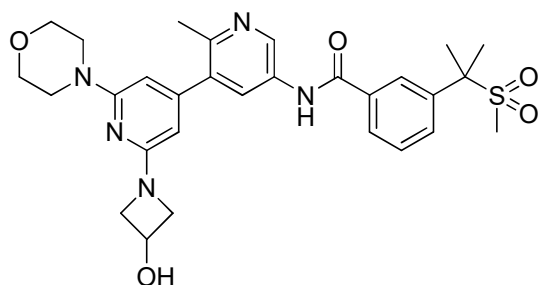
Ejemplo 1089: 2-(*tert*-butil)-*N*-(2'-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

10 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,66 (s, 3 H) 3,48 - 3,53 (m, 4 H) 3,76 - 3,81 (m, 4 H) 3,84 (dd, $J=9,00, 4,70$ Hz, 2 H) 4,25 - 4,32 (m, 2 H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 7,81 (dd, $J=5,09, 1,57$ Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,41 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,74 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,28 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 503,3, R_t = 0,50 min.

Ejemplo 1090: *N*-(2'-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

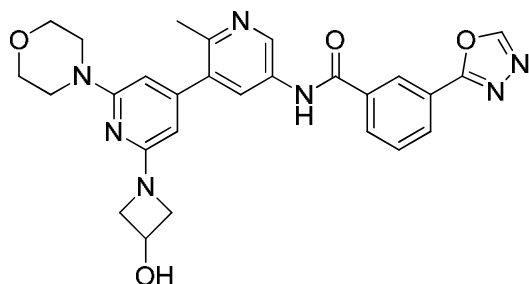
20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,66 (s, 3 H) 3,47 - 3,53 (m, 4 H) 3,76 - 3,81 (m, 4 H) 3,84 (dd, $J=9,00, 4,30$ Hz, 2 H) 4,26 - 4,32 (m, 2 H) 4,67 - 4,74 (m, 1 H) 8,20 (dd, $J=4,89, 1,37$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,99 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H) 9,25 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 525,2, R_t = 0,45 min.

Ejemplo 1091: *N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(2-(metilsulfonyl)propan-2-il)benzamida



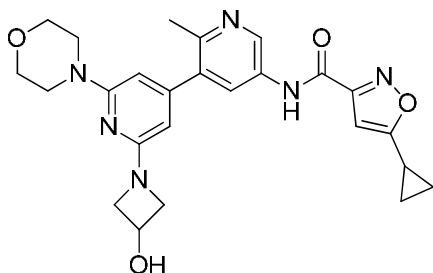
5 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 1,92 (s, 6 H) 2,66 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 3,47 - 3,55 (m, 4 H) 3,76 - 3,81 (m, 4 H) 3,81 - 3,84 (m, 2 H) 4,23 - 4,30 (m, 2 H) 4,66 - 4,73 (m, 1 H) 5,82 (s, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 7,63 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,97 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,41 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 9,32 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 566,2, R_t = 0,52 min.

10 **Ejemplo 1092:** *N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida

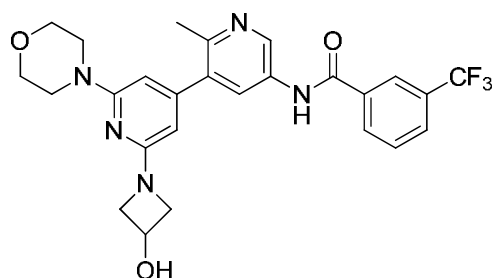


15 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 2,66 (s, 3 H) 3,49 - 3,54 (m, 4 H) 3,76 - 3,85 (m, 6 H) 4,24 - 4,31 (m, 2 H) 4,69 (d, $J=6,26$ Hz, 1 H) 5,83 (s, 1 H) 6,10 (s, 1 H) 7,80 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,25 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,35 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,42 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 9,31 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 514,2, R_t = 0,50 min.

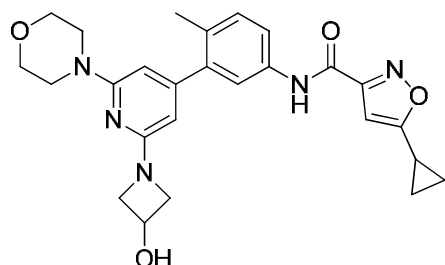
Ejemplo 1093: 5-ciclopropil-*N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isoxazol-3-carboxamida



20 ^1H RMN (400 MHz, $\langle\text{cd3od}\rangle$) δ ppm 0,97 - 1,04 (m, 2 H) 1,14 - 1,21 (m, 2 H) 2,17 - 2,26 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 3,46 - 3,53 (m, 4 H) 3,74 - 3,85 (m, 6 H) 4,24 - 4,30 (m, 2 H) 4,67 - 4,72 (m, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 6,07 (s, 1 H) 6,53 (s, 1 H) 8,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,19 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 477,2 R_t = 0,57 min.

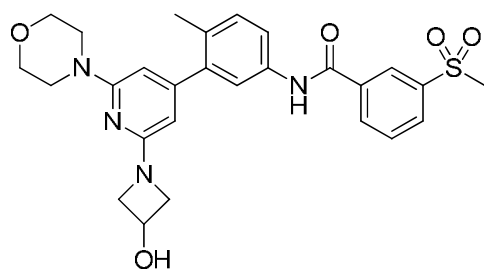
Ejemplo 1094: *N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,63 (s, 3 H) 3,47 - 3,54 (m, 4 H) 3,75 - 3,84 (m, 6 H) 4,23 - 4,30 (m, 2 H) 4,66 - 4,72 (m, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 6,08 (s, 1 H) 7,78 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 8,27 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,31 - 8,36 (m, 2 H) 9,22 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 514,2, R_t = 0,64 min

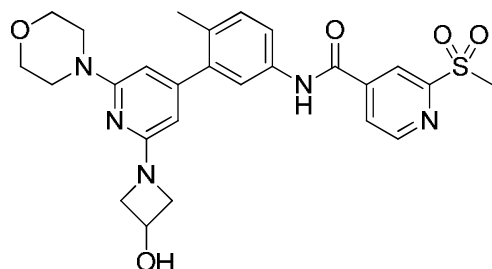
Ejemplo 1095: 5-ciclopropil-*N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isoxazol-3-carboxamida

10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,96 - 1,03 (m, 2 H) 1,12 - 1,19 (m, 2 H) 2,15 - 2,23 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,41 - 3,48 (m, 4 H) 3,78 - 3,85 (m, 4 H) 3,99 (dd, $J=9,39$, 4,30 Hz, 2 H) 4,42 (t, $J=8,02$ Hz, 2 H) 4,69 - 4,77 (m, 1 H) 5,96 (s, 1 H) 6,14 (s, 1 H) 6,46 (s, 1 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,59 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 476,2, R_t = 0,73 min.

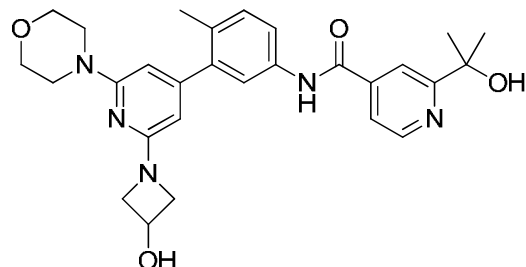
15

Ejemplo 1096: *N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonyl)benzamida

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,19 (s, 3 H) 3,41 - 3,50 (m, 4 H) 3,79 - 3,86 (m, 4 H) 4,03 (dd, $J=9,39$, 4,30 Hz, 2 H) 4,41 - 4,50 (m, 2 H) 4,71 - 4,79 (m, 1 H) 5,99 - 6,20 (m, 1 H) 7,33 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,59 (dd, $J=8,22$, 2,35 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,80 (t, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,17 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,26 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,51 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 523,2, R_t = 0,62 min.

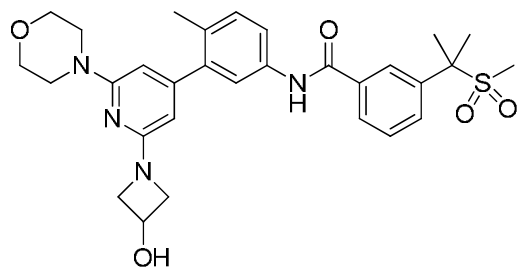
Ejemplo 1097: *N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonyl)isonicotinamida

5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,42 - 3,49 (m, 4 H) 3,79 - 3,86 (m, 4 H) 4,01 (dd, $J=9,39, 3,91$ Hz, 2 H) 4,40 - 4,47 (m, 2 H) 4,70 - 4,78 (m, 1 H) 5,97 - 6,19 (m, 1 H) 7,34 (d, $J=8,61$ Hz, 1 H) 7,62 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 8,15 (dd, $J=4,89, 1,37$ Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,94 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 524,2, R_t = 0,59 min.

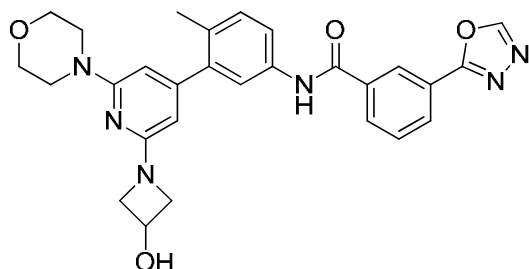
Ejemplo 1098: *N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida

10 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,64 (s, 6 H) 2,32 (s, 3 H) 3,41 - 3,50 (m, 4 H) 3,79 - 3,86 (m, 4 H) 4,02 (dd, $J=9,39, 4,30$ Hz, 2 H) 4,41 - 4,49 (m, 2 H) 4,70 - 4,78 (m, 1 H) 5,99 - 6,18 (m, 1 H) 7,34 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,94 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,73 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 504,2, R_t = 0,53 min.

15 **Ejemplo 1099:** *N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2-(metilsulfonyl)propan-2-il)benzamida

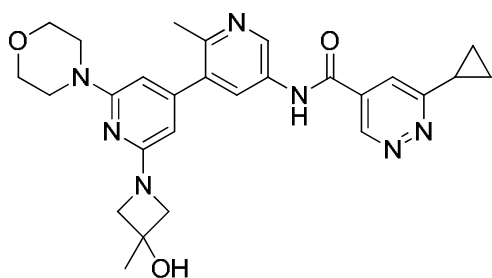


20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,91 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 2,69 (s, 3 H) 3,42 - 3,49 (m, 4 H) 3,80 - 3,86 (m, 4 H) 4,03 (dd, $J=9,59, 4,11$ Hz, 2 H) 4,42 - 4,49 (m, 2 H) 4,71 - 4,78 (m, 1 H) 6,00 - 6,20 (m, 1 H) 7,32 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,94 (dd, $J=13,30, 8,22$ Hz, 2 H) 8,20 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 565,3, R_t = 0,66 min.

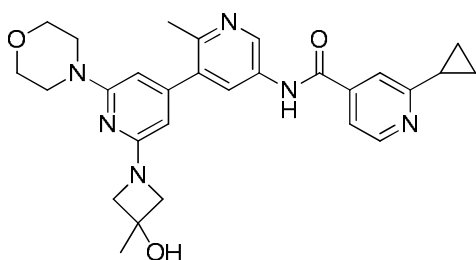
Ejemplo 1100: *N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida

5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,42 - 3,49 (m, 4 H) 3,79 - 3,86 (m, 4 H) 4,01 (dd, $J=9,19, 4,11$ Hz, 2 H) 4,40 - 4,48 (m, 2 H) 4,70 - 4,78 (m, 1 H) 5,98 - 6,19 (m, 1 H) 7,33 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,60 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 2 H) 8,17 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,29 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 513,2, R_t = 0,64 min.

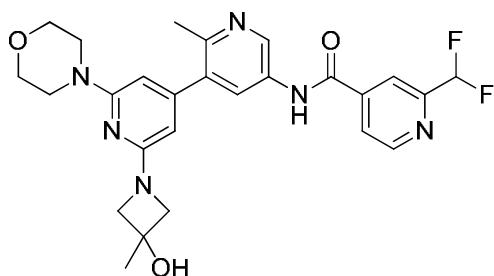
10 **Ejemplo 1101:** 6-ciclopropil-*N*-(2'-(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida



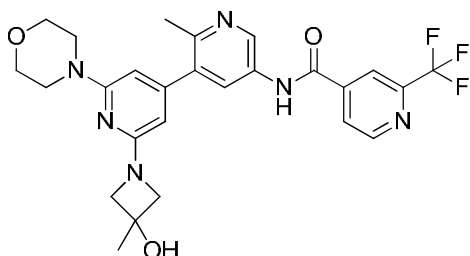
15 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,22 - 1,33 (m, 4 H) 1,57 (s, 3 H) 2,38 - 2,45 (m, 1 H) 2,68 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,78 - 3,84 (m, 4 H) 3,91 - 4,01 (m, 4 H) 5,85 - 6,14 (m, 1 H) 8,00 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 9,26 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 9,44 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 502,2, R_t = 0,51 min.

Ejemplo 1102: 2-ciclopropil-*N*-(2'-(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

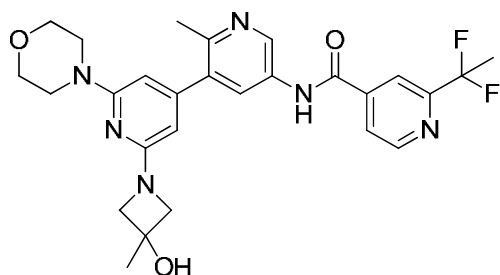
20 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,13 - 1,26 (m, 4 H) 1,57 (s, 3 H) 2,26 - 2,33 (m, 1 H) 2,68 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,77 - 3,83 (m, 4 H) 3,91 - 4,00 (m, 4 H) 5,85 - 6,13 (m, 1 H) 7,79 (dd, $J=5,36, 1,58$ Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=2,52$ Hz, 1 H) 8,65 (d, $J=5,36$ Hz, 1 H) 9,30 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 501,2, R_t = 0,46 min.

Ejemplo 1103: 2-(difluorometil)-*N*-(2'-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,55 (s, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 3,47 - 3,55 (m, 4 H) 3,75 - 3,83 (m, 4 H) 3,89 - 3,99 (m, 4 H) 6,85 (t, $J=55,60$ Hz, 1 H) 8,06 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,43 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,89 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,29 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 511,2, R_t = 0,54 min.

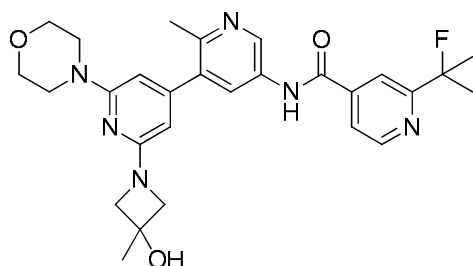
Ejemplo 1104: *N*-(2'-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

10 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,78 - 3,83 (m, 4 H) 3,91 - 4,00 (m, 4 H) 5,85 - 6,13 (m, 1 H) 8,20 (d, $J=5,67$ Hz, 1 H) 8,36 - 8,39 (m, 1 H) 8,41 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,99 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H) 9,27 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 529,2, R_t = 0,60 min.

Ejemplo 1105: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(2'-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

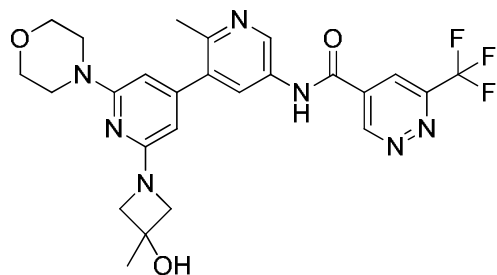
20 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 2,02 - 2,12 (m, 3 H) 2,70 (s, 3 H) 3,51 - 3,55 (m, 4 H) 3,79 - 3,83 (m, 4 H) 3,92 - 4,00 (m, 4 H) 5,87 - 6,14 (m, 1 H) 8,04 (d, $J=5,36$ Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,46 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,89 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H) 9,33 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 525,2, R_t = 0,59 min.

Ejemplo 1106: 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(2'-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



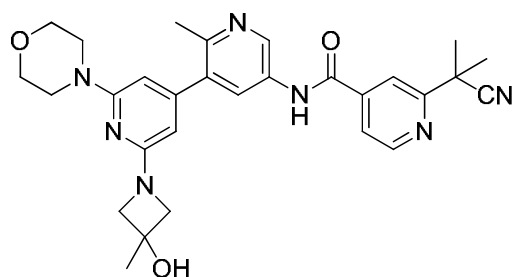
5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 1,74 (s, 3 H) 1,78 (s, 3 H) 2,70 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,78 - 3,83 (m, 4 H) 3,92 - 4,01 (m, 4 H) 7,83 - 7,88 (m, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,49 (d, $J=2,52$ Hz, 1 H) 8,78 (dd, $J=5,04, 0,63$ Hz, 1 H) 9,36 (d, $J=2,52$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 521,2, R_t = 0,60 min.

10 **Ejemplo 1107:** N-(2'-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida



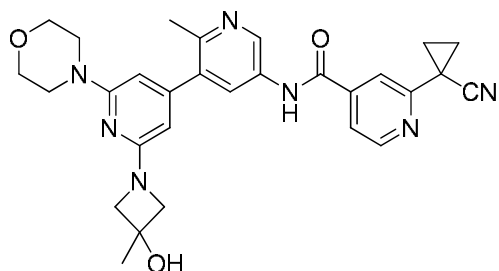
15 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,58 (s, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,79 - 3,83 (m, 4 H) 3,93 - 4,02 (m, 4 H) 8,39 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,65 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 9,23 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 9,93 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 530,2, R_t = 0,56 min.

Ejemplo 1108: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(2'-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



20 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 1,84 (s, 6 H) 2,70 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,78 - 3,83 (m, 4 H) 3,93 - 4,02 (m, 4 H) 7,90 (dd, $J=4,89, 1,42$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J=0,63$ Hz, 1 H) 8,47 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 8,85 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H) 9,35 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 528,2, R_t = 0,58 min.

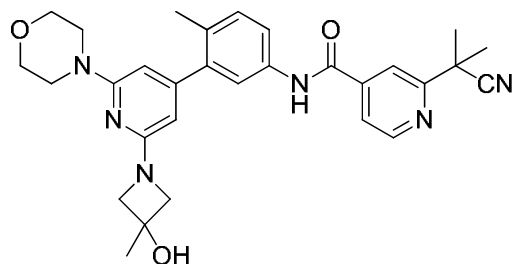
Ejemplo 1109: 2-(1-cianociclopropil)-N-(2'-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



5 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,57 (s, 3 H) 1,79 - 1,91 (m, 4 H) 2,70 (s, 3 H) 3,50 - 3,55 (m, 4 H) 3,78 - 3,83 (m, 4 H) 3,92 - 4,01 (m, 4 H) 7,79 (dd, $J=4,89, 1,10$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,45 (d, $J=2,52$ Hz, 1 H) 8,73 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H) 9,34 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 526,2, R_t = 0,58 min.

Ejemplo 1110: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

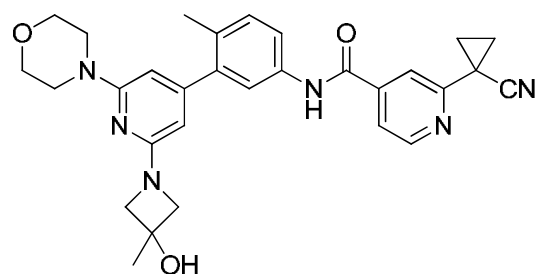
10



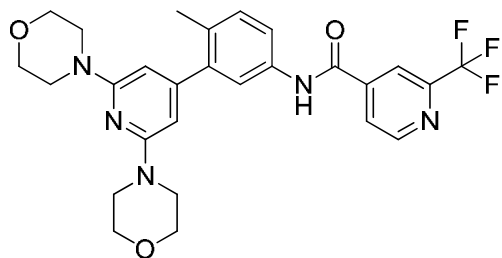
$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,59 (s, 3 H) 1,84 (s, 6 H) 2,34 (s, 3 H) 3,45 - 3,50 (m, 4 H) 3,82 - 3,87 (m, 4 H) 4,08 - 4,17 (m, 4 H) 7,36 (d, $J=8,51$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J=8,51, 2,21$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 7,83 (dd, $J=5,04, 1,58$ Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,79 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 527,2, R_t = 0,72 min.

15

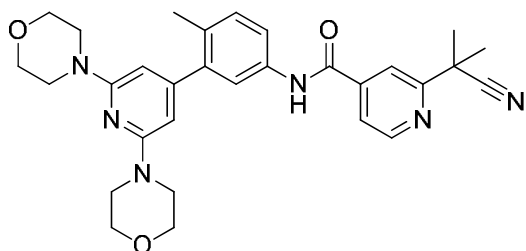
Ejemplo 1111: 2-(1-cianociclopropil)-N-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilazetidín-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



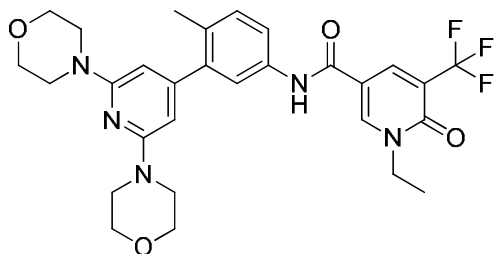
20 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,59 (s, 3 H) 1,81 - 1,90 (m, 4 H) 2,34 (s, 3 H) 3,45 - 3,50 (m, 4 H) 3,83 - 3,87 (m, 4 H) 4,09 - 4,19 (m, 4 H) 7,36 (d, $J=8,51$ Hz, 1 H) 7,61 (dd, $J=8,20, 1,89$ Hz, 1 H) 7,73 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,67 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 525,2, R_t = 0,72 min.

Ejemplo 1112: *N*-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

5 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,42 - 3,58 (m, 8 H) 3,72 - 3,87 (m, 8 H) 7,30 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,55 - 7,69 (m, 2 H) 8,11 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,90 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 528,1 (MH⁺), Rt = 0,93 min.

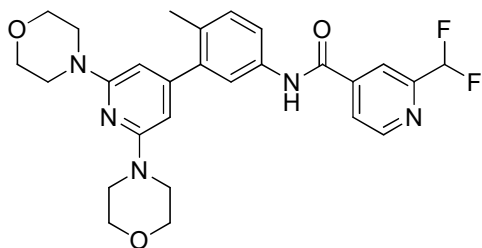
Ejemplo 1113: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

10 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,39 - 3,55 (m, 8 H) 3,72 - 3,87 (m, 8 H) 7,31 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J=4,89, 0,98 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 527,2 (MH⁺), Rt = 0,88 min.

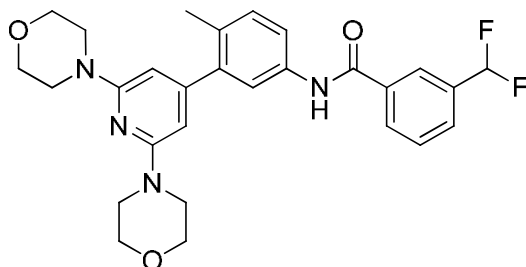
Ejemplo 1114: *N*-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-1-etil-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

15 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,41 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 3,41 - 3,59 (m, 8 H) 3,74 - 3,90 (m, 8 H) 4,15 (c, J=7,30 Hz, 2 H) 7,27 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,46 - 7,64 (m, 2 H) 8,47 (d, J=1,57 Hz, 1 H) 8,69 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 572,2 (MH⁺), Rt = 0,89 min.

20

Ejemplo 1115: 2-(difluorometil)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

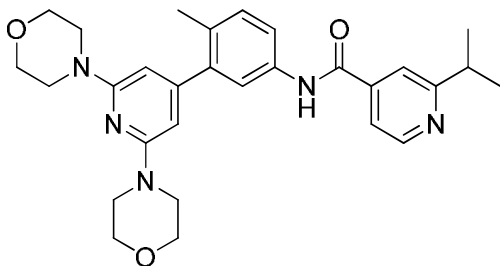
25 ¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,39 - 3,57 (m, 9 H) 3,69 - 3,90 (m, 8 H) 6,13 (s, 1 H) 6,60 - 7,01 (m, 1 H) 7,29 (d, J=9,00 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=5,87 Hz, 2 H) 8,00 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,83 (d, J=4,70 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 510,1 (MH⁺), Rt = 0,85 min.

Ejemplo 1116: 3-(difluorometil)-N-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)benzamida

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 3,41 - 3,60 (m, 9 H) 3,69 - 3,89 (m, 9 H) 6,64 - 7,07 (m, 1 H) 7,29 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,57 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,60 - 7,70 (m, 2 H) 7,76 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 7,98 - 8,16 (m, 1 H). LC/MS (m/z): 509,2 (MH⁺), Rt = 0,92 min.

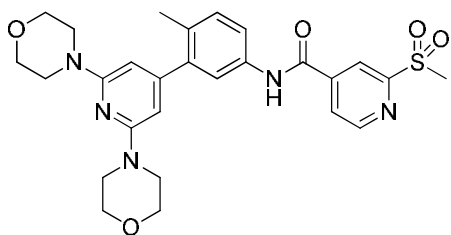
Ejemplo 1117: N-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida

10

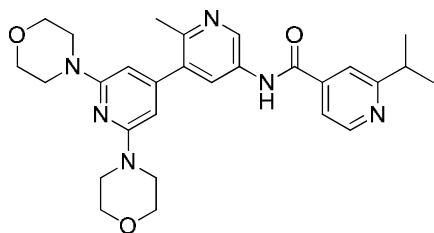


15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,34 (d, $J=7,04$ Hz, 6 H) 2,18 (s, 3 H) 3,30 - 3,49 (m, 8 H) 3,60 - 3,78 (m, 8 H) 7,20 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,43 - 7,61 (m, 2 H) 7,95 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,67 (d, $J=5,87$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 502,2 (MH⁺), Rt = 0,72 min.

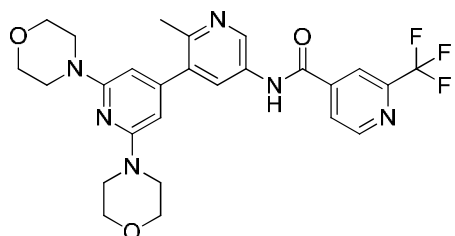
15

Ejemplo 1118: N-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

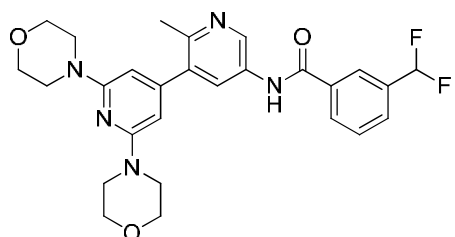
20 ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) ppm 2,21 (s, 3 H) 3,33 (s a., 5 H) 3,40 (s a., 17 H) 3,54 - 3,78 (m, 8 H) 6,03 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,60 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 1 H) 8,07 - 8,27 (m, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,98 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 538,2 (MH⁺), Rt = 0,77 min.

Ejemplo 1119: 2-isopropil-*N*-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

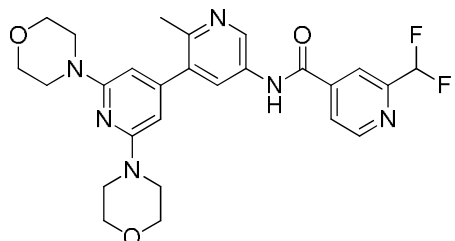
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,42 (d, $J=7,04$ Hz, 6 H) 2,69 (s, 3 H) 3,49 - 3,55 (m, 8 H) 3,75 - 3,82 (m, 8 H) 7,97 (dd, $J=5,48, 1,57$ Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,45 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 9,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 503,2 (MH⁺), R_t = 0,60 min.

Ejemplo 1120: *N*-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

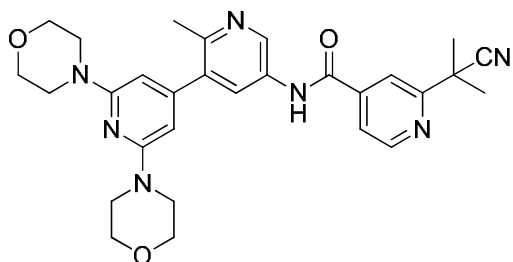
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,68 (s, 3 H) 3,49 - 3,56 (m, 8 H) 3,75 - 3,82 (m, 8 H) 6,13 (s, 1 H) 8,18 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,4 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,97 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,33 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 529,2 (MH⁺), R_t = 0,75 min.

Ejemplo 1121: 3-(difluorometil)-*N*-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,68 (s, 3 H) 3,49 - 3,56 (m, 8 H) 3,75 - 3,82 (m, 8 H) 6,14 (s, 1 H) 6,90 (t, $J=56,30$ Hz, 1 H) 7,67 - 7,73 (m, 1 H) 7,83 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,45 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,39 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 510,2, R_t = 0,76 min.

Ejemplo 1122: 2-(difluorometil)-*N*-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

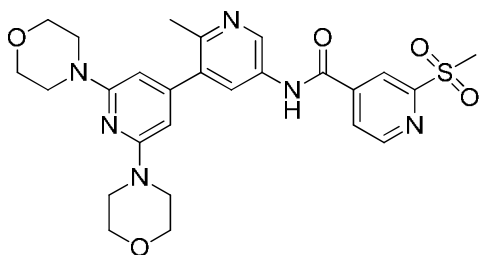
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,69 (s, 3 H) 3,49 - 3,55 (m, 8 H) 3,76 - 3,81 (m, 8 H) 6,14 (s, 1 H) 6,85 (t, $J=54,80$ Hz, 1 H) 8,07 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,44 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,89 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,37 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 511,1, R_t = 0,69 min.

Ejemplo 1123: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, cd_3od) δ ppm 1,82 (s, 6 H) 2,68 (s, 3 H) 3,49 - 3,56 (m, 8 H) 3,74 - 3,82 (m, 8 H) 6,14 (s, 1 H) 7,87 (dd, $J=4,89, 1,37$ Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,43 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 528,1, R_t = 0,72 min.

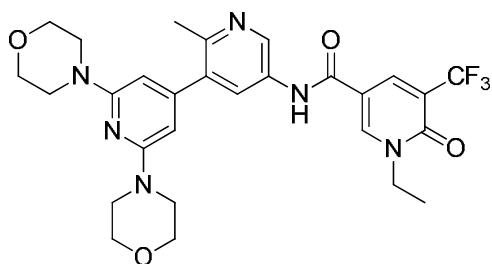
Ejemplo 1124: N-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida

10

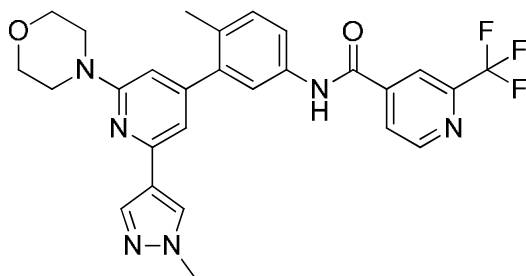


^1H RMN (400 MHz, cd_3od) δ ppm 2,68 (s, 3 H) 3,48 - 3,55 (m, 8 H) 3,75 - 3,82 (m, 8 H) 6,13 (s, 1 H) 8,21 (dd, $J=4,70, 1,57$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,99 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 9,33 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 539,0, R_t = 0,62 min.

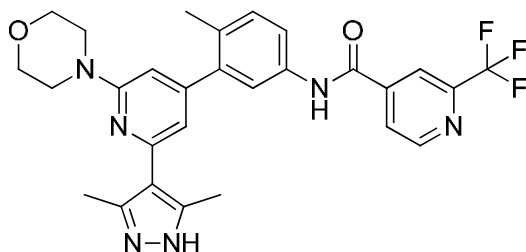
15

Ejemplo 1125: 1-etil-N-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida

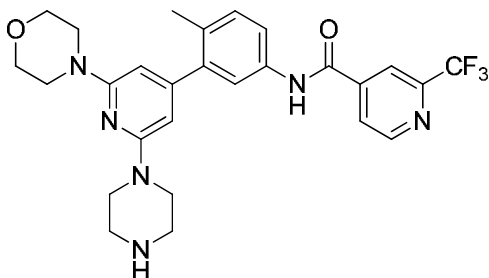
20 ^1H RMN (400 MHz, cd_3od) δ ppm 1,42 (t, $J=7,24$ Hz, 3 H) 2,67 (s, 3 H) 3,51 (t, $J=4,89$ Hz, 8 H) 3,74 - 3,83 (m, 8 H) 4,18 (c, $J=7,30$ Hz, 2 H) 6,13 (s, 1 H) 8,37 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,80 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 9,30 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 573,1, R_t = 0,73 min.

Ejemplo 1126: *N*-(4-metil-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

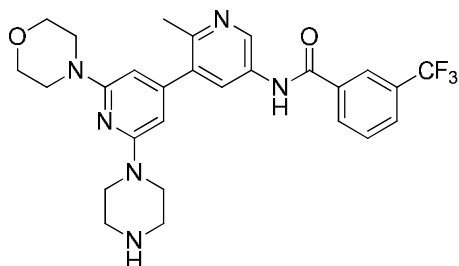
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 3,67 (t, $J=4,70$ Hz, 4 H) 3,82 - 3,89 (m, 4 H) 3,96 (s, 3 H) 6,81 (s, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,36 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,65 (dd, $J=8,41, 2,15$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,12 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,91 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 523,1, R_t = 0,84 min.

Ejemplo 1127: *N*-(3-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

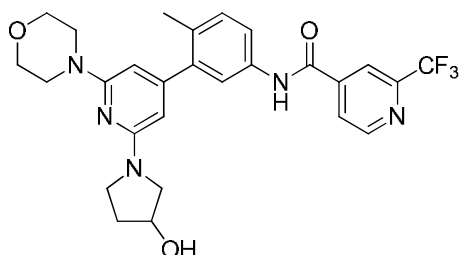
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,45 (s, 6 H) 3,64 - 3,70 (m, 4 H) 3,83 - 3,89 (m, 4 H) 6,92 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,38 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,64 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,83 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,92 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 537,2, R_t = 0,74 min.

Ejemplo 1128: *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(piperazin-1-il)piridin-4-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 3,47 - 3,53 (m, 6 H) 3,79 (c, $J=4,83$ Hz, 10 H) 6,18 (d, $J=13,69$ Hz, 2 H) 7,30 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,55 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1 H) 7,67 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,11 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,91 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 527,2, R_t = 0,78 min.

Ejemplo 1129: *N*-(2-metil-2'-morfolino-6'-(piperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

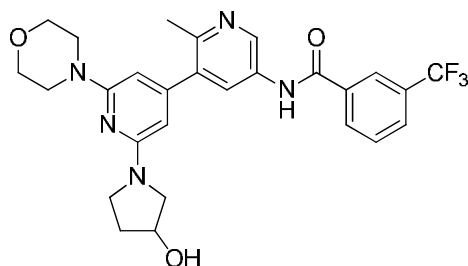
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,56 (s, 3 H) 3,50 - 3,56 (m, 6 H) 3,81 (dt, $J=14,97, 5,04$ Hz, 10 H) 6,23 (d, $J=10,17$ Hz, 2 H) 7,74 - 7,80 (m, 1 H) 7,95 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,25 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 8,31 (d, $J=2,35$ Hz, 2 H) 8,98 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 527,3, R_t = 0,64 min.

Ejemplo 1130: *N*-(3-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,13 (s a., 1 H) 2,17 - 2,25 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 3,44 - 3,58 (m, 5 H) 3,66 - 3,76 (m, 3 H) 3,86 (t, $J=4,73$ Hz, 4 H) 4,60 (s a., 1 H) 6,15 (s, 1 H) 7,36 (d, $J=8,51$ Hz, 1 H) 7,64 (dt, $J=8,20, 2,52$ Hz, 1 H) 7,76 (s a., 1 H) 8,14 (d, $J=4,73$ Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,94 (d, $J=5,04$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 528,2, Rt = 0,75 min.

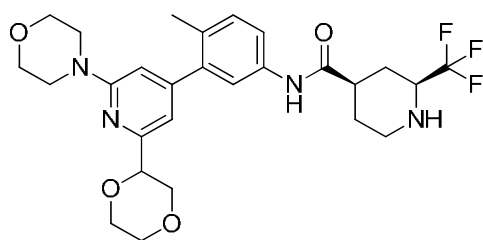
Ejemplo 1131: *N*-(2'-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

10



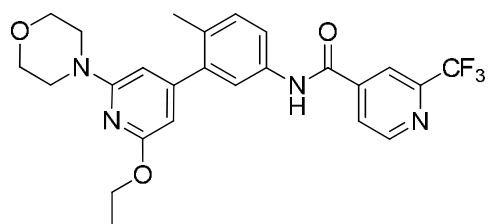
15

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,13 (d, $J=3,78$ Hz, 1 H) 2,17 - 2,26 (m, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 3,43 - 3,57 (m, 5 H) 3,66 - 3,76 (m, 3 H) 3,86 (t, $J=4,73$ Hz, 4 H) 4,59 (d, $J=1,89$ Hz, 1 H) 6,15 (s a., 1 H) 7,36 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,65 (dd, $J=8,35, 2,36$ Hz, 1 H) 7,76 (s a., 1 H) 8,14 (d, $J=4,73$ Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,94 (d, $J=4,73$ Hz, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 528,2, Rt = 0,75 min.

Ejemplo 1132: *N*-(3-(2-(1,4-dioxan-2-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)piperidin-4-carboxamida

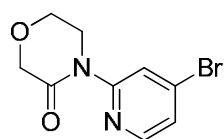
20

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,90 - 2,04 (m, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 2,38 (d, $J=12,93$ Hz, 1 H) 2,76 - 2,86 (m, 1 H) 3,49 - 3,57 (m, 5 H) 3,62 - 3,71 (m, 2 H) 3,75 - 3,83 (m, 5 H) 3,84 - 3,97 (m, 2 H) 4,14 (dd, $J=11,51, 2,68$ Hz, 1 H) 4,30 (ddd, $J=9,62, 6,46, 3,15$ Hz, 1 H) 4,61 (dd, $J=9,93, 2,68$ Hz, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 6,81 (s, 1 H) 7,26 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,45 (dd, $J=8,20, 2,21$ Hz, 1 H) 7,47 (d, $J=2,21$ Hz, 1 H) 9,95 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 535,3, Rt = 0,61 min.

Ejemplo 1133: *N*-(3-(2-etoxi-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

LC/MS (*m/z*): 487,1 (MH⁺), Rt = 1,09 min.

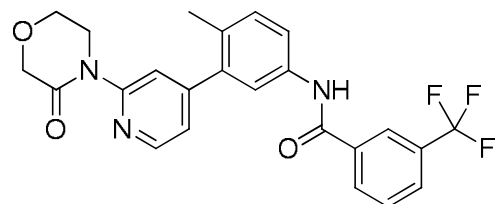
5

Síntesis de 4-(4-bromopiridin-2-il)morfolin-3-ona

10

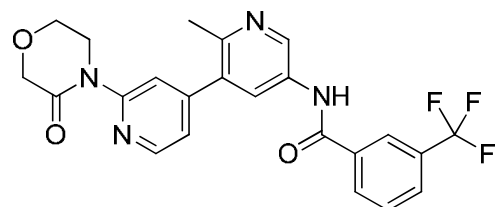
A una suspensión de 3-morfolinona (1,50 equiv.) en tolueno se añadió *tert*-butóxido de potasio, 1,0M en THF (1,40 equiv.). La mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió 4-bromo-2-fluoropiridina (1,00 equiv.). La mezcla se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica separada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 4-(4-bromopiridin-2-il)morfolin-3-ona. LCMS (*m/z*) (M+H) = 256,9/258,8, Rt = 0,59 min.

15

Ejemplo 1134: *N*-(4-metil-3-(2-(3-oxomorfolino)piridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida

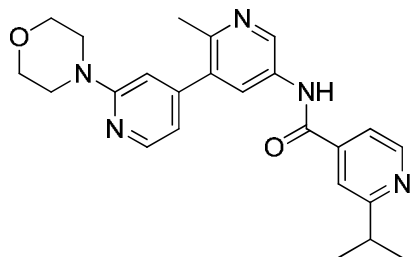
20

¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 4,10 (s, 4 H) 4,35 (s, 2 H) 7,32 - 7,40 (m, 2 H) 7,66 - 7,78 (m, 3 H) 7,90 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,22 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,53 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) LCMS (*m/z*) (M+H) = 456,1, Rt = 0,97 min.

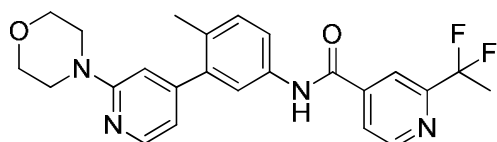
Ejemplo 1135: *N*-(2-metil-2'-(3-oxomorfolino)-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida

25

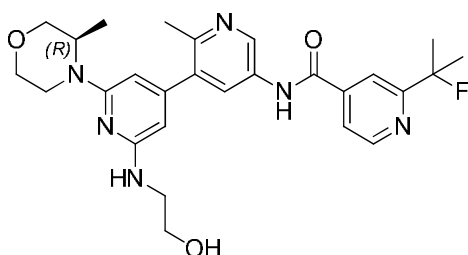
¹H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 2,70 (s, 3 H) 4,06 - 4,20 (m, 4 H) 4,36 (s, 2 H) 7,40 (dd, *J*=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,74 - 7,84 (m, 1 H) 7,97 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,29 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,50 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,66 (d, *J*=5,09 Hz, 1 H) 9,36 (d, *J*=2,35 Hz, 1 H). LCMS (*m/z*) (M+H) = 457,1, Rt = 0,72 min.

Ejemplo 1136: 2-isopropil-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

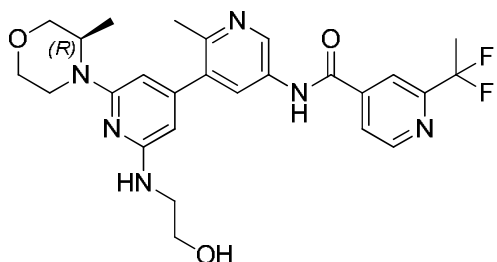
5 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,43 (d, $J=6,65$ Hz, 6 H) 2,60 (s, 3 H) 3,24 - 3,31 (m, 1 H) 3,66 - 3,76 (m, 4 H) 3,83 - 3,93 (m, 4 H) 7,06 (d, $J=6,26$ Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,96 (dd, $J=5,67$, 1,37 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,14 (d, $J=6,26$ Hz, 1 H) 8,43 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 9,01 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z) ($M+H$) = 418,2, R_t = 0,41 min.

Ejemplo 1137: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)isonicotinamida

10 LC/MS (m/z): 439,1 (MH^+), R_t = 0,68 min.

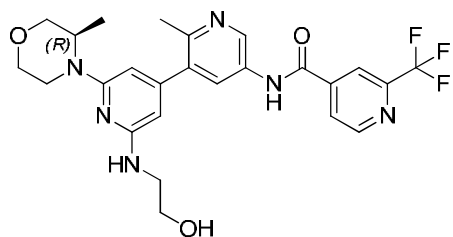
Ejemplo 1138: (*R*)-2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(2'-((2-hidroxi)etil)amino)-2-metil-6'-(3-metilmorfolino)-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

15 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,35 (d, $J=6,65$ Hz, 3 H) 1,60 - 1,85 (m, 7 H) 2,63 (s, 3 H) 3,36 - 3,72 (m, 6 H) 3,72 - 3,87 (m, 5 H) 4,03 (d, $J=10,96$ Hz, 1 H) 4,17 (d, $J=6,65$ Hz, 1 H) 6,07 - 6,32 (m, 1 H) 7,81 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,74 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,07 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 509,4 (MH^+), R_t = 0,57 min.

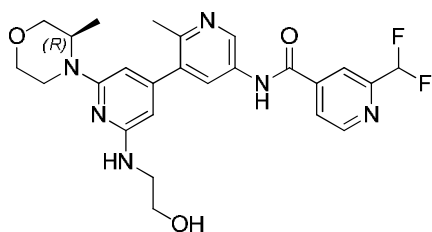
Ejemplo 1139: (*R*)-2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(2'-((2-hidroxi)etil)amino)-2-metil-6'-(3-metilmorfolino)-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

25 ^1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,34 (d, $J=6,65$ Hz, 3 H) 2,05 (t, $J=18,59$ Hz, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 3,36 - 3,55 (m, 3 H) 3,57 - 3,72 (m, 2 H) 3,73 - 3,89 (m, 4 H) 4,02 (d, $J=11,35$ Hz, 1 H) 4,18 (d, $J=5,87$ Hz, 1 H) 6,05 - 6,33 (m, 1 H) 8,00 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,37 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,85 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,00 (s, 1 H). LC/MS (m/z): 513,4 (MH^+), R_t = 0,56 min.

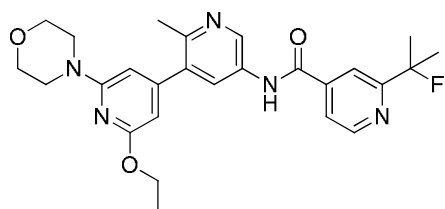
30

Ejemplo 1140: *(R)*-*N*-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-(3-metilmorfolino)-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

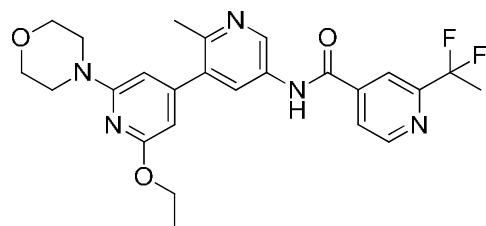
1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,34 (d, J=6,65 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 3,36 - 3,55 (m, 3 H) 3,58 - 3,71 (m, 2 H) 3,74 - 3,89 (m, 4 H) 3,92 - 4,08 (m, 1 H) 4,17 (d, J=6,26 Hz, 1 H) 6,04 - 6,29 (m, 1 H) 8,15 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,28 - 8,41 (m, 1 H) 8,87 - 9,06 (m, 1 H). LC/MS (m/z): 517,3 (MH⁺), Rt = 0,58 min.

Ejemplo 1141: *(R)*-2-(difluorometil)-*N*-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-(3-metilmorfolino)-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

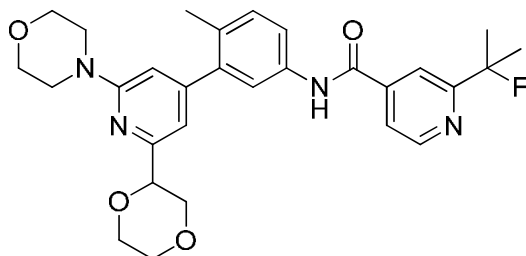
1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,35 (d, J=6,65 Hz, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 3,36 - 3,71 (m, 6 H) 3,71 - 3,87 (m, 5 H) 3,93 - 4,09 (m, 1 H) 4,17 (d, J=6,65 Hz, 1 H) 6,08 - 6,32 (m, 1 H) 6,66 - 7,09 (m, 1 H) 8,05 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,16 - 8,28 (m, 1 H) 8,32 - 8,48 (m, 1 H) 8,84 - 8,94 (m, 1 H) 9,04 (d, J=1,96 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 499,4 (MH⁺), Rt = 0,51 min.

Ejemplo 1142: *N*-(2'-etoxi-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida

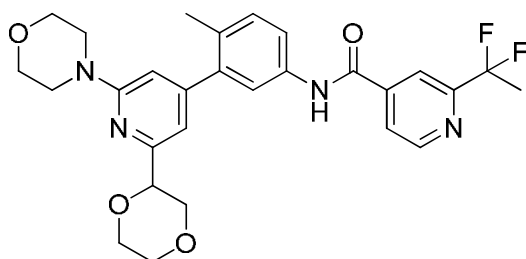
1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,38 (t, J=7,04 Hz, 4 H) 1,62 - 1,86 (m, 6 H) 2,68 (s, 3 H) 3,45 - 3,63 (m, 4 H) 3,70 - 3,87 (m, 4 H) 4,37 (c, J=7,04 Hz, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 7,83 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,45 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,38 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 480,2 (MH⁺), Rt = 0,82 min.

Ejemplo 1143: 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(2'-etoxi-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

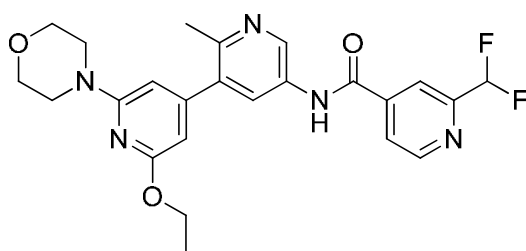
1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,24 - 1,46 (m, 5 H) 2,05 (t, J=18,78 Hz, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 3,46 - 3,62 (m, 4 H) 3,71 - 3,88 (m, 4 H) 4,37 (c, J=7,04 Hz, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 6,30 (s, 1 H) 8,02 (d, J=4,30 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,40 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,86 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,31 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 484,2 (MH⁺), Rt = 0,82 min.

Ejemplo 1144: *N*-(3-(2-(1,4-dioxan-2-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida

5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,62 - 1,83 (m, 6 H) 2,29 (s, 3 H) 3,46 - 4,02 (m, 14 H) 4,13 (dd, $J=11,54, 2,54$ Hz, 1 H) 4,74 (dd, $J=9,78, 2,35$ Hz, 1 H) 6,95 (d, $J=4,30$ Hz, 2 H) 7,34 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,63 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,71 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,78 (dd, $J=5,09, 1,57$ Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,70 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 521,2 (MH⁺), Rt = 0,85 min.

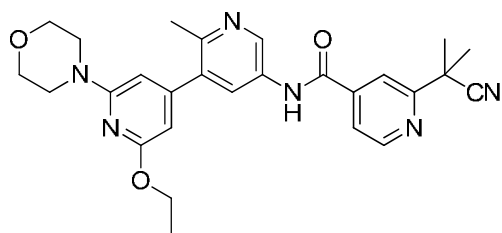
10 **Ejemplo 1145:** *N*-(3-(2-(1,4-dioxan-2-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,32 (d, $J=6,65$ Hz, 3 H) 2,03 (t, $J=18,59$ Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 3,46 - 4,02 (m, 14 H) 4,14 (dd, $J=11,54, 2,54$ Hz, 1 H) 4,76 (dd, $J=9,78, 2,74$ Hz, 1 H) 6,98 (d, $J=1,96$ Hz, 2 H) 7,35 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 7,64 (dd, $J=8,22, 2,35$ Hz, 1 H) 7,74 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=4,30$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,81 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 525,2 (MH⁺), Rt = 0,85 min.

Ejemplo 1146: 2-(difluorometil)-*N*-(2'-etoxi-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,38 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 3,47 - 3,63 (m, 4 H) 3,71 - 3,85 (m, 4 H) 4,37 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 6,61 - 7,04 (m, 1 H) 8,07 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,44 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,89 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 470,2 (MH⁺), Rt = 0,78 min.

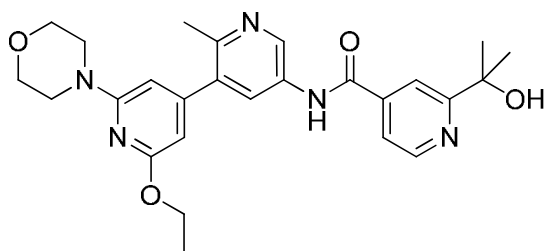
25 **Ejemplo 1147:** 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2'-etoxi-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,38 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,82 (s, 6 H) 2,67 (s, 3 H) 3,46 - 3,62 (m, 4 H) 3,70 - 3,87 (m, 4 H) 4,37 (c, $J=7,17$ Hz, 2 H) 6,15 (s, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 7,87 (dd, $J=5,09, 1,17$ Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,42 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,82 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 9,36 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 487,2 (MH⁺), Rt = 0,81 min.

5

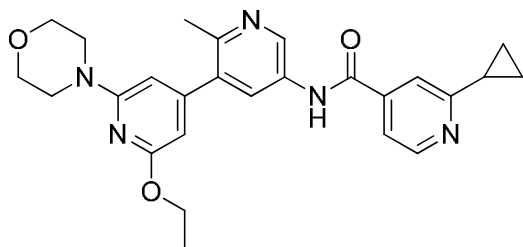
Ejemplo 1148: *N*-(2'-etoxi-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida



1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,38 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 1,64 (s, 6 H) 2,67 (s, 3 H) 3,45 - 3,62 (m, 4 H) 3,68 - 3,88 (m, 4 H) 4,37 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 7,95 (dd, $J=5,28, 1,76$ Hz, 1 H) 8,34 (d, $J=0,78$ Hz, 1 H) 8,44 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,77 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 9,35 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 478,3 (MH⁺), Rt = 0,64 min.

10

Ejemplo 1149: 2-ciclopropil-*N*-(2'-etoxi-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida

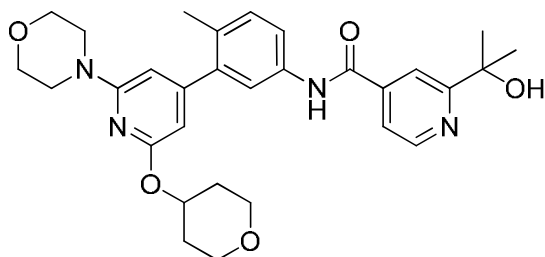


1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,06 - 1,27 (m, 4 H) 1,38 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H) 2,20 - 2,33 (m, 1 H) 2,66 (s, 3 H) 3,42 - 3,64 (m, 4 H) 3,67 - 3,94 (m, 4 H) 4,37 (c, $J=7,04$ Hz, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 6,30 (s, 1 H) 7,78 (dd, $J=5,48, 1,57$ Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,40 (d, $J=1,96$ Hz, 1 H) 8,64 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 9,33 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 460,3 (MH⁺), Rt = 0,67 min.

15

20

Ejemplo 1150: 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)fenil)isonicotinamida



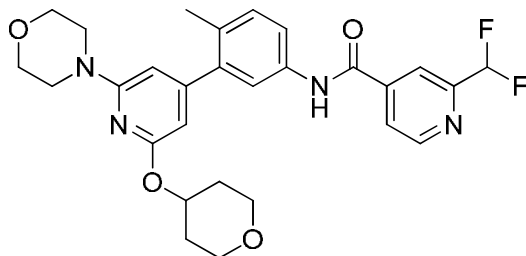
1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,76 (dd, $J = 5,8, 0,8$ Hz, 1H), 8,41 (dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 5,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 6,22 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,26 - 5,15 (m, 1H), 3,96

25

(dt, $J = 11,7, 4,5$ Hz, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 4H), 3,62 (ddd, $J = 11,8, 8,9, 3,0$ Hz, 2H), 3,52 - 3,44 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 2H), 1,78 (ddd, $J = 13,0, 8,6, 4,0$ Hz, 2H), 1,67 (s, 6H). LC/MS (m/z): 533,2 (MH⁺), Rt = 0,81 min.

Ejemplo 1151: 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)fenil)isonicotinamida

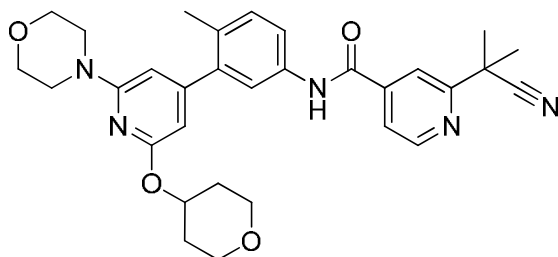
5



1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,83 (dd, $J = 5,1, 0,7$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,00 (ddd, $J = 4,4, 1,7, 0,9$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 4,5, 2,1$ Hz, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 6,82 (t, $J = 55,1$ Hz, 1H), 6,32 - 6,26 (m, 1H), 6,13 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,24 - 5,14 (m, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 2H), 3,84 - 3,76 (m, 4H), 3,62 (ddd, $J = 11,8, 8,9, 3,0$ Hz, 2H), 3,51 (dd, $J = 5,7, 4,1$ Hz, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,78 (dtd, $J = 12,8, 8,7, 4,0$ Hz, 2H). LC/MS (m/z): 525,2 (MH⁺), Rt = 0,97 min.

10

Ejemplo 1152: 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)fenil)isonicotinamida

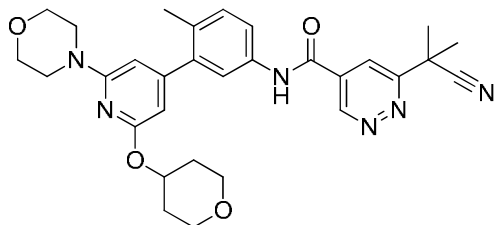


1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,76 (dd, $J = 5,0, 0,9$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 5,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,30 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 5,25 - 5,13 (m, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 2H), 3,84 - 3,76 (m, 4H), 3,62 (ddd, $J = 11,8, 8,9, 3,0$ Hz, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (ddd, $J = 11,7, 6,1, 3,0$ Hz, 2H), 1,81 (s, 8H). LC/MS (m/z): 542,2 (MH⁺), Rt = 0,99 min.

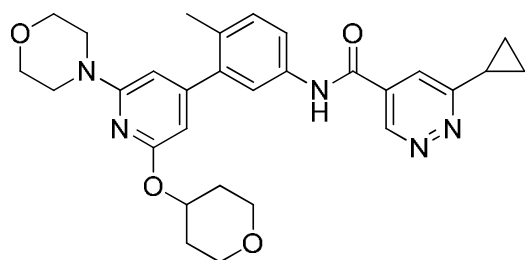
15

20

Ejemplo 1153: 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)fenil)piridazin-4-carboxamida

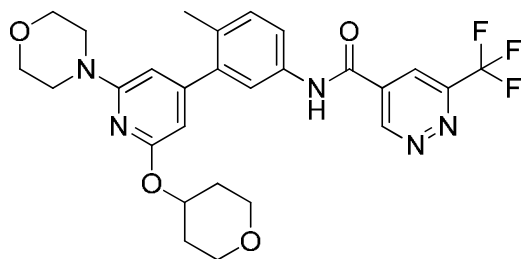


25 1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 6,23 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,25 - 5,16 (m, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 4H), 3,62 (ddd, $J = 11,8, 8,9, 3,1$ Hz, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,12 - 2,04 (m, 2H), 1,91 (s, 5H), 1,77 (dt, $J = 8,6, 4,2$ Hz, 2H). LC/MS (m/z): 543,2 (MH⁺), Rt = 0,93 min.

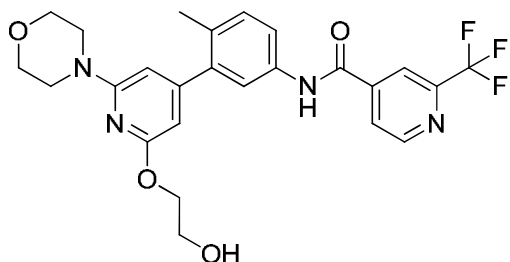
Ejemplo 1154: 6-ciclopropil-N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)fenil)piridazin-4-carboxamida

5 1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,19 (dddt, J = 7,8, 4,9, 3,9, 0,5 Hz, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 4H), 3,61 (ddd, J = 11,8, 8,9, 3,0 Hz, 2H), 3,49 (dd, J = 5,4, 4,4 Hz, 4H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 1,77 (dt, J = 8,6, 4,1 Hz, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 4H). LC/MS (m/z): 516,2 (MH⁺), Rt = 0,91 min.

10 **Ejemplo 1155:** N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida



15 1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 6,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 5,24 - 5,14 (m, 1H), 3,96 (dt, J = 11,6, 4,5 Hz, 2H), 3,83 - 3,76 (m, 4H), 3,61 (ddd, J = 11,8, 8,9, 3,0 Hz, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (ddt, J = 11,7, 5,7, 2,8 Hz, 2H), 1,77 (dtd, J = 12,8, 8,7, 4,0 Hz, 2H). LC/MS (m/z): 544,2 (MH⁺), Rt = 0,99 min.

Ejemplo 1156: N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

20 **Paso 1:** Se agitaron 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,0 equiv.), 3-bromo-4-metilaniлина (1,04 equiv.) y precat. de Pd-Xphos (0,005 equiv.) en una disolución de THF (0,5 M) en nitrógeno. Se añadió fosfato de potasio (2,0 equiv, disolución 0,5 M) y la mezcla se calentó hasta 35 °C durante la noche. Tras agitar durante la noche, se añadieron otros 0,005 equiv. de catalizador y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 18 horas. La mezcla se vertió cuidadosamente en agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-100% de acetato de etilo en heptanos) para dar 3-(2,6-difluoropiridin-4-il)-4-metilaniлина con un rendimiento del 64%. LCMS (m/z) (M+H) = 220,9, Rt = 0,54 min.

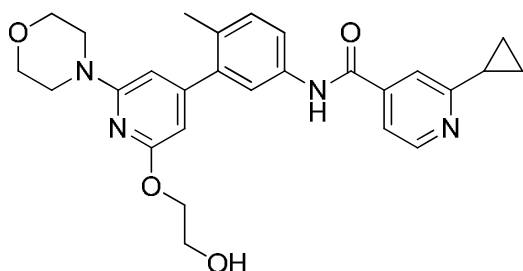
30 **Paso 2:** A una disolución de 3-(2,6-difluoropiridin-4-il)-4-metilaniлина (1,0 equiv.) en DMSO (1 M) se añadió morfolina (3,0 equiv.) y carbonato de potasio (2,0 equiv.) para dar una suspensión amarilla. La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 3 horas y tras enfriar hasta ta, se diluyó con agua y bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó, se

filtró y se concentró para dar 3-(2-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilánilina con un rendimiento cuantitativo. LCMS (m/z) ($M+H$) = 288,0, R_t = 0,60 min.

Paso 3: A una disolución de 3-(2-fluoro-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilánilina (1,0 equiv.) en dioxano (0,2 M) se añadió 2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etanol (2,0 equiv.) para dar una disolución naranja. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60%, 2,0 equiv.) cuidadosamente y la reacción se agitó a ta durante 30 min, después se calentó hasta 60 °C durante 2 horas. En ese momento, había aproximadamente una conversión del 75% en producto, de modo que la mezcla se calentó hasta 70 °C durante una hora más. La reacción se enfrió hasta ta, se desactivó con bicarbonato de sodio acuoso, se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-5% de metanol en DCM, a continuación 0-100% de acetato de etilo en heptanos para dar 4-metil-3-(2-morfolino-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)anilina con un rendimiento del 72%. LCMS (m/z) ($M+H$) = 414,1, R_t = 0,73 min.

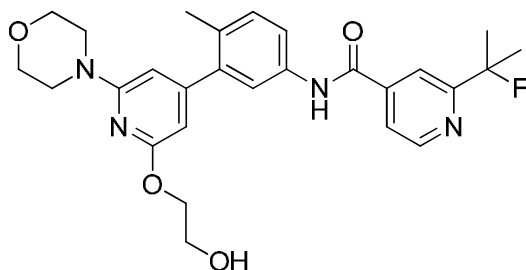
Paso 4: Una disolución de 4-metil-3-(2-morfolino-6-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)piridin-4-il)anilina (1,0 equiv.), ácido 2-(trifluorometil)isonicotínico (1,7 equiv.), clorhidrato de *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina (1,7 equiv.), hidrato de 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (1,7 equiv.) y base de Huenig (2,0 equiv.) en DMF (0,1 M) se agitó a ta durante la noche. Se añadió HCl (5,0 equiv., disolución acuosa 2,0 M) y la reacción se agitó durante 90 min, momento en el que el LC/MS indicó una conversión de aproximadamente el 90% en producto. Se añadieron 2,5 equiv. adicionales de HCl y se agitó durante 30 min a ta. La disolución se diluyó con agua y se añadió bicarbonato de sodio sólido cuidadosamente hasta alcanzar pH=5. La disolución se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO, 0-100% de acetato de etilo en heptanos para dar *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida con un rendimiento del 81%. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,93 - 8,86 (m, 1H), 8,31 - 8,26 (m, 1H), 8,14 - 8,07 (m, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 6,32 - 6,24 (m, 1H), 6,13 (dd, *J* = 28,4, 0,9 Hz, 1H), 4,76 - 4,59 (m, 2H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,79 (ddd, *J* = 6,7, 4,0, 1,8 Hz, 4H), 3,51 (c, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,26 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H). LC/MS (m/z): 503,2 (MH⁺), R_t = 0,88 min.

Ejemplo 1157: 2-ciclopropil-*N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

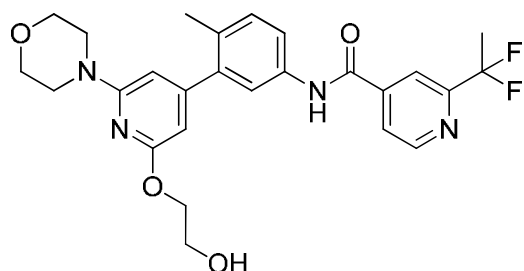


¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,64 (dd, *J* = 5,8, 0,8 Hz, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 2H), 7,63 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 3,90 - 3,83 (m, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 5H), 3,54 - 3,46 (m, 5H), 2,38 - 2,26 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,38 - 1,17 (m, 5H). LC/MS (m/z): 475,2 (MH⁺), R_t = 0,69 min.

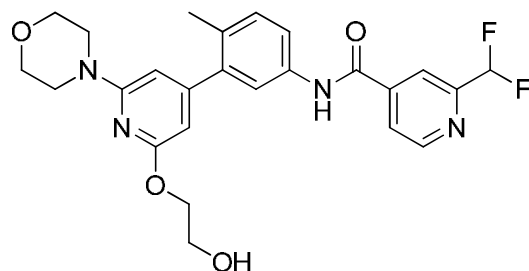
Ejemplo 1158: 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida



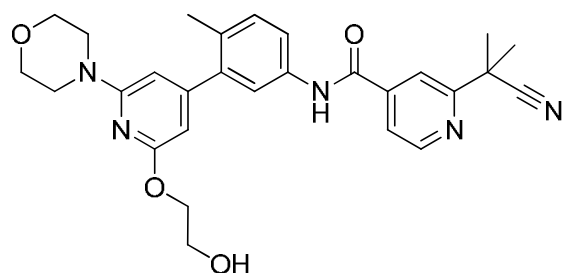
¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,71 (dd, *J* = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 8,10 (dt, *J* = 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (ddd, *J* = 5,2, 2,7, 1,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 6,34 - 6,25 (m, 1H), 6,14 (dd, *J* = 32,5, 0,9 Hz, 1H), 4,76 - 4,59 (m, 2H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,79 (ddd, *J* = 5,1, 4,2, 2,3 Hz, 4H), 3,56 - 3,47 (m, 4H), 2,26 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 1,74 (dd, *J* = 22,0, 0,6 Hz, 6H). LC/MS (m/z): 495,2 (MH⁺), R_t = 0,84 min.

Ejemplo 1159: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(3-(2-(2-hidroxi-etoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

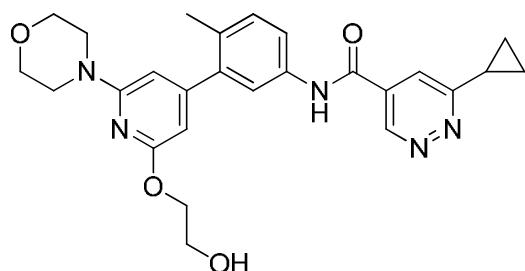
5 ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,79 (dt, $J = 5,1, 0,8$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 1,6, 0,9$ Hz, 1H), 7,95 (ddd, $J = 5,1, 1,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 6,32 - 6,24 (m, 1H), 6,13 (dd, $J = 26,2, 0,9$ Hz, 1H), 4,76 - 4,59 (m, 2H), 4,41 - 4,33 (m, 2H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 5H), 3,51 (dt, $J = 6,2, 3,9$ Hz, 5H), 2,26 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 2,03 (t, $J = 18,7$ Hz, 3H). LC/MS (m/z): 499,2 (MH $^+$), $R_t = 0,85$ min.

Ejemplo 1160: 2-(difluorometil)-N-(3-(2-(2-hidroxi-etoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

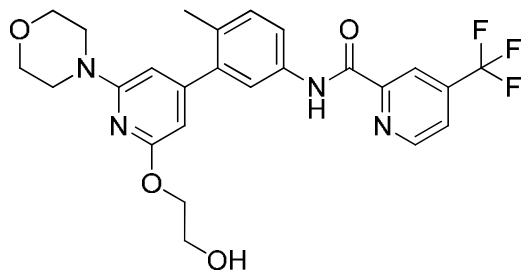
10 ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,82 (dt, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,00 (ddt, $J = 5,2, 1,8, 0,9$ Hz, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 6,81 (t, $J = 55,1$ Hz, 1H), 6,32 - 6,24 (m, 1H), 6,13 (dd, $J = 26,0, 0,9$ Hz, 1H), 4,76 - 4,59 (m, 2H), 4,41 - 4,33 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,79 (ddd, $J = 6,5, 3,7, 1,6$ Hz, 4H), 3,52 (dd, $J = 5,5, 4,0$ Hz, 4H), 2,26 (d, $J = 4,5$ Hz, 3H). LC/MS (m/z): 485,2 (MH $^+$), $R_t = 0,81$ min.

Ejemplo 1161: 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-(2-hidroxi-etoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida

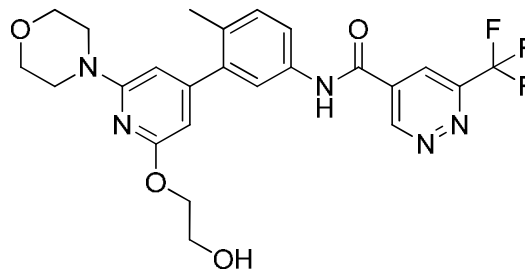
20 ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,75 (dd, $J = 5,1, 1,0$ Hz, 1H), 8,05 (dt, $J = 1,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 5,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 6,35 - 6,25 (m, 1H), 6,14 (dd, $J = 33,3, 0,9$ Hz, 1H), 4,76 - 4,59 (m, 2H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 4H), 3,56 - 3,47 (m, 4H), 2,26 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 1,80 (s, 6H). LC/MS (m/z): 502,2 (MH $^+$), $R_t = 0,83$ min.

Ejemplo 1162: 6-ciclopropil-N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida

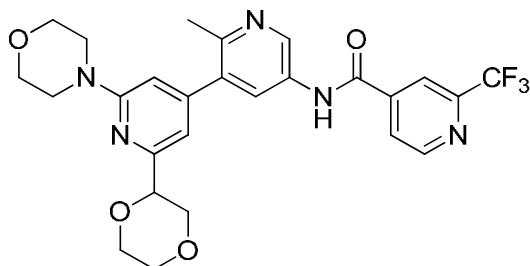
5 ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 6,25 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,76 - 4,61 (m, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 2H), 3,91 - 3,83 (m, 2H), 3,83 - 3,76 (m, 5H), 3,55 - 3,47 (m, 5H), 2,39 (tt, J = 8,2, 4,9 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,35 - 1,21 (m, 5H). LC/MS (m/z): 476,2 (MH⁺), Rt = 0,75 min.

Ejemplo 1163: N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-4-(trifluorometil)picolinamida

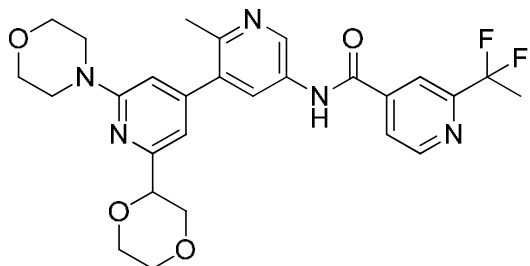
10 ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,95 (dt, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,42 (dt, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 5,1, 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 6,2, 2,4 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 8,9, 0,8 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,41 - 4,33 (m, 2H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,83 - 3,76 (m, 4H), 3,56 - 3,48 (m, 5H), 2,26 (d, J = 0,6 Hz, 3H). LC/MS (m/z): 503,2 (MH⁺), Rt = 0,96 min.

Ejemplo 1164: N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida

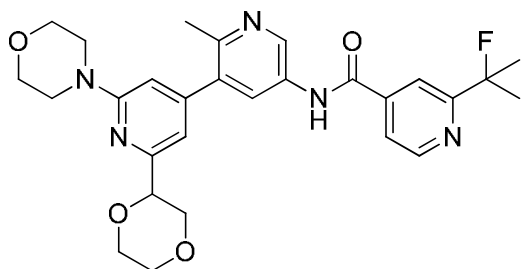
20 ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 9,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,57 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 6,27 (dd, J = 6,5, 1,0 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 24,2, 0,9 Hz, 1H), 4,76 - 4,60 (m, 2H), 4,41 - 4,33 (m, 2H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,79 (ddd, J = 6,2, 3,6, 1,2 Hz, 5H), 3,55 - 3,48 (m, 4H), 2,26 (d, J = 3,8 Hz, 3H). LC/MS (m/z): 504,2 (MH⁺), Rt = 0,83 min.

Ejemplo 1165: *N*-(2'-(1,4-dioxan-2-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

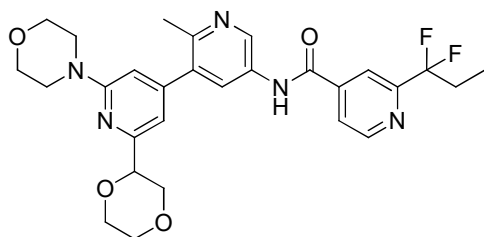
5 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) ppm 2,64 (s, 3 H) 3,47 - 3,54 (m, 1 H) 3,55 - 3,61 (m, 4 H) 3,63 - 3,71 (m, 1 H) 3,75 - 3,83 (m, 5 H) 3,85 - 3,97 (m, 2 H) 4,18 (dd, J=11,35, 2,74 Hz, 1 H) 4,62 (dd, J=9,98, 2,54 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 8,18 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,40 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,97 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,28 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 530,1 (MH⁺), Rt = 0,72 min.

Ejemplo 1166: *N*-(2'-(1,4-dioxan-2-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida

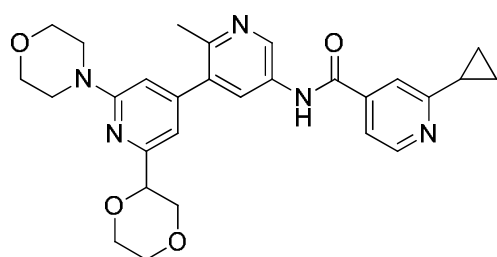
15 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) ppm 2,05 (t, J=18,78 Hz, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 3,46 - 3,54 (m, 1 H) 3,55 - 3,61 (m, 4 H) 3,63 - 3,71 (m, 1 H) 3,75 - 3,83 (m, 5 H) 3,85 - 3,96 (m, 2 H) 4,18 (dd, J=11,74, 2,74 Hz, 1 H) 4,62 (dd, J=9,78, 2,74 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 8,02 (d, J=4,70 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,40 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,86 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,29 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 526,2 (MH⁺), Rt = 0,70 min.

Ejemplo 1167: *N*-(2'-(1,4-dioxan-2-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida

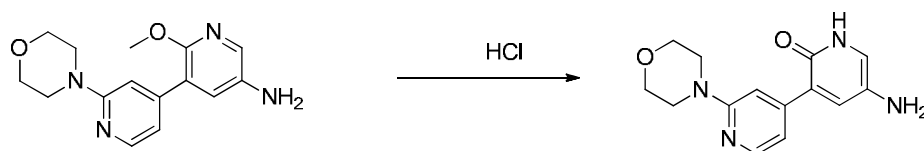
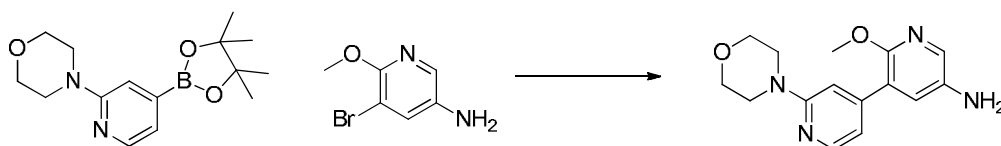
20 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) ppm 1,67 - 1,80 (m, 6 H) 2,66 (s, 3 H) 3,50 (dd, J=11,54, 9,98 Hz, 1 H) 3,55 - 3,61 (m, 4 H) 3,63 - 3,70 (m, 1 H) 3,75 - 3,83 (m, 5 H) 3,85 - 3,98 (m, 2 H) 4,18 (dd, J=11,35, 2,74 Hz, 1 H) 4,63 (dd, J=9,78, 2,74 Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,93 (s, 1 H) 7,83 (dd, J=5,09, 1,96 Hz, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,45 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,76 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,35 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 522,2 (MH⁺), Rt = 0,71 min.

Ejemplo 1168: *N*-(2'-(1,4-dioxan-2-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoropropil)isonicotinamida

5 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,01 (t, J=7,63 Hz, 3 H) 2,31 - 2,47 (m, 2 H) 2,65 (s, 3 H) 3,50 (dd, J=11,35, 10,17 Hz, 1 H) 3,55 - 3,61 (m, 4 H) 3,62 - 3,71 (m, 1 H) 3,75 - 3,84 (m, 5 H) 3,85 - 3,97 (m, 2 H) 4,18 (dd, J=11,74, 2,74 Hz, 1 H) 4,62 (dd, J=9,78, 2,74 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 8,02 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,42 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,31 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 540,2 (MH⁺), Rt = 0,76 min.

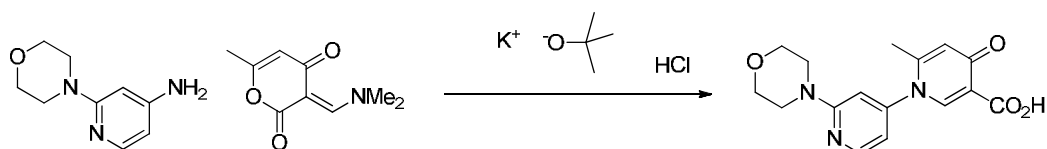
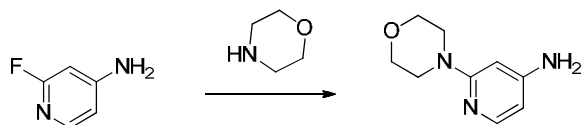
Ejemplo 1169: *N*-(2'-(1,4-dioxan-2-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-ciclopropilisonicotinamida

10 1H RMN (400 MHz, <cd3od>) δ ppm 1,10 - 1,24 (m, 4 H) 2,23 - 2,31 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 3,50 (dd, J=11,35, 10,17 Hz, 1 H) 3,54 - 3,61 (m, 4 H) 3,62 - 3,71 (m, 1 H) 3,76 - 3,84 (m, 5 H) 3,84 - 3,96 (m, 2 H) 4,18 (dd, J=11,35, 2,74 Hz, 1 H) 4,62 (dd, J=10,17, 2,74 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 7,76 (dd, J=5,09, 1,57 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,38 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,63 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 9,27 (d, J=2,35 Hz, 1 H). LC/MS (m/z): 502,2 (MH⁺), Rt = 0,58 min.

5-amino-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-2(1H)-ona

20 **Paso 1:** Una mezcla de 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)morfolina (1,0 equiv.), 5-bromo-6-metoxipiridin-3-amina (1,0 equiv.), carbonato de sodio (2 M, 8 equiv.) y PdCl₂(dppf) (0,5 equiv.) en DME (0,1 M) se calentaron hasta 110 °C durante 15 min en el microondas. Después de eliminar la porción soluble de DME y concentrar, el sólido resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y a continuación se secó con sulfato de sodio. Después de concentrar, el material bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal. Se aisló 2-metoxi-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-amina con un rendimiento del 64%. LCMS (m/z) (M+H) = 287,1, Rt = 0,46 min.

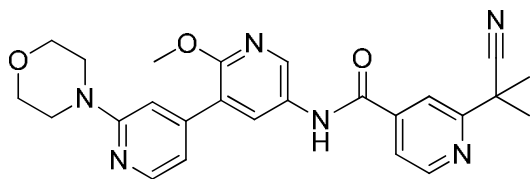
25 **Paso 2:** Se disolvió 2-metoxi-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-amina (1,0 equiv.) en una disolución de HCl 4 M en dioxano (2,0 equiv.) y se calentó hasta 110 °C durante 1,5 h en el microondas. La porción soluble en dioxano se concentró y la 5-amino-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-2(1H)-ona semibruta se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 273,0, Rt = 0,23 min.

ácido 6-metil-2'-morfolino-4-oxo-4H-[1,4'-bipiridin]-3-carboxílico

5 **Paso 1:** Se calentaron 2-fluoropiridin-4-amina (1,0 equiv.) y morfolina (1,4 equiv.) en THF (6 M) hasta 110 °C durante 17 h en un baño de aceite. La mezcla de reacción se concentró y la 2-morfolinopiridin-4-amina semibruta se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. LCMS (m/z) (M+H) = 180,2, Rt = 0,26 min.

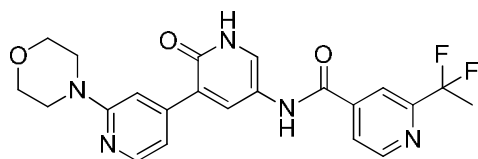
10 **Paso 2:** A una suspensión de 2-morfolinopiridin-4-amina (1,0 equiv.) y (E)-3-((dimetilamino)metileno)-6-metil-2H-piran-2,4(3H)-diona (1,0 equiv.) en isopropanol (0,1 M) en atmósfera de Ar se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 17 h en un baño de aceite. La mezcla naranja espesa resultante se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se acidificó con HCl 6 N y después se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica resultante se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar ácido 6-metil-2'-morfolino-4-oxo-4H-[1,4'-bipiridin]-3-carboxílico con un rendimiento del 58 %. LCMS (m/z) (M+H) = 316,0, Rt = 0,38 min.

15 **Ejemplo 1170:** 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(2-metoxi-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



20 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 3,53 (t, $J=4,30$ Hz, 4 H) 3,67 - 3,76 (m, 4 H) 3,90 (s, 3 H) 6,98 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 7,15 (s a., 1 H) 7,88 (dd, $J=4,89, 1,37$ Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,11 - 8,23 (m, 2 H) 8,58 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H) 8,82 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 459,3, Rt = 0,69 min.

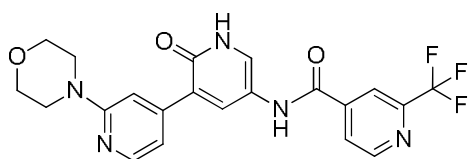
Ejemplo 1171: 2-(1,1-difluoroetil)-N-(2'-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



25 ^1H RMN (400 MHz, <dmsO>) δ ppm 1,94 - 2,12 (m, 3 H) 3,54 (d, $J=4,70$ Hz, 4 H) 3,68 - 3,79 (m, 4 H) 7,19 (d, $J=5,48$ Hz, 1 H) 7,56 (s a., 1 H) 8,00 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,04 - 8,15 (m, 3 H) 8,17 (s, 1 H) 8,88 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,54 (s, 1 H). LCMS (m/z) (M+H) = 442,2, Rt = 0,60 min.

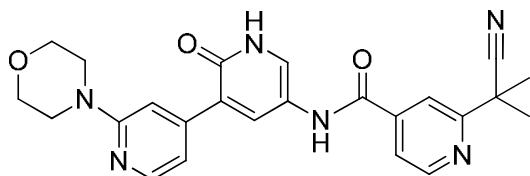
Ejemplo 1172: N-(2'-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida

30



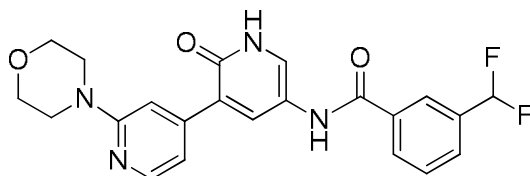
^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 3,53 (d, $J=4,30$ Hz, 4 H) 3,68 - 3,77 (m, 4 H) 7,17 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 7,52 (s a., 1 H) 8,00 - 8,14 (m, 3 H) 8,17 (d, $J=4,70$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 9,00 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,59 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 446,2, R_t = 0,61 min.

5 **Ejemplo 1173:** 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2'-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida



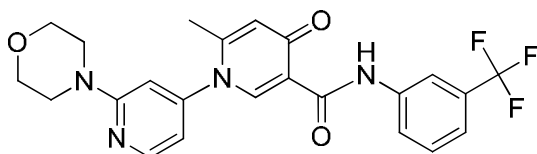
10 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 1,75 (s, 6 H) 3,60 (m, 4 H) 3,69 - 3,79 (m, 4 H) 7,05 - 7,21 (m, 1 H) 7,50 (s a., 1 H) 7,84 (dd, $J=5,09$, 1,57 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,03 (s a., 1 H) 8,06 - 8,15 (m, 2 H) 8,81 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 445,2, R_t = 0,59 min.

Ejemplo 1174: 3-(difluorometil)-*N*-(2'-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida



15 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 3,53 (d, $J=4,70$ Hz, 4 H) 3,65 - 3,83 (m, 4 H) 6,91 - 7,37 (m, 2 H) 7,54 (s a., 1 H) 7,63 - 7,73 (m, 1 H) 7,79 (d, $J=7,43$ Hz, 1 H) 7,98 - 8,24 (m, 5 H) 10,28 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 427,1, R_t = 0,54 min.

Ejemplo 1175: 6-metil-2'-morfolino-4-oxo-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)-4H-[1,4'-bipiridin]-3-carboxamida



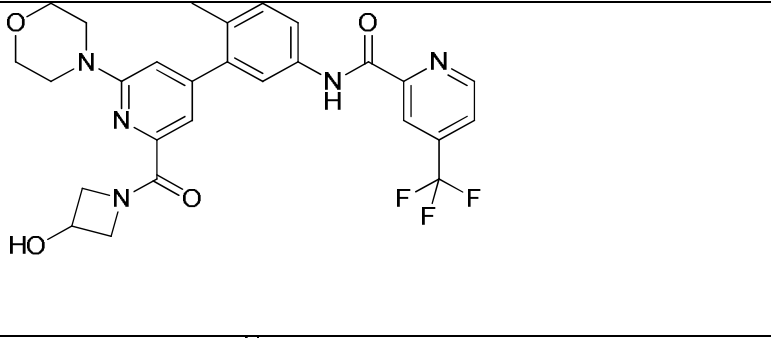
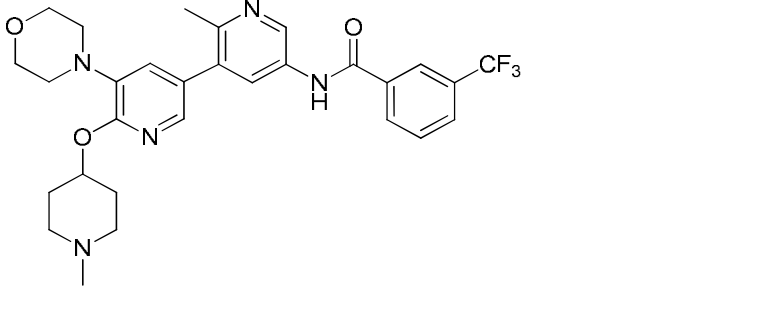
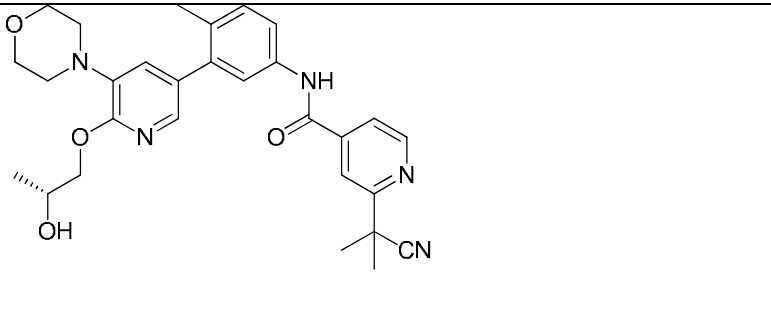
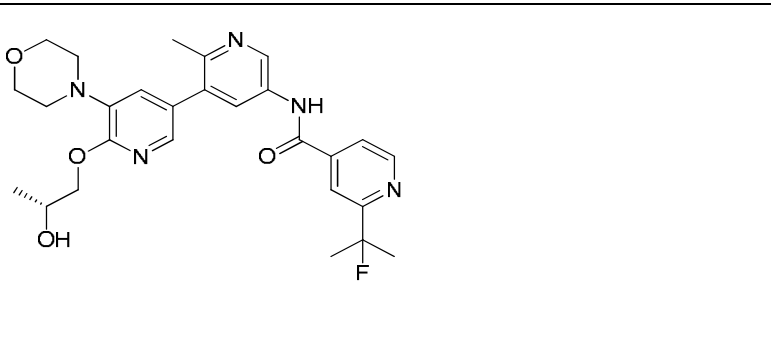
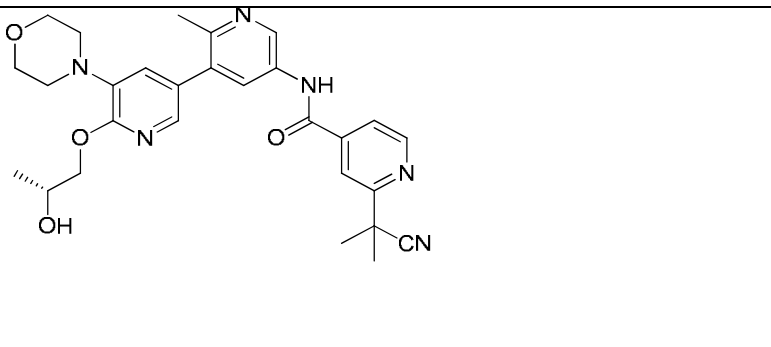
20 ^1H RMN (400 MHz, <dmso>) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 3,51 - 3,54 (m, 4 H) 3,65 - 3,73 (m, 4 H) 6,66 (s, 1 H) 6,85 - 6,93 (m, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,44 (d, $J=7,83$ Hz, 1 H) 7,58 (t, $J=8,02$ Hz, 1 H) 7,78 (d, $J=8,22$ Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,31 (d, $J=5,09$ Hz, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 12,92 (s, 1 H). LCMS (m/z) ($M+H$) = 459,0, R_t = 0,80 min.

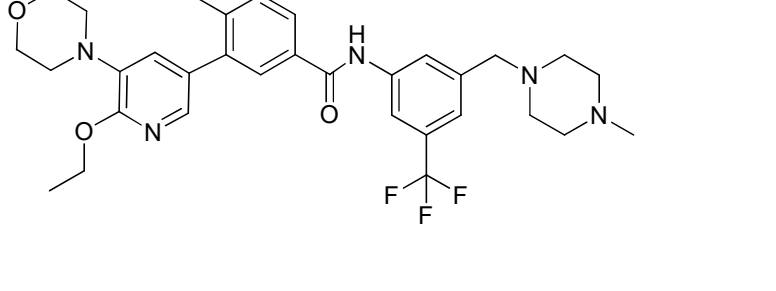
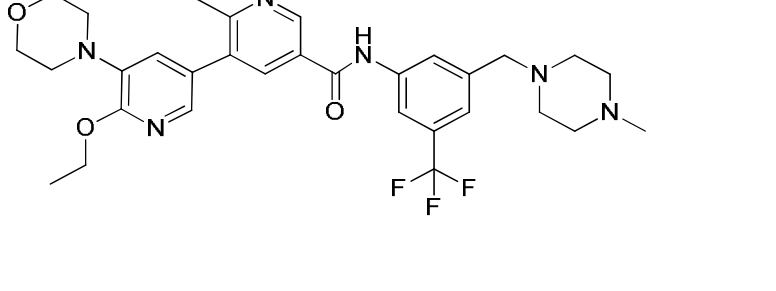
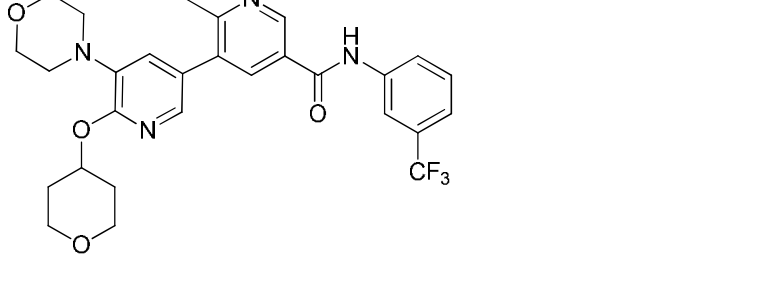
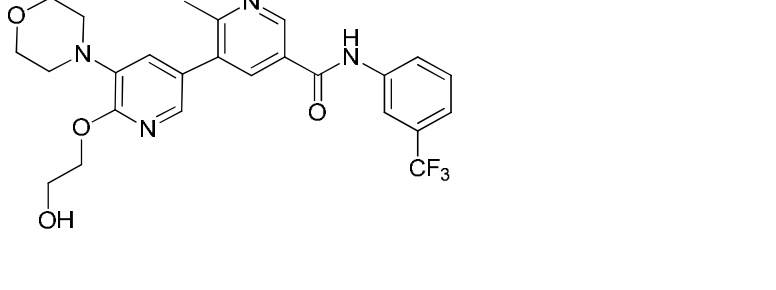
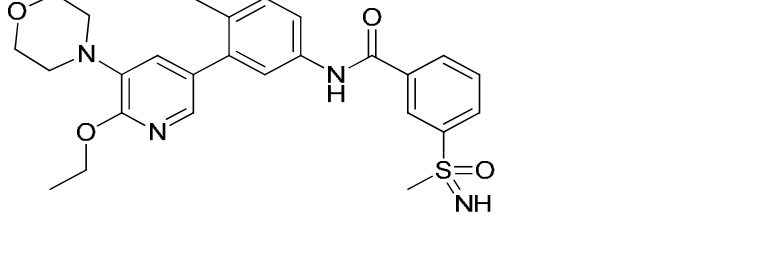
25 Los siguientes compuestos adicionales se han preparado mediante los métodos descritos en la presente.

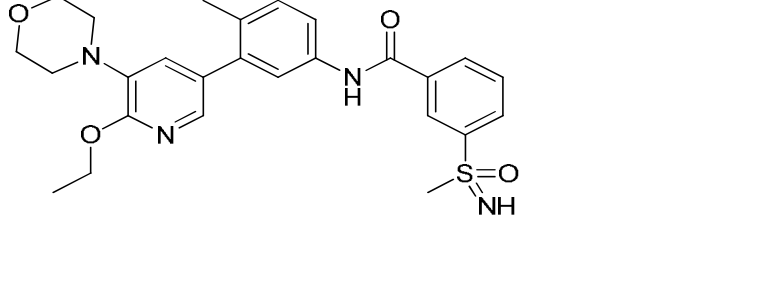
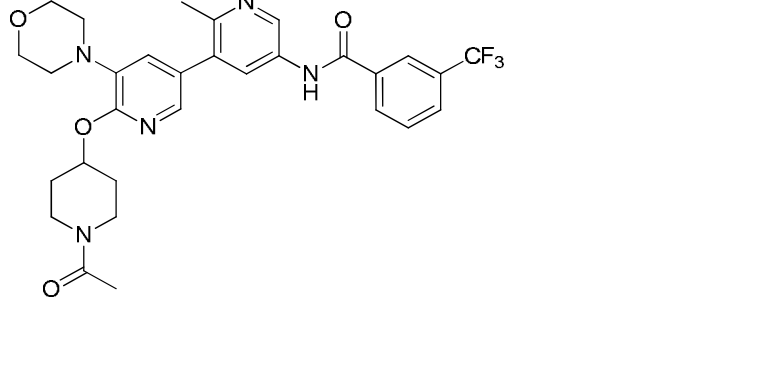
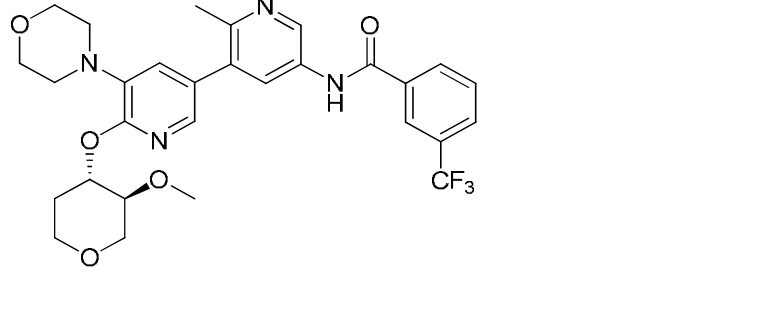
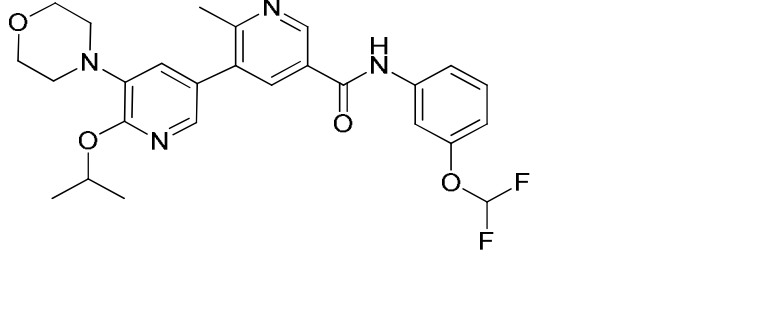
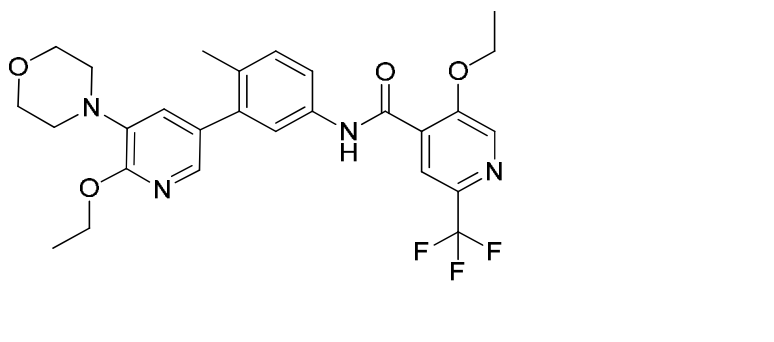
Tabla A.

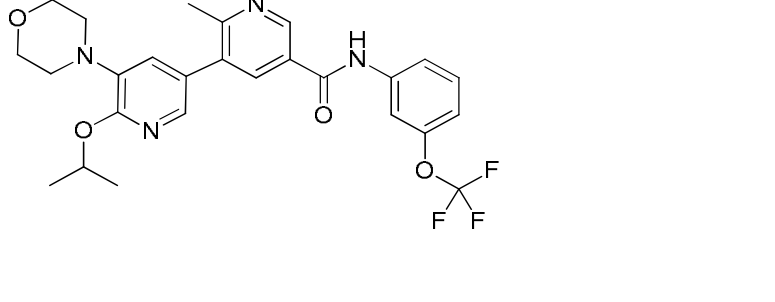
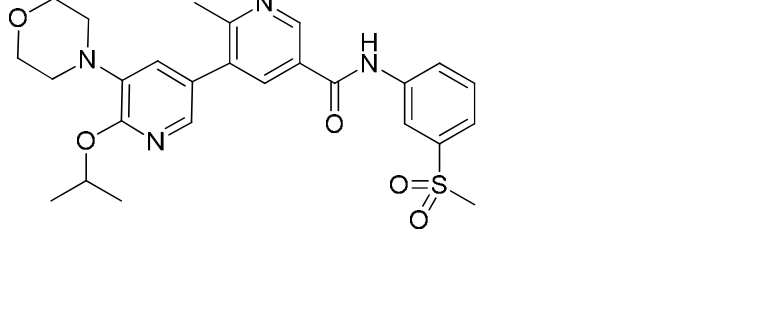
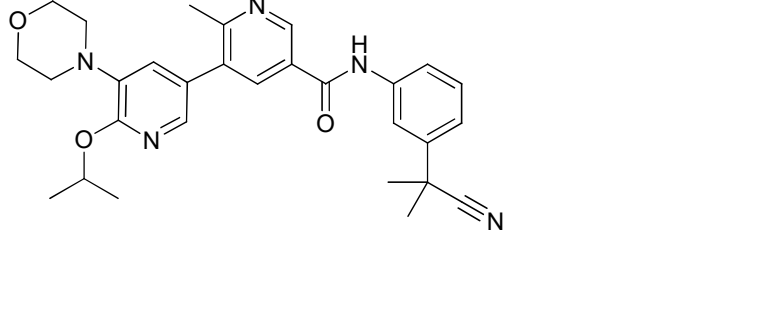
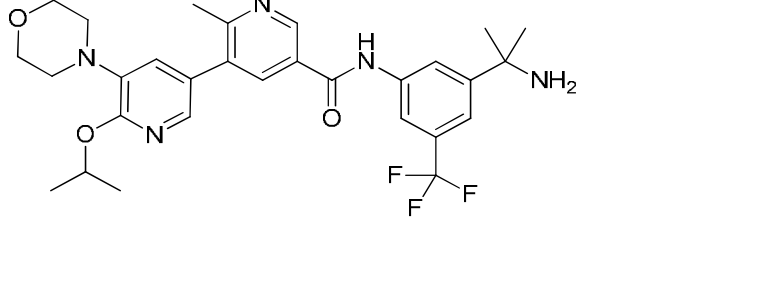
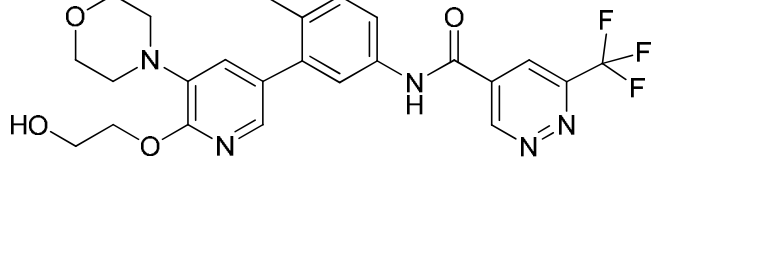
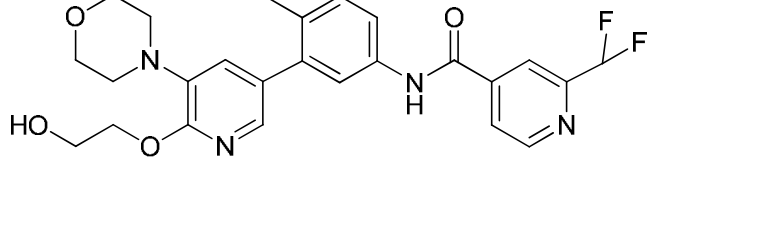
1176	
------	--

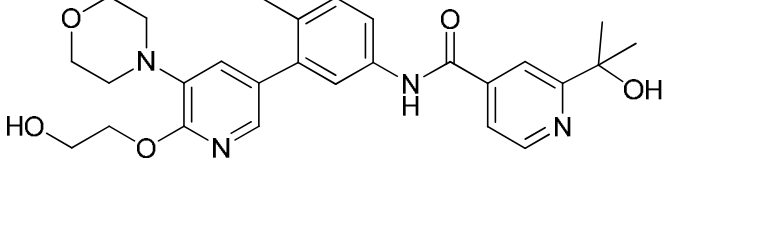
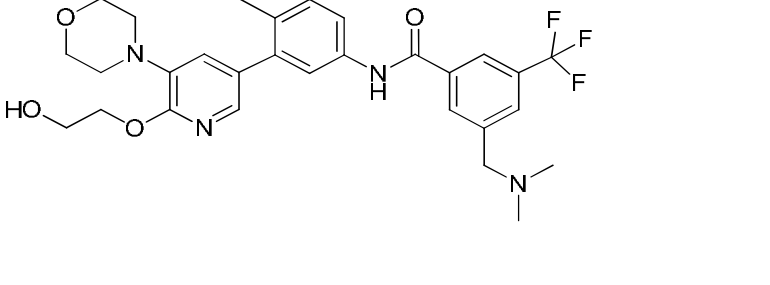
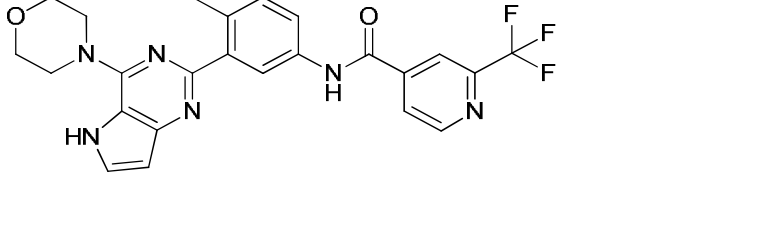
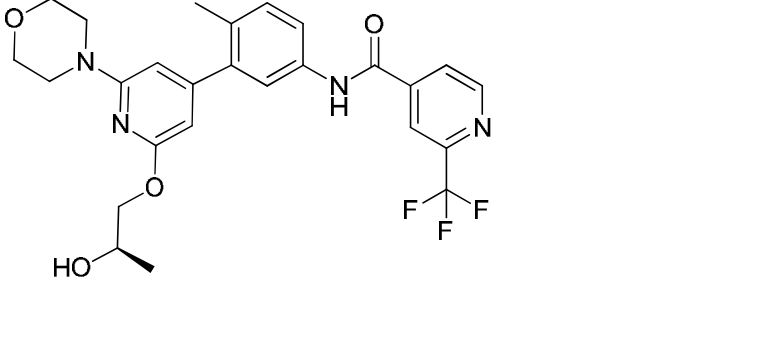
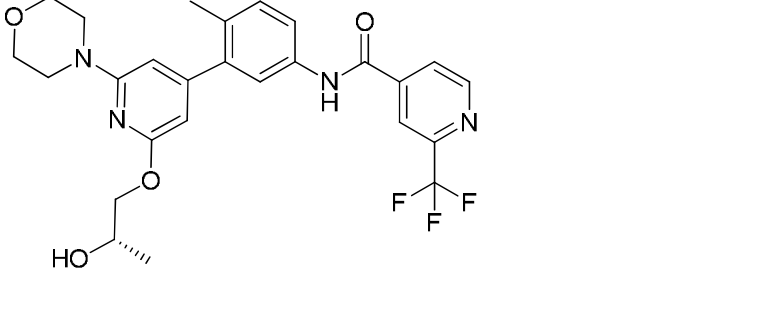
1177	<chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=NC=C2N3CCOCC3)C(=O)Nc4cccnc4C(F)(F)F</chem>
1178	<chem>CCOC1=CC=NC=C1N2CCOCC2C(=O)Nc3ccc(C(C)(C)C#N)nc3</chem>
1179	<chem>CCOC1=CC=NC=C1N2CCOCC2C(=O)Nc3ccc(S(=O)(=O)C)nc3</chem>
1180	<chem>CCOC1=CC=NC=C1N2CCOCC2C(=O)Nc3ccc(C(C)(C)C#N)nc3</chem>
1181	<chem>COc1ccc(C(=O)N2CCOCC2)c(C3=CC=NC=C3)C1=CC=CC=C1C(F)(F)F</chem>

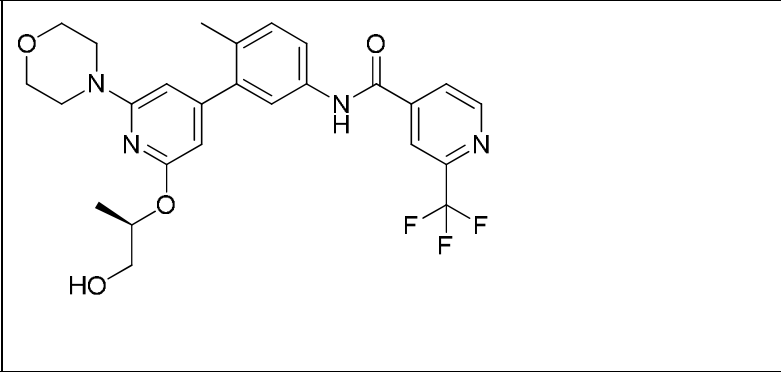
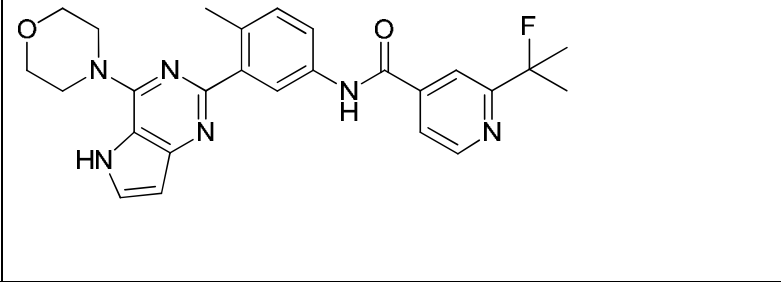
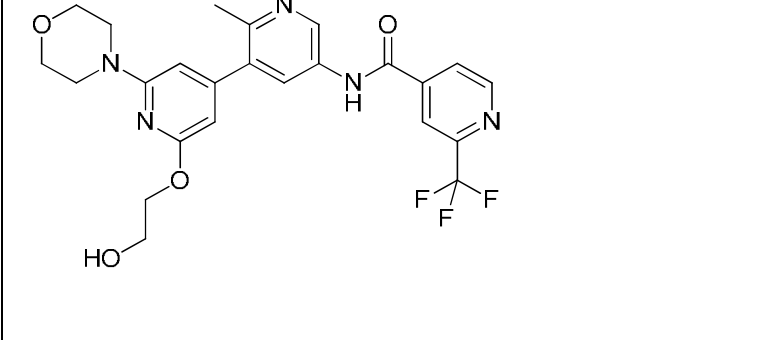
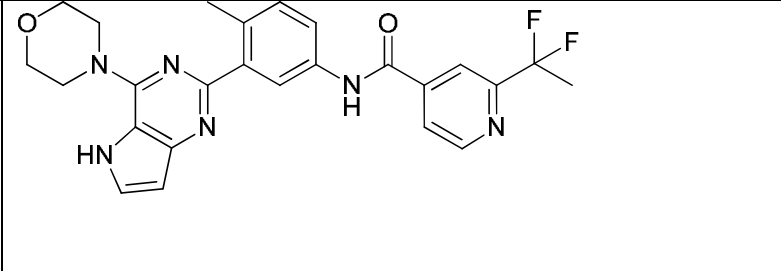
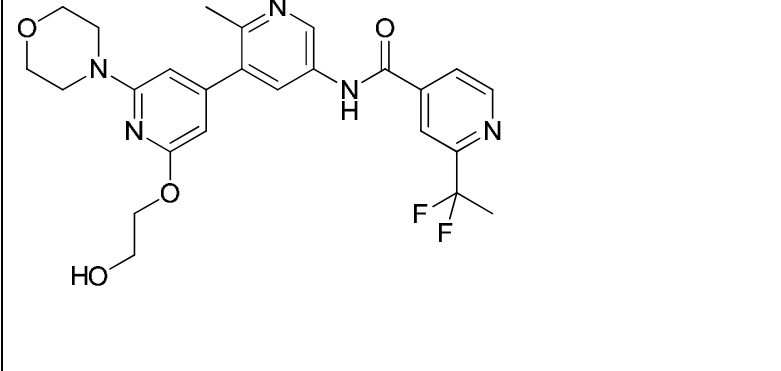
1182	 <chem>COCN1CCO1c2cc(C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cn3)cn2COC4CCO4</chem>
1183	 <chem>COCN1CCO1c2cc(C(=O)Nc3ccc(C(F)(F)F)cn3)cn2OC4CCN(C)CC4</chem>
1184	 <chem>COCN1CCO1c2cc(C(=O)Nc3ccc(C(C)(C)C)cn3)cn2OC[C@H](O)C</chem>
1185	 <chem>COCN1CCO1c2cc(C(=O)Nc3ccc(C(C)(C)C)cn3)cn2OC[C@H](O)C</chem>
1186	 <chem>COCN1CCO1c2cc(C(=O)Nc3ccc(C(C)(C)C)cn3)cn2OC[C@H](O)C</chem>

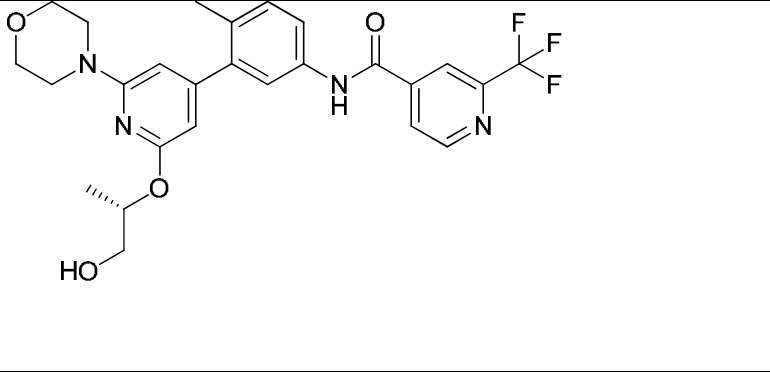
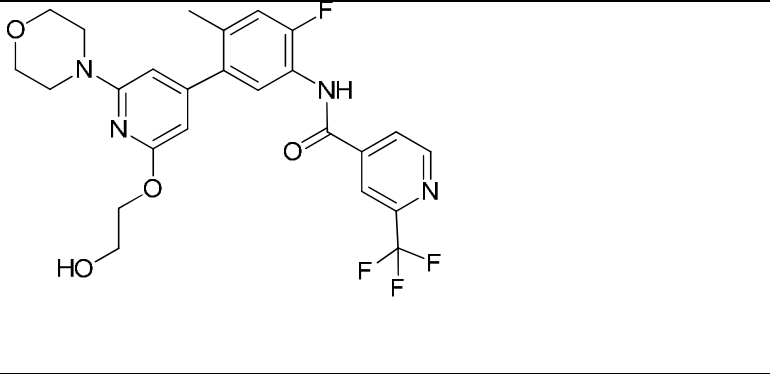
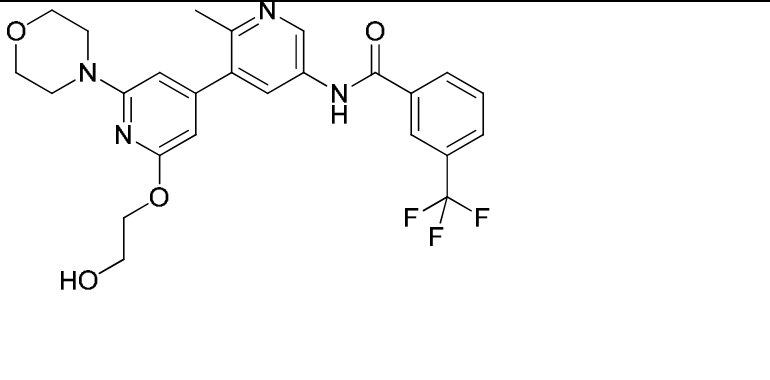
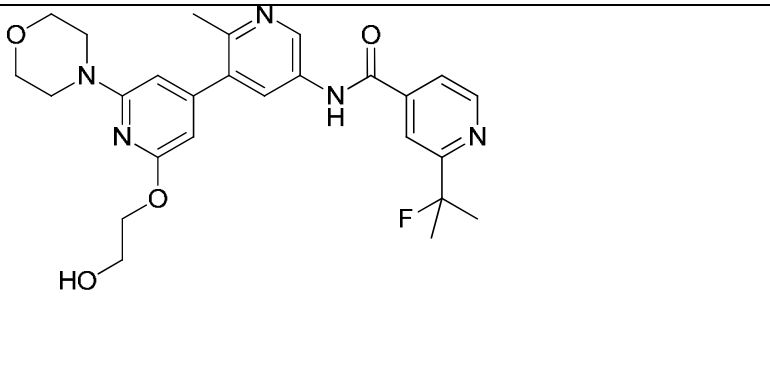
1187	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2CCOCC2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4CN5CCN(C)CC5</chem>
1188	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2CCOCC2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4CN5CCN(C)CC5</chem>
1189	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2CCOCC2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>
1190	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2CCOCC2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)Nc4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>
1191	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2CCOCC2)C3=CC=C(C=C3)C(=O)Nc4ccc(S(=O)(=O)N)cc4</chem>

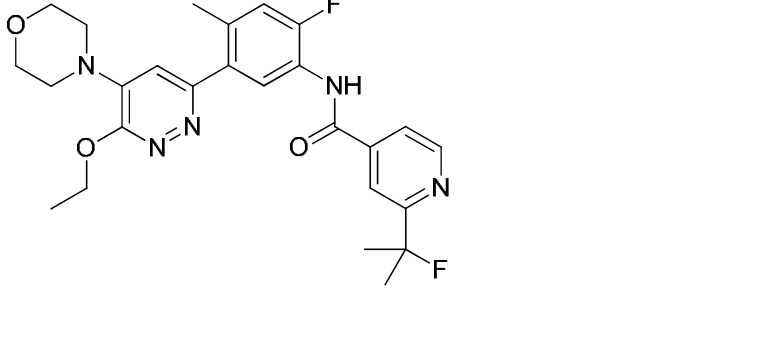
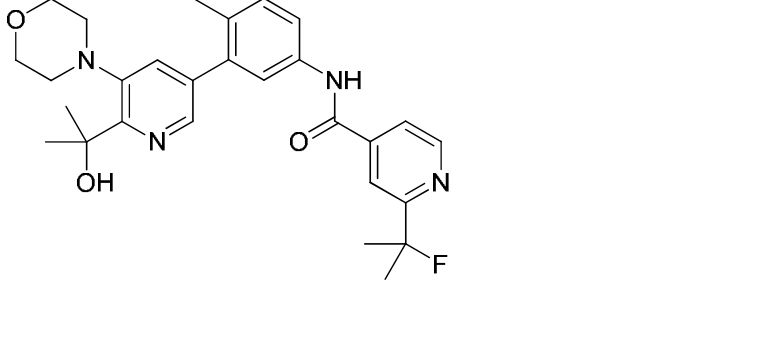
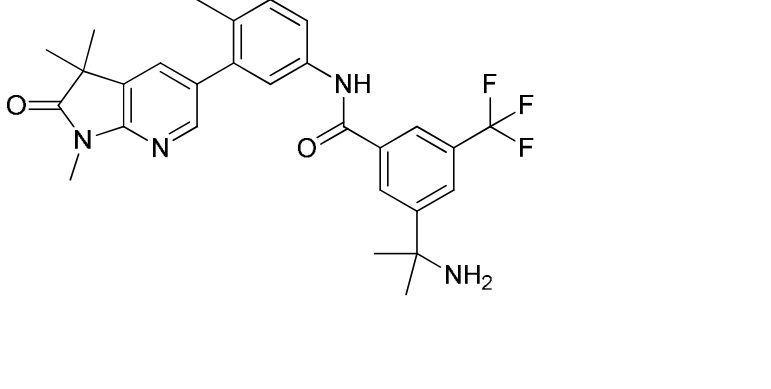
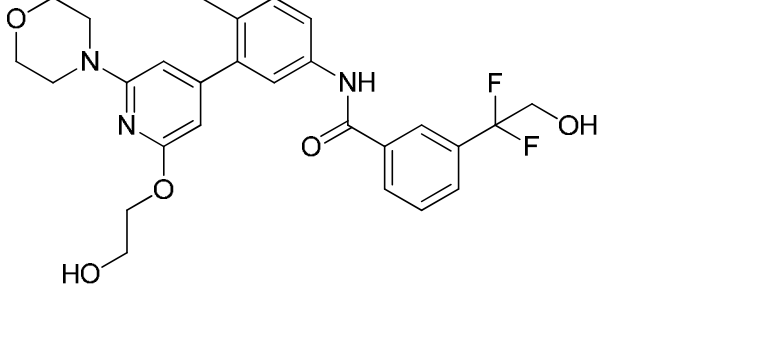
1192	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N)N2CCOCC2C3=CC=C(C=C3)NC(=O)C4=CC=C(C=C4)S(=O)(=O)N</chem>
1193	 <chem>CC(=O)N1CCNCC1OC2=CC=C(C=C2N)N3=CC=C(C=C3)NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>
1194	 <chem>CO[C@H]1OCCO[C@@H]1OC2=CC=C(C=C2N)N3=CC=C(C=C3)NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F</chem>
1195	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1N)N2CCOCC2C3=CC=C(C=C3)NC(=O)Nc4ccc(OC(F)F)cc4</chem>
1196	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N)N2CCOCC2C3=CC=C(C=C3)NC(=O)C4=CC=C(C=C4)N5=CC=C(C=C5)OC</chem>

1197	 <chem>CC(C)OC1=NC=C(C2=CC=C(C=C2)NC(=O)Nc3ccc(OC(F)(F)F)cc3)C=C1N4CCOCC4</chem>
1198	 <chem>CC(C)OC1=NC=C(C2=CC=C(C=C2)NC(=O)Nc3ccc(S(=O)(=O)C)cc3)C=C1N4CCOCC4</chem>
1199	 <chem>CC(C)OC1=NC=C(C2=CC=C(C=C2)NC(=O)Nc3ccc(C(C)(C)C#N)cc3)C=C1N4CCOCC4</chem>
1200	 <chem>CC(C)OC1=NC=C(C2=CC=C(C=C2)NC(=O)Nc3ccc(C(C)(C)N)cc3C(F)(F)F)C=C1N4CCOCC4</chem>
1201	 <chem>CCOC1=NC=C(C2=CC=C(C=C2)NC(=O)Nc3ccc(C)cc3)C=C1N4CCOCC4OCCO</chem>
1202	 <chem>CCOC1=NC=C(C2=CC=C(C=C2)NC(=O)Nc3ccc(C)cc3)C=C1N4CCOCC4OCCO</chem>

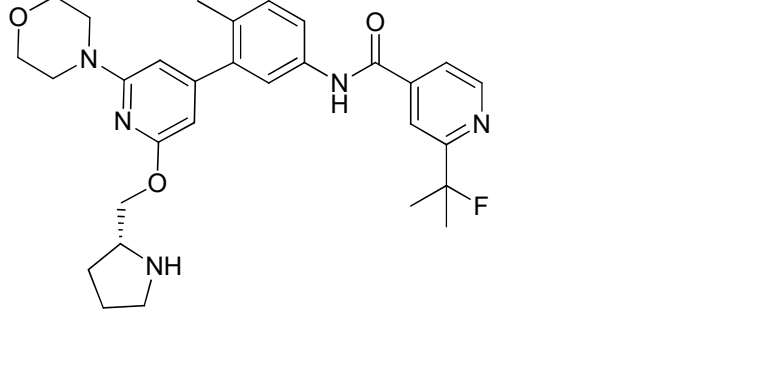
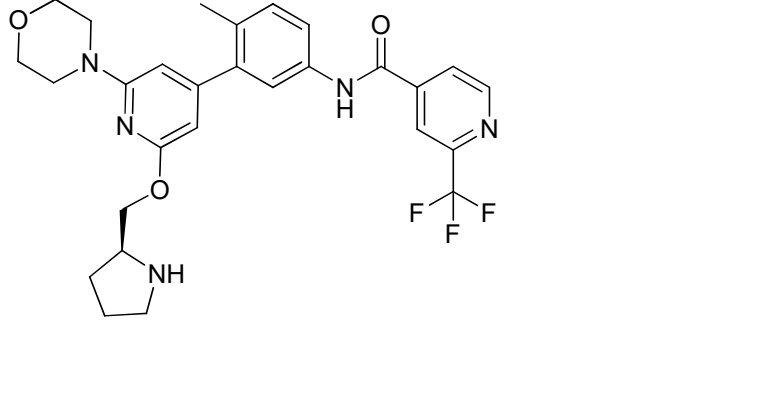
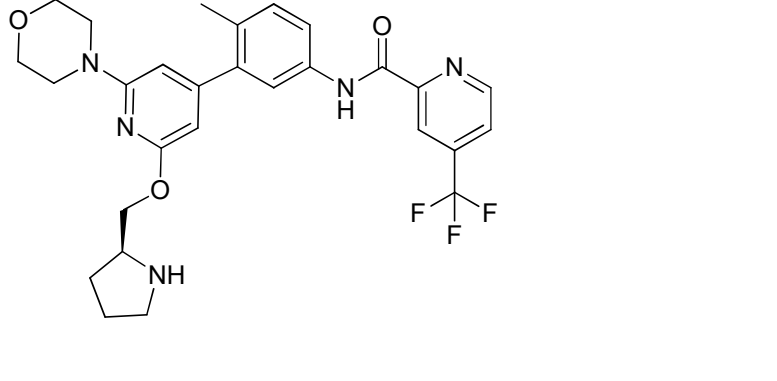
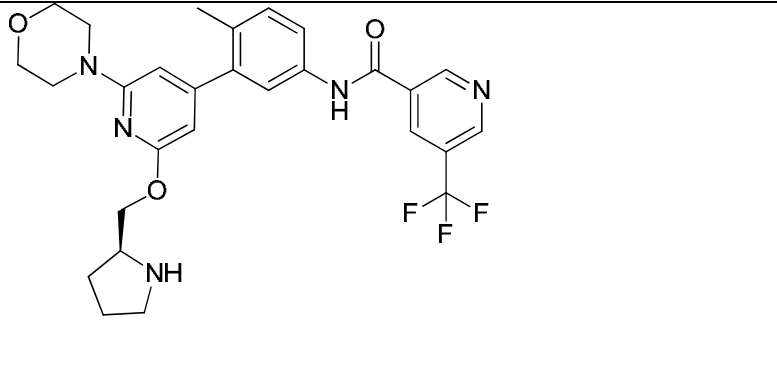
1203	 <chem>CC(C)(O)c1ccncc1C(=O)Nc2ccc(cc2-c3ccncc3N(CCO)O)N4CCOCC4</chem>
1204	 <chem>CN(C)Cc1cc(C(F)(F)F)c(C(=O)Nc2ccc(cc2-c3ccncc3N(CCO)O)n1</chem>
1205	 <chem>C1=CN2C(=N1)c3cc(C(=O)Nc4ccc(cc4-c5ccncc5N(CCO)O)n2C(F)(F)F)N3</chem>
1206	 <chem>CC(O)COc1ccncc1C(=O)Nc2ccc(cc2-c3ccncc3N(CCO)O)C(F)(F)F</chem>
1207	 <chem>CC(O)COc1ccncc1C(=O)Nc2ccc(cc2-c3ccncc3N(CCO)O)C(F)(F)F</chem>

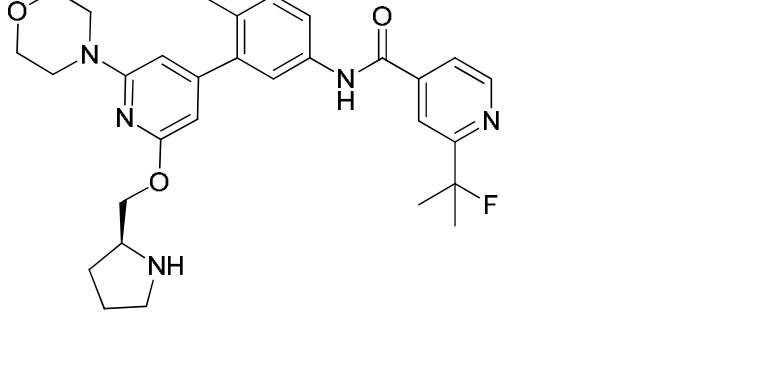
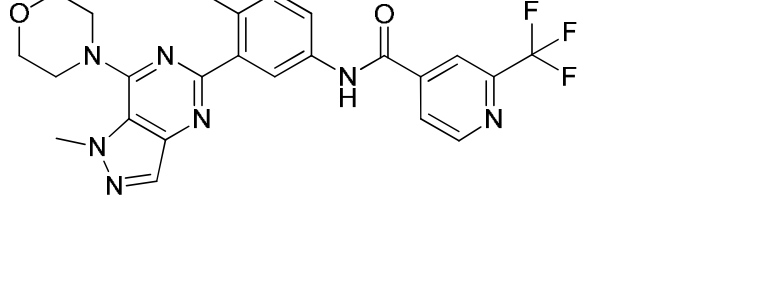
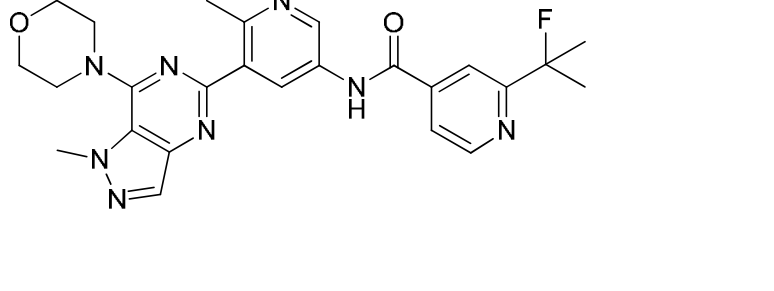
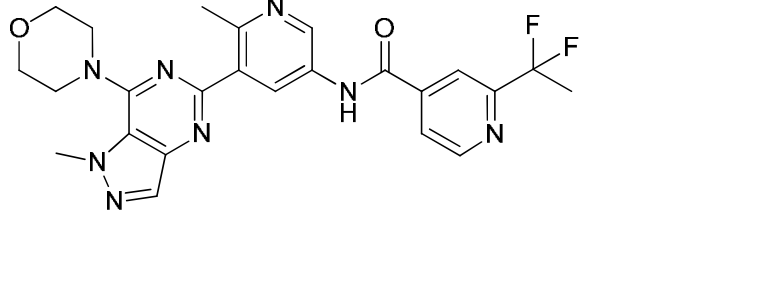
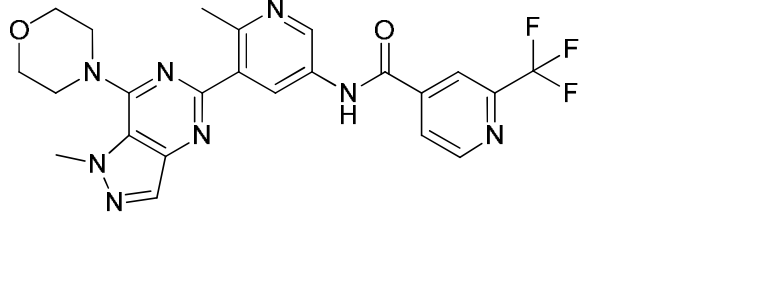
1208	 <chem>CC1=CC=C(NC(=O)C2=CC=CC=C2C(F)(F)F)C=C1C3=CC=CC=C3N(C4CCOCC4)N5CCOCC5</chem>
1209	 <chem>CC1=CC=C(NC(=O)C2=CC=CC=C2C(F)(F)F)C=C1C3=CC=CC=C3N(C4CCOCC4)N5CCOCC5</chem>
1210	 <chem>CC1=CC=C(NC(=O)C2=CC=CC=C2C(F)(F)F)C=C1C3=CC=CC=C3N(C4CCOCC4)N5CCOCC5</chem>
1211	 <chem>CC1=CC=C(NC(=O)C2=CC=CC=C2C(F)(F)F)C=C1C3=CC=CC=C3N(C4CCOCC4)N5CCOCC5</chem>
1212	 <chem>CC1=CC=C(NC(=O)C2=CC=CC=C2C(F)(F)F)C=C1C3=CC=CC=C3N(C4CCOCC4)N5CCOCC5</chem>

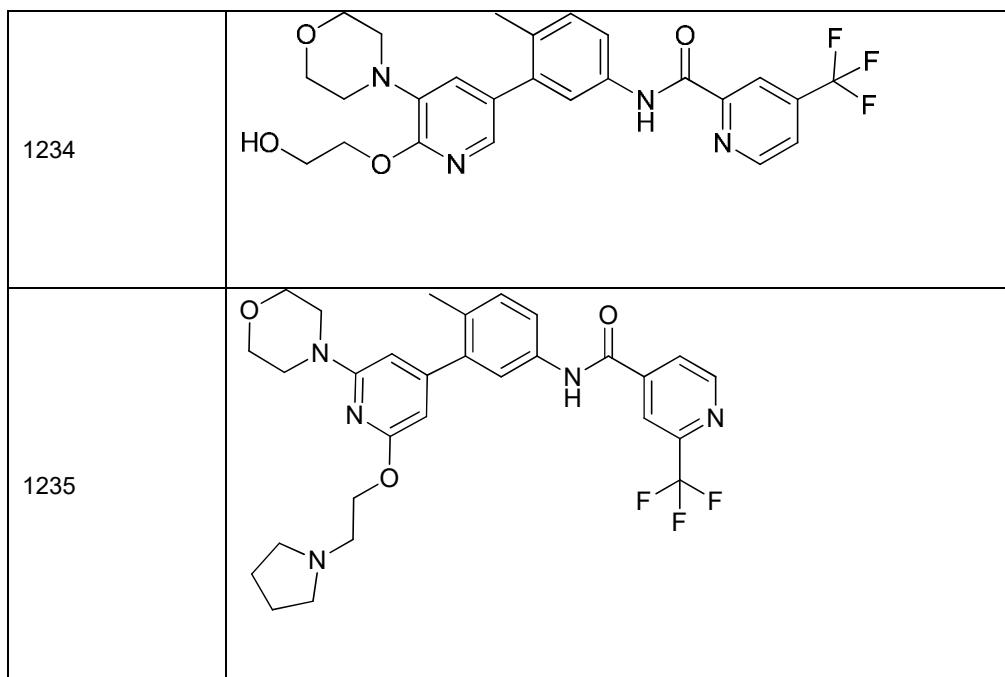
1213	 <chem>COCN1CCOCC1Oc2cc(C3=CC=C(NC(=O)C4=CC=CN(C4)C(F)(F)F)N3)nc5ccccc5</chem>
1214	 <chem>COCN1CCOCC1Oc2cc(C)cc(C3=CC=C(NC(=O)C4=CC=CN(C4)C(F)(F)F)N3)c2</chem>
1215	 <chem>COCN1CCOCC1Oc2cc(C)nc(C3=CC=C(NC(=O)C4=CC=C(C=C4)C(F)(F)F)N3)c2</chem>
1216	 <chem>COCN1CCOCC1Oc2cc(C)nc(C3=CC=C(NC(=O)C4=CC=CN(C4)C(F)C)N3)c2</chem>

<p>1217</p>	
<p>1218</p>	
<p>1219</p>	
<p>1220</p>	

1221	
1222	
1223	
1224	

1225	
1226	
1227	
1228	

1229	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(=O)Nc2cc(C)c(N3CCOCC3)c2COC4CCCC4N</chem>
1230	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(=O)Nc2cc(C)nc2C3=CN(C)C=N3COC4CCCC4N</chem>
1231	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(=O)Nc2cc(C)nc2C3=CN(C)C=N3COC4CCCC4N</chem>
1232	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(=O)Nc2cc(C)nc2C3=CN(C)C=N3COC4CCCC4N</chem>
1233	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N)C(=O)Nc2cc(C)nc2C3=CN(C)C=N3COC4CCCC4N</chem>



La actividad de un compuesto de acuerdo con la presente invención se puede evaluar mediante métodos *in vitro* e *in vivo* muy conocidos. Los datos de inhibición de Raf proporcionados en la presente se obtuvieron utilizando los siguientes procedimientos.

5

Ejemplo 1236. Determinación de la actividad de Raf *in vitro*

Las enzimas RAF y el sustrato proteínico MEK1 catalíticamente inactivo se prepararon todos ellos en el propio laboratorio utilizando métodos convencionales. Se subclonó ADNc de CRAF como una proteína completa, con las mutaciones activantes Y340E e Y341E, en un vector de expresión baculovírico para la expresión en células de insecto Sf9. Se subclonó ADNc de h14-3-3 zeta en un vector de expresión baculovírico para la expresión en células de insecto SF9. Se lisaron células Sf9 que coexpresaban ambas proteínas y se sometieron a cromatografía con níquel inmovilizado y se eluyeron con imidazol. Se utilizó una segunda columna (columna de unión a StrepII) y se eluyó con destiobiotina. Se eliminaron los marcadores proteínicos utilizando enzima Prescission y la proteína se purificó adicionalmente utilizando un paso de flujo transversal para eliminar los marcadores.

15

C-Raf TR se refiere a una proteína C-Raf truncada, una mutante con la delección Δ 1-324.

C-Raf FL se refiere a la proteína C-Raf completa («full-length»).

20

Se utiliza MEK1 completa con una mutación de sitio de unión a ATP K97R inactivante como sustrato de RAF. El ADNc de MEK1 se subclonó con un marcador (his)₆ aminoterminal en un vector para la expresión en *E. Coli*. El sustrato MEK1 se purificó a partir de lisado de *E. Coli* mediante cromatografía de afinidad por níquel seguida de intercambio aniónico. El preparado de MEK1 final se biotiniló (Pierce EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin) y se concentró.

25

Materiales de ensayo

Tampón de ensayo: Tris 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 15 mM, 0,01% de albúmina sérica bovina (BSA, por sus siglas en inglés), ditioneitol (DTT) 1 mM

30

Tampón de parada: ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 60 mM, 0,01% de Tween® 20

b-Raf(V600E), activa

Mek biotinilada, sin actividad de cinasa

kit de detección Alpha Screen (disponible en PerkinElmer™, #6760617R)

Anti fosfo-MEK1/2 (disponible en Cell Signaling Technology, Inc. #9121)

35

placas de ensayo de volumen bajo de 384 pocillos (placas blancas Greiner®)

Condiciones de ensayo

b-Raf(V600E) aproximadamente 4 pM

40

c-Raf aproximadamente 4 nM

Mek biotinilada, sin actividad de cinasa aproximadamente 10 nM
 ATP 10 μ M para BRAF(V600E) y 1 μ M para CRAF
 Tiempo de preincubación con los compuestos de 60 minutos a temperatura ambiente
 Tiempo de reacción de 1 o 3 horas a temperatura ambiente

5

Protocolo de ensayo

10

Se combinaron Raf y Mek biotinilada, sin actividad de cinasa, en concentraciones finales 2X en tampón de ensayo (Tris 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 15 mM, 0,01% de BSA y DTT 1 mM) y se dispensaron 5 ml por pocillo en placas de ensayo (placas blancas de ensayo Greiner de 384 pocillos #781207) que contenían 0,25 ml de 40X de un compuesto de prueba inhibidor de cinasa Raf diluido en 100% de DMSO. La placa se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente.

15

20

La reacción de la actividad de cinasa Raf se inició mediante la adición de 5 mL por pocillo de 2X ATP diluido en tampón de ensayo. Después de 3 horas (b-Raf(V600E)) o 1 hora (c-Raf). Las reacciones se detuvieron y el producto fosforilado se midió utilizando un anticuerpo de conejo anti-p-MEK (Cell Signaling, #9121) y el kit de detección de IgG Alpha Screen (Proteína A) (PerkinElmer #6760617R), mediante la adición de 10 mL al pocillo de una mezcla del anticuerpo (dilución 1:2000) y perlas de detección (dilución 1:2000 de ambas perlas) en tampón de parada/perlas (EDTA 25 mM, Tris 50 mM, pH 7,5, 0,01% de Tween20). Las adiciones se llevaron a cabo en condiciones de oscuridad para proteger las perlas de detección frente a la luz. Se colocó una tapa encima de la placa y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación se leyó la luminiscencia en un instrumento Envision de PerkinElmer. La concentración de cada compuesto para la inhibición del 50% (CI₅₀) se calculó mediante regresión no lineal utilizando un programa informático de análisis de datos XL Fit.

25

Utilizando los ensayos descritos anteriormente, los compuestos de la invención presentan una eficacia inhibitoria como la presentada en la Tabla 1.

Tabla 1. Estructuras y datos de inhibición de Raf de compuestos seleccionados: la numeración corresponde a los Ejemplos anteriores, la mayoría de las estructuras se encuentran en los Ejemplos. Las CI₅₀ son micromolares.

Ej. N.º	Estructura	CI ₅₀ para B-Raf	CI ₅₀ para C-Raf FL	CI ₅₀ para C-Raf TR
1	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-		0,000145	0,000144
2	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-		0,001416	0,002953
3	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-		0,000148	
4	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-		0,000431	
5	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002996	0,000713	
6	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-			0,000408
7	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003146	0,001183	0,001114
8	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000837	0,000389	0,000514
9	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001587	0,000949	0,000899
10	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00033	0,000103	0,000118
11	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001481	0,000542	0,00058
12	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00182	0,000353	
13	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002168	0,000474	0,000533
14	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002007	0,000616	0,000803
15	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002224	0,00065	

ES 2 779 673 T3

Ej. N.º	Estructura	CI50 para B-Raf	CI50 para C-Raf FL	CI50 para C-Raf TR
16	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001521	0,000299	
17	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00305	0,000785	
18	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000456	0,000137	
19	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001851	0,000562	
20	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001967	0,000516	
21	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003433	0,000905	
22	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000652	0,000202	
23	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002416	0,00086	
24	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001356	0,000328	
25	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001197	0,000352	
26	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002177	0,000514	
27	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00086	0,00011	
28	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000585	0,000214	
29	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001306	0,000421	
30	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00083	0,000322	
31	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000737	0,00021	
32	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001695	0,00051	
33	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000455	0,000134	
34	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001853	0,000304	
35	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003454	0,000634	
36	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001277	0,000456	
37	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000773	0,000198	
38	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001429	0,000344	
39	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000816	0,000322	
40	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000601	0,000132	
42	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000422	0,00009	0,000137
43	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001648	0,000388	0,000376
44	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002875	0,000637	0,000714

ES 2 779 673 T3

Ej. N.º	Estructura	CI50 para B-Raf	CI50 para C-Raf FL	CI50 para C-Raf TR
45	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,005678	0,001392	0,001018
46	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002118	0,000433	
47	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002454	0,000356	
48	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00143	0,000347	
49	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001495	0,000376	
50	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001131	0,00025	
51	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003162	0,000661	
52	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000884	0,000282	
53	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002499	0,000651	
54	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00314	0,000625	
55	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-			
56	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001001	0,000191	
57	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000994	0,000179	
58	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,008715	0,00103	
59	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002655	0,000432	
60	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,006966	0,001007	
61	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002273	0,000314	
62	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00108	0,000161	
63	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002553	0,000436	0,000508
64	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-			0,000847
65	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001142	0,000187	
66	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003002	0,000711	
67	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,458152	0,077922	
68	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00064	0,000124	
69	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002054	0,000396	
70	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,157	0,024002	
71	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,599193	0,083265	
72	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,639127	0,078004	

ES 2 779 673 T3

Ej. N.º	Estructura	CI50 para B-Raf	CI50 para C-Raf FL	CI50 para C-Raf TR
73	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001499	0,00025	
74	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-			
75	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000385	0,000056	
76	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003222	0,000765	
77	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000632	0,00013	
78	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00149	0,000199	
79	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,101957	0,028001	
80	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,030653	0,010123	
81	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,014017	0,001449	
82	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,014469	0,001768	
83	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002533	0,00029	
84	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002927	0,001218	
85	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,010918	0,001343	
86	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00843	0,001099	
87	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,012091	0,001495	
88	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,037439	0,003837	
89	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	>25	7,685426	
90	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	>25	>25	
91	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	18,594788	1,925371	
92	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-			
93	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000802	0,000117	
94	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,005788	0,000489	
95	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,013459	0,001829	
96	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001241	0,000182	
97	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,009087	0,000998	
98	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,025693	0,001993	
99	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00117	0,00016	
100	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,004089	0,000522	

ES 2 779 673 T3

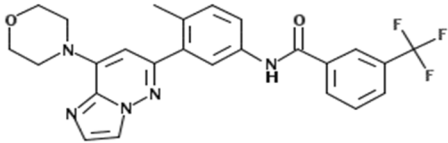
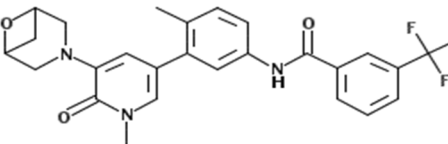
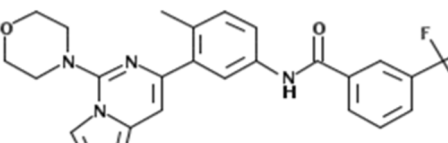
Ej. N.º	Estructura	CI50 para B-Raf	CI50 para C-Raf FL	CI50 para C-Raf TR
101	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002183	0,000253	
102	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,028046	0,003089	
103	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,018432	0,001947	
104	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,038535	0,005505	
106	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001708	0,000359	
107	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001688	0,000363	
108	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,006113	0,000778	
109	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,005035	0,000719	
110	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002185	0,000332	
111	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-			0,000403
112	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002384	0,0005	
113	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001137	0,000465	
114	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001626	0,000285	
115	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,012797	0,000872	
116	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,010923	0,000735	
117	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002035	0,000265	
118	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001003	0,000156	0,000308
119	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-			0,00027
120	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001214	0,000187	
121	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,004451	0,000599	
122	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003877	0,000606	
123	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,023164	0,004813	
124	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,082672	0,017977	
125	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,022327	0,006383	
126	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00107	0,000299	
127	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001667	0,00031	
128	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003782	0,000873	
129	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,013441	0,002331	

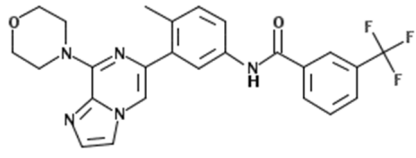
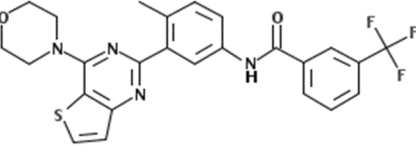
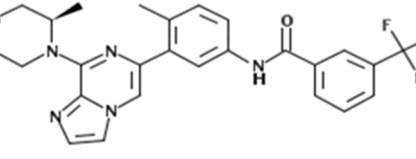
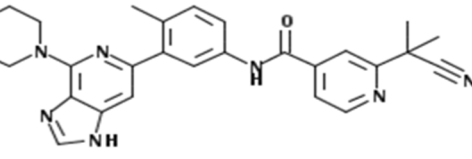
ES 2 779 673 T3

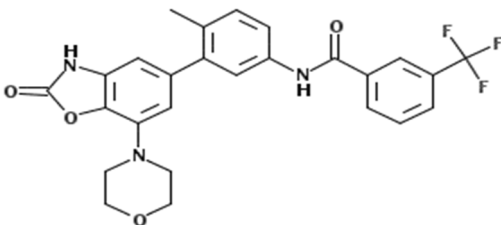
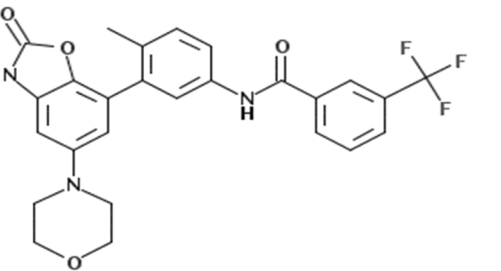
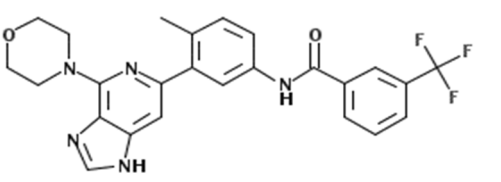
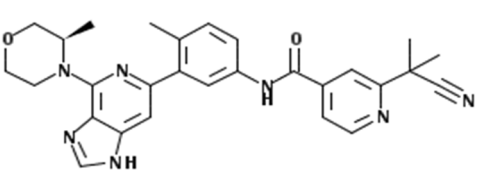
Ej. N.º	Estructura	CI50 para B-Raf	CI50 para C-Raf FL	CI50 para C-Raf TR
130	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00577	0,001005	
131	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000483	0,000119	
132	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002708	0,000457	
133	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,028875	0,001937	
134	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00364	0,000471	
135	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003957	0,000322	
136	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,004173	0,000503	
137	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003792	0,000527	
138	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003112	0,000652	
139	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002454	0,000491	
140	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,0025	0,000483	
141	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,034633	0,005762	
142	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00223	0,000341	
143	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00998	0,002261	
144	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,013851	0,002686	
145	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003786	0,000676	
146	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001918	0,000219	
147	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000756	0,000103	
148	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001889	0,000285	
149	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002181	0,000273	
150	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003933	0,000562	
151	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,019733	0,002897	
152	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003295	0,000474	
153	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001023	0,000196	
154	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,007186	0,001095	
155	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003831	0,000361	
156	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002484	0,000415	
157	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,015761	0,002134	

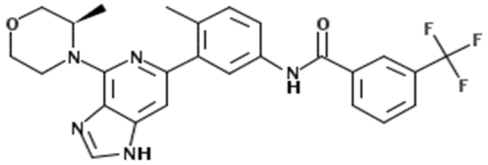
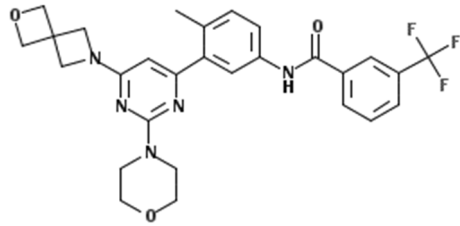
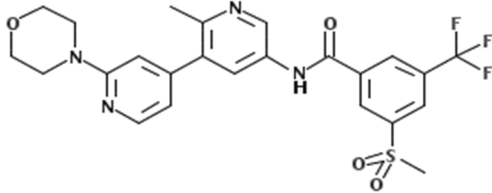
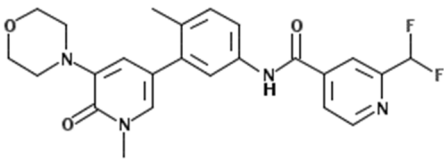
ES 2 779 673 T3

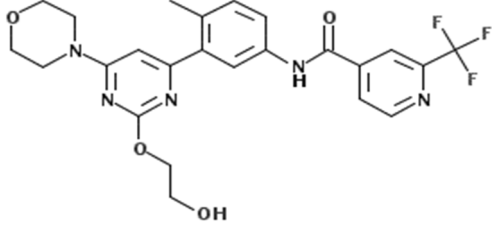
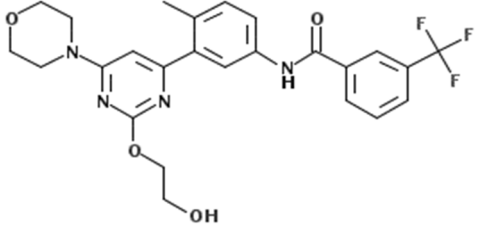
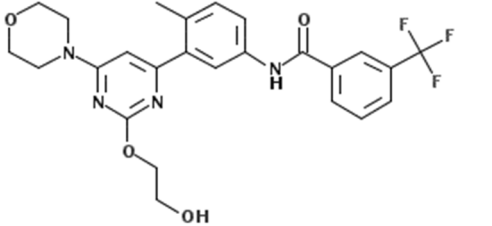
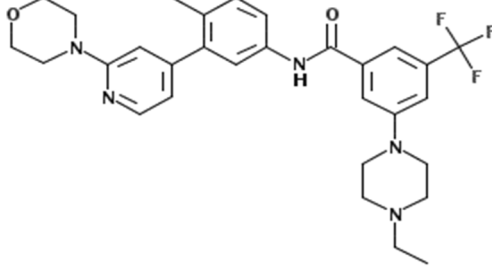
Ej. N.º	Estructura	CI50 para B-Raf	CI50 para C-Raf FL	CI50 para C-Raf TR
158	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,008383	0,000835	
159	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002618	0,000366	
160	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,009738	0,00089	
161	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002648	0,000393	
162	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001835	0,000215	
163	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,00769	0,000818	
164	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001575	0,000255	
165	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003127	0,000416	
166	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,006933	0,000665	
167	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,106629	0,007674	
168	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,003139	0,000245	
169	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000775	0,00018	
170	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001278	0,000263	
171	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001254	0,000213	
172	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002908	0,000386	
173	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,0118	0,000853	
174	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,010049	0,002238	
175	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001542	0,00023	
176	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002474	0,000398	
177	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000706	0,000122	
178	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000862	0,000172	
179	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,000905	0,00016	
181	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002664	0,000493	
182	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,021222	0,002263	
184	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002202	0,000479	
185	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,001819	0,000269	
186	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002242	0,000278	
189	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,004735	0,000678	

Ej. N.º	Estructura	CI50 para B-Raf	CI50 para C-Raf FL	CI50 para C-Raf TR
191	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,009525	0,001426	
192	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,033857	0,002507	
193	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,105813	0,011051	
194	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,012407	0,002225	
196	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,002191	0,000403	0,000621
197	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-	0,006733	0,001062	
198	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-			0,000455
199	-la estructura y el nombre están en el Ejemplo-			0,001292
200		0,001538	0,000205	
201		0,014467	0,001991	
202		0,000941	0,000155	

Ej. N.º	Estructura	CI50 para B-Raf	CI50 para C-Raf FL	CI50 para C-Raf TR
203		0,000389	0,000065	
204		0,000152	0,000039	
205		0,001286	0,000185	
206		0,009218	0,001619	

Ej. N.º	Estructura	CI50 para B-Raf	CI50 para C-Raf FL	CI50 para C-Raf TR
207		0,001399	0,000225	
208		0,005048	0,001099	
209		0,001067	0,000171	
210		0,022094	0,002729	

Ej. N.º	Estructura	CI50 para B-Raf	CI50 para C-Raf FL	CI50 para C-Raf TR
211		0,006261	0,000873	
212				
214		0,00483	0,000547	
215		0,007267	0,000785	

Ej. N.º	Estructura	CI50 para B-Raf	CI50 para C-Raf FL	CI50 para C-Raf TR
216				
217				
218				
219		0,002834	0,000362	

Ej. N.º	Estructura	CI50 para B-Raf	CI50 para C-Raf FL	CI50 para C-Raf TR
220				

5 Se proporcionan datos adicionales de inhibición de Raf *in vitro* en la siguiente Tabla para compuestos mostrados en los Ejemplos de síntesis anteriores-los nombres y las estructuras de los compuestos están en los Ejemplos. Algunos de los compuestos de la tabla precedente también se incluyen aquí, y los datos asociados de la siguiente tabla puede ser de una repetición diferente del ensayo correspondiente.

Tabla 2.

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 1	0,00030	0,00010
Ejemplo 2	0,00480	0,00180
Ejemplo 3	0,00050	0,00010
Ejemplo 4	0,00130	0,00040
Ejemplo 5	0,00300	0,00070
Ejemplo 6	0,00130	0,00040
Ejemplo 7	0,00250	0,00110
Ejemplo 8	0,00090	0,00050
Ejemplo 9	0,00150	0,00090
Ejemplo 10	0,00030	0,00050
Ejemplo 11	0,00150	0,00060
Ejemplo 12	0,00180	0,00040
Ejemplo 13	0,00220	0,00050
Ejemplo 14	0,00200	0,00070
Ejemplo 15	0,00220	0,00060
Ejemplo 16	0,00150	0,00030
Ejemplo 17	0,00310	0,00080

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 18	0,00050	0,00010
Ejemplo 19	0,00190	0,00060
Ejemplo 20	0,00200	0,00050
Ejemplo 21	0,00400	0,00090
Ejemplo 22	0,00070	0,00020
Ejemplo 23	0,00240	0,00060
Ejemplo 24	0,00140	0,00030
Ejemplo 25	0,00120	0,00040
Ejemplo 26	0,00220	0,00050
Ejemplo 27	0,00090	0,00010
Ejemplo 28	0,00060	0,00020
Ejemplo 29	0,00130	0,00040
Ejemplo 30	0,00080	0,00030
Ejemplo 31	0,00070	0,00020
Ejemplo 32	0,00170	0,00050
Ejemplo 33	0,00050	0,00010
Ejemplo 34	0,00190	0,00030
Ejemplo 35	0,00350	0,00060
Ejemplo 36	0,00130	0,00050
Ejemplo 37	0,00080	0,00020
Ejemplo 38	0,00140	0,00030
Ejemplo 39	0,00080	0,00030
Ejemplo 40	0,00080	0,00020
Ejemplo 42	0,00160	0,00040
Ejemplo 43	0,00050	0,00010
Ejemplo 44	0,00290	0,00070
Ejemplo 45	0,00570	0,00120
Ejemplo 46	0,00210	0,00040
Ejemplo 47	0,00250	0,00040

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 48	0,00140	0,00030
Ejemplo 49	0,00150	0,00040
Ejemplo 50	0,00110	0,00030
Ejemplo 51	0,00320	0,00070
Ejemplo 52	0,00090	0,00030
Ejemplo 53	0,00250	0,00070
Ejemplo 54	0,00310	0,00060
Ejemplo 55	0,00150	0,00040
Ejemplo 56	0,00100	0,00020
Ejemplo 57	0,00100	0,00020
Ejemplo 58	0,00890	0,00110
Ejemplo 59	0,00280	0,00040
Ejemplo 60	0,00730	0,00100
Ejemplo 61	0,00230	0,00030
Ejemplo 62	0,00110	0,00020
Ejemplo 63	0,00210	0,00050
Ejemplo 64	0,00090	0,00080
Ejemplo 65	0,00110	0,00020
Ejemplo 66	0,00300	0,00070
Ejemplo 67	0,50000	0,07790
Ejemplo 68	0,00060	0,00010
Ejemplo 69	0,00210	0,00040
Ejemplo 70	0,20000	0,02400
Ejemplo 71	0,60000	0,08330
Ejemplo 72	0,60000	0,07800
Ejemplo 73	0,00190	0,00030
Ejemplo 74	0,00280	0,00040
Ejemplo 75	0,00040	0,00006
Ejemplo 76	0,00320	0,00080

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 77	0,00060	0,00010
Ejemplo 78	0,00150	0,00020
Ejemplo 79	0,10000	0,02800
Ejemplo 80	0,03070	0,01010
Ejemplo 81	0,01400	0,00140
Ejemplo 82	0,01450	0,00180
Ejemplo 83	0,00250	0,00030
Ejemplo 84	0,00290	0,00120
Ejemplo 85	0,01090	0,00130
Ejemplo 86	0,00840	0,00110
Ejemplo 87	0,01270	0,00150
Ejemplo 88	0,03740	0,00380
Ejemplo 89	25,00034	7,70000
Ejemplo 90	25,00034	25,00034
Ejemplo 91	18,60000	1,90000
Ejemplo 92	0,00060	0,00060
Ejemplo 93	0,00080	0,00030
Ejemplo 94	0,00580	0,00050
Ejemplo 95	0,01350	0,00180
Ejemplo 96	0,00120	0,00020
Ejemplo 97	0,00910	0,00100
Ejemplo 98	0,02570	0,00200
Ejemplo 99	0,00120	0,00020
Ejemplo 100	0,00410	0,00050
Ejemplo 101	0,00220	0,00030
Ejemplo 102	0,02800	0,00310
Ejemplo 103	0,01840	0,00190
Ejemplo 104	0,03850	0,00550
Ejemplo 106	0,00170	0,00040

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 107	0,00170	0,00040
Ejemplo 108	0,00610	0,00080
Ejemplo 109	0,00500	0,00070
Ejemplo 110	0,00220	0,00030
Ejemplo 111	0,00050	0,00040
Ejemplo 112	0,00240	0,00050
Ejemplo 113	0,00110	0,00050
Ejemplo 114	0,00160	0,00030
Ejemplo 115	0,01280	0,00090
Ejemplo 116	0,01090	0,00070
Ejemplo 117	0,00230	0,00040
Ejemplo 118	0,00070	0,00020
Ejemplo 119	0,00040	0,00030
Ejemplo 120	0,00120	0,00020
Ejemplo 121	0,00450	0,00060
Ejemplo 122	0,00390	0,00060
Ejemplo 123	0,02320	0,00480
Ejemplo 124	0,08270	0,01800
Ejemplo 125	0,02230	0,00640
Ejemplo 126	0,00110	0,00030
Ejemplo 127	0,00190	0,00040
Ejemplo 128	0,00380	0,00090
Ejemplo 129	0,01490	0,00360
Ejemplo 130	0,00580	0,00100
Ejemplo 131	0,00180	0,00050
Ejemplo 132	0,00270	0,00050
Ejemplo 133	0,02890	0,00190
Ejemplo 134	0,00240	0,00070
Ejemplo 135	0,00400	0,00030

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (µM)	CI-50 para c-Raf (µM)
Ejemplo 136	0,00420	0,00050
Ejemplo 137	0,00710	0,00070
Ejemplo 138	0,00470	0,00080
Ejemplo 139	0,00250	0,00050
Ejemplo 140	0,00250	0,00050
Ejemplo 141	0,04750	0,01020
Ejemplo 142	0,00220	0,00030
Ejemplo 143	0,01000	0,00230
Ejemplo 144	0,01390	0,00270
Ejemplo 145	0,00300	0,00060
Ejemplo 146	0,00190	0,00020
Ejemplo 147	0,00100	0,00010
Ejemplo 148	0,00190	0,00030
Ejemplo 149	0,00220	0,00030
Ejemplo 150	0,00400	0,00060
Ejemplo 151	0,02000	0,00290
Ejemplo 152	0,00330	0,00050
Ejemplo 153	0,00100	0,00020
Ejemplo 154	0,00730	0,00110
Ejemplo 155	0,00390	0,00040
Ejemplo 156	0,00250	0,00040
Ejemplo 157	0,01580	0,00210
Ejemplo 158	0,00840	0,00080
Ejemplo 159	0,00260	0,00040
Ejemplo 160	0,01060	0,00090
Ejemplo 161	0,00290	0,00040
Ejemplo 162	0,00180	0,00020
Ejemplo 163	0,00570	0,00070
Ejemplo 164	0,00170	0,00030

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 165	0,00310	0,00040
Ejemplo 166	0,00690	0,00070
Ejemplo 167	0,05340	0,00790
Ejemplo 168	0,00310	0,00020
Ejemplo 169	0,00080	0,00020
Ejemplo 170	0,00130	0,00030
Ejemplo 171	0,00130	0,00020
Ejemplo 172	0,00290	0,00040
Ejemplo 173	0,00920	0,00180
Ejemplo 174	0,00690	0,00150
Ejemplo 175	0,00150	0,00020
Ejemplo 176	0,00250	0,00040
Ejemplo 177	0,00070	0,00010
Ejemplo 178	0,00090	0,00020
Ejemplo 179	0,00090	0,00020
Ejemplo 181	0,00270	0,00050
Ejemplo 182	0,02120	0,00230
Ejemplo 184	0,00310	0,00080
Ejemplo 185	0,00180	0,00030
Ejemplo 189	0,00470	0,00070
Ejemplo 190	0,00220	0,00030
Ejemplo 191	0,00540	0,00110
Ejemplo 192	0,03390	0,00250
Ejemplo 193	0,10000	0,01120
Ejemplo 194	0,01320	0,00220
Ejemplo 196	0,00150	0,00050
Ejemplo 197	0,00670	0,00110
Ejemplo 198	0,00080	0,00050
Ejemplo 199	0,00360	0,00130

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 215	0,00730	0,00080
Ejemplo 222	0,00380	0,00040
Ejemplo 223	0,00220	0,00090
Ejemplo 224	0,00270	0,00090
Ejemplo 225	0,01230	0,00390
Ejemplo 226	0,00190	0,00070
Ejemplo 227	0,00180	0,00040
Ejemplo 228	0,00470	0,00110
Ejemplo 229	0,00070	0,00030
Ejemplo 230	0,00140	0,00040
Ejemplo 231	0,00040	0,00010
Ejemplo 232	0,00080	0,00030
Ejemplo 233	0,00060	0,00020
Ejemplo 234	0,00100	0,00050
Ejemplo 235	0,00100	0,00030
Ejemplo 236	0,00160	0,00060
Ejemplo 237	0,00040	0,00020
Ejemplo 238	0,00090	0,00040
Ejemplo 239	0,00560	0,00210
Ejemplo 240	0,01530	0,00510
Ejemplo 241	0,00570	0,00200
Ejemplo 242	0,00390	0,00180
Ejemplo 243	0,00530	0,00270
Ejemplo 244	0,00760	0,00360
Ejemplo 245	0,00130	0,00060
Ejemplo 246	0,00120	0,00060
Ejemplo 247	0,00110	0,00060
Ejemplo 248	0,00120	0,00040
Ejemplo 249	0,03650	0,00360

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 250	0,00310	0,00080
Ejemplo 251	0,00310	0,00050
Ejemplo 252	0,00310	0,00080
Ejemplo 253	0,00260	0,00070
Ejemplo 254	0,00180	0,00050
Ejemplo 255	0,00560	0,00200
Ejemplo 256	0,00180	0,00040
Ejemplo 257	0,01000	0,00350
Ejemplo 258	0,00830	0,00220
Ejemplo 259	0,00310	0,00150
Ejemplo 260	0,00290	0,00080
Ejemplo 261	0,00180	0,00050
Ejemplo 262	0,00340	0,00100
Ejemplo 263	0,00900	0,00330
Ejemplo 264	0,00860	0,00240
Ejemplo 265	0,00450	0,00110
Ejemplo 266	0,00190	0,00050
Ejemplo 267	0,00110	0,00030
Ejemplo 268	0,00160	0,00060
Ejemplo 269	0,00240	0,00090
Ejemplo 270	0,00050	0,00020
Ejemplo 271	0,00070	0,00030
Ejemplo 272	0,00630	0,00270
Ejemplo 273	0,00270	0,00110
Ejemplo 274	0,00080	0,00040
Ejemplo 275	0,00050	0,00020
Ejemplo 276	0,00040	0,00020
Ejemplo 277	0,00100	0,00050
Ejemplo 278	0,00840	0,00240

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 279	3,20000	0,80000
Ejemplo 280	0,00110	0,00040
Ejemplo 281	0,00630	0,00160
Ejemplo 282	0,05300	0,01780
Ejemplo 283	0,00600	0,00120
Ejemplo 284	0,00110	0,00040
Ejemplo 285	0,20000	0,05190
Ejemplo 286	0,20000	0,05190
Ejemplo 287	0,01650	0,00400
Ejemplo 288	0,00600	0,00120
Ejemplo 289	0,01560	0,00380
Ejemplo 290	0,00600	0,00140
Ejemplo 291	0,00230	0,00040
Ejemplo 292	0,00380	0,00140
Ejemplo 293	0,03230	0,00660
Ejemplo 294	0,01080	0,00270
Ejemplo 295	0,00360	0,00060
Ejemplo 296	0,02470	0,00490
Ejemplo 297	0,01880	0,00360
Ejemplo 298	0,00390	0,00190
Ejemplo 299	0,00690	0,00270
Ejemplo 300	0,01460	0,00470
Ejemplo 301	0,00320	0,00090
Ejemplo 302	0,00060	0,00020
Ejemplo 303	0,10000	0,01440
Ejemplo 304	0,00090	0,00030
Ejemplo 306	0,00110	0,00060
Ejemplo 307	0,00060	0,00010
Ejemplo 308	0,00080	0,00020

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 309	0,00920	0,00460
Ejemplo 310	0,00180	0,00070
Ejemplo 311	0,00240	0,00090
Ejemplo 312	0,00400	0,00110
Ejemplo 313	0,00700	0,00170
Ejemplo 314	0,00600	0,00160
Ejemplo 315	0,00080	0,00030
Ejemplo 316	0,00310	0,00080
Ejemplo 317	0,00160	0,00050
Ejemplo 318	0,00330	0,00080
Ejemplo 319	0,00120	0,00040
Ejemplo 320	0,00170	0,00040
Ejemplo 321	0,02480	0,00850
Ejemplo 322	0,00110	0,00050
Ejemplo 323	0,01290	0,00280
Ejemplo 324	0,00740	0,00140
Ejemplo 325	0,30000	0,06230
Ejemplo 326	0,00370	0,00110
Ejemplo 327	0,00390	0,00100
Ejemplo 328	0,06240	0,01730
Ejemplo 329	1,10000	0,30000
Ejemplo 330	2,40000	1,30000
Ejemplo 331	0,00390	0,00040
Ejemplo 332	0,02320	0,00750
Ejemplo 333	0,01140	0,00150
Ejemplo 334	0,00230	0,00070
Ejemplo 335	0,00440	0,00200
Ejemplo 336	0,00550	0,00130
Ejemplo 337	0,01250	0,00610

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 338	9,00000	6,40000
Ejemplo 339	0,00180	0,00070
Ejemplo 340	0,03640	0,00840
Ejemplo 341	0,00200	0,00050
Ejemplo 344	0,00310	0,00050
Ejemplo 345	0,00160	0,00030
Ejemplo 346	0,00870	0,00160
Ejemplo 347	0,01870	0,00330
Ejemplo 348	0,00270	0,00080
Ejemplo 349	0,00620	0,00130
Ejemplo 350	0,00350	0,00040
Ejemplo 351	0,01950	0,00380
Ejemplo 352	0,00220	0,00040
Ejemplo 353	0,00120	0,00020
Ejemplo 354	0,00100	0,00020
Ejemplo 355	0,00250	0,00060
Ejemplo 356	0,00390	0,00080
Ejemplo 357	0,00340	0,00080
Ejemplo 358	0,00730	0,00080
Ejemplo 359	0,00550	0,00040
Ejemplo 360	0,00600	0,00130
Ejemplo 361	0,00280	0,00040
Ejemplo 362	0,00290	0,00040
Ejemplo 363	0,00380	0,00080
Ejemplo 364	0,00210	0,00050
Ejemplo 365	0,08590	0,01330
Ejemplo 366	0,10000	0,01670
Ejemplo 367	0,01260	0,00300
Ejemplo 368	0,01220	0,00250

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (µM)	CI-50 para c-Raf (µM)
Ejemplo 369	0,05310	0,01270
Ejemplo 371	0,00080	0,00020
Ejemplo 372	0,00070	0,00020
Ejemplo 373	1,10000	0,20000
Ejemplo 374	3,40000	0,60000
Ejemplo 375	0,20000	0,04340
Ejemplo 376	2,80000	0,70000
Ejemplo 377	0,20000	0,06190
Ejemplo 379	0,00590	0,00140
Ejemplo 380	0,01250	0,00260
Ejemplo 381	0,10000	0,02550
Ejemplo 382	0,90000	0,30000
Ejemplo 383	2,80000	0,20000
Ejemplo 384	2,80000	0,20000
Ejemplo 389	0,06420	0,01410
Ejemplo 390	0,00540	0,00140
Ejemplo 391	0,01230	0,00450
Ejemplo 392	0,01530	0,00390
Ejemplo 393	0,00460	0,00130
Ejemplo 394	0,00360	0,00100
Ejemplo 395	0,00980	0,00220
Ejemplo 396	0,01080	0,00500
Ejemplo 397	0,01000	0,00340
Ejemplo 398	0,00840	0,00310
Ejemplo 399	0,04270	0,01480
Ejemplo 400	0,03510	0,00330
Ejemplo 401	0,10000	0,01150
Ejemplo 402	0,10000	0,01230
Ejemplo 403	0,06200	0,01020

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 404	0,00430	0,00120
Ejemplo 405	0,00450	0,00130
Ejemplo 406	0,00130	0,00040
Ejemplo 407	0,00140	0,00050
Ejemplo 408	0,00680	0,00260
Ejemplo 409	0,00170	0,00030
Ejemplo 410	0,00200	0,00040
Ejemplo 411	3,10000	4,70000
Ejemplo 412	0,00080	0,00020
Ejemplo 413	0,00040	0,00009
Ejemplo 414	0,00140	0,00030
Ejemplo 415	10,10000	6,20000
Ejemplo 416	1,10000	0,20000
Ejemplo 417	0,00310	0,00060
Ejemplo 418	0,00350	0,00090
Ejemplo 419	0,00430	0,00120
Ejemplo 420	3,60000	5,50000
Ejemplo 421	0,00100	0,00020
Ejemplo 422	0,00370	0,00090
Ejemplo 423	0,00600	0,00190
Ejemplo 424	0,05040	0,01430
Ejemplo 425	0,00260	0,00040
Ejemplo 426	0,00240	0,00070
Ejemplo 427	0,00600	0,00120
Ejemplo 428	0,01010	0,00330
Ejemplo 429	0,03370	0,00670
Ejemplo 430	0,00160	0,00060
Ejemplo 431	0,00370	0,00110
Ejemplo 432	0,09900	0,02320

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 433	0,20000	0,05580
Ejemplo 435	0,00240	0,00070
Ejemplo 436	0,00380	0,00090
Ejemplo 437	0,01540	0,00490
Ejemplo 438	0,02760	0,00570
Ejemplo 439	0,00630	0,00270
Ejemplo 440	0,09390	0,02250
Ejemplo 441	0,03320	0,00930
Ejemplo 442	0,06870	0,02020
Ejemplo 443	0,00620	0,00170
Ejemplo 444	0,04480	0,01460
Ejemplo 445	0,01200	0,00570
Ejemplo 446	0,10000	0,02910
Ejemplo 451	0,08370	0,01410
Ejemplo 452	0,00230	0,00050
Ejemplo 453	0,00430	0,00110
Ejemplo 454	0,00190	0,00050
Ejemplo 455	0,00280	0,00070
Ejemplo 456	0,00330	0,00080
Ejemplo 457	0,03050	0,00630
Ejemplo 460	0,01590	0,00310
Ejemplo 461	0,01100	0,00210
Ejemplo 462	0,00370	0,00070
Ejemplo 464	0,01680	0,00210
Ejemplo 465	0,10000	0,01500
Ejemplo 466	0,00550	0,00140
Ejemplo 467	0,01210	0,00240
Ejemplo 469	0,00310	0,00060
Ejemplo 470	0,00450	0,00100

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 471	0,00100	0,00020
Ejemplo 472	0,00210	0,00050
Ejemplo 473	0,01210	0,00370
Ejemplo 474	0,00220	0,00060
Ejemplo 475	0,00080	0,00010
Ejemplo 476	0,00060	0,00010
Ejemplo 477	0,00040	0,00020
Ejemplo 478	0,00250	0,00040
Ejemplo 479	0,00180	0,00030
Ejemplo 480	0,00060	0,00010
Ejemplo 481	0,00120	0,00030
Ejemplo 482	0,00060	0,00020
Ejemplo 483	0,00350	0,00090
Ejemplo 484	0,00040	0,00010
Ejemplo 485	0,00110	0,00040
Ejemplo 486	0,00110	0,00030
Ejemplo 487	0,00280	0,00080
Ejemplo 488	0,00190	0,00040
Ejemplo 489	0,00240	0,00080
Ejemplo 490	0,00250	0,00040
Ejemplo 491	0,00210	0,00040
Ejemplo 492	0,00300	0,00050
Ejemplo 493	0,00410	0,00080
Ejemplo 494	0,01680	0,00370
Ejemplo 495	0,00450	0,00100
Ejemplo 496	0,00090	0,00020
Ejemplo 497	0,00280	0,00050
Ejemplo 498	0,00570	0,00070
Ejemplo 499	0,02190	0,00350

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (µM)	CI-50 para c-Raf (µM)
Ejemplo 500	0,00560	0,00130
Ejemplo 501	0,03220	0,00830
Ejemplo 502	0,02000	0,00540
Ejemplo 503	0,20000	0,06250
Ejemplo 504	0,02100	0,00530
Ejemplo 505	0,00580	0,00140
Ejemplo 506	0,00180	0,00040
Ejemplo 507	0,02060	0,00420
Ejemplo 508	0,00780	0,00270
Ejemplo 509	0,01730	0,00380
Ejemplo 510	0,00750	0,00140
Ejemplo 511	0,00640	0,00130
Ejemplo 512	0,05980	0,01560
Ejemplo 513	0,00240	0,00070
Ejemplo 514	0,00110	0,00040
Ejemplo 515	0,00450	0,00110
Ejemplo 516	0,01770	0,00650
Ejemplo 517	0,00120	0,00040
Ejemplo 518	0,07900	0,03710
Ejemplo 519	0,00060	0,00010
Ejemplo 520	0,00210	0,00050
Ejemplo 521		
Ejemplo 522	0,00250	0,00060
Ejemplo 523	0,00370	0,00080
Ejemplo 524	0,04120	0,01360
Ejemplo 525	0,00380	0,00070
Ejemplo 526	0,04970	0,00940
Ejemplo 527	0,00560	0,00100
Ejemplo 528	0,01520	0,00400

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 529	0,07610	0,02620
Ejemplo 530	0,05130	0,01650
Ejemplo 531	0,00500	0,00080
Ejemplo 532	0,00770	0,00120
Ejemplo 533	0,00440	0,00060
Ejemplo 534	0,00600	0,00110
Ejemplo 535	0,04550	0,00410
Ejemplo 536		
Ejemplo 537	0,00440	0,00060
Ejemplo 538	0,00120	0,00030
Ejemplo 539	0,00280	0,00080
Ejemplo 540	0,01260	0,00220
Ejemplo 541	0,00550	0,00090
Ejemplo 542	0,00770	0,00170
Ejemplo 543	0,01690	0,00310
Ejemplo 544	0,00640	0,00130
Ejemplo 540	0,01250	0,00210
Ejemplo 541	0,00290	0,00070
Ejemplo 542	0,00360	0,00070
Ejemplo 543	0,00740	0,00130
Ejemplo 544	0,00310	0,00050
Ejemplo 545	0,01650	0,00390
Ejemplo 546	0,00500	0,00080
Ejemplo 547	0,00100	0,00030
Ejemplo 548	0,00110	0,00030
Ejemplo 549	0,00210	0,00050
Ejemplo 550	0,00120	0,00040
Ejemplo 551	0,00120	0,00050
Ejemplo 552	0,00300	0,00080

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 553	0,00120	0,00040
Ejemplo 554	0,00120	0,00050
Ejemplo 555	0,00300	0,00080
Ejemplo 556	0,00390	0,00150
Ejemplo 557	0,00540	0,00220
Ejemplo 558	0,00210	0,00070
Ejemplo 559	0,00090	0,00030
Ejemplo 560	0,00100	0,00030
Ejemplo 561	0,00030	0,00010
Ejemplo 562	0,00060	0,00020
Ejemplo 563	0,00060	0,00020
Ejemplo 564	0,00130	0,00040
Ejemplo 565	0,00130	0,00040
Ejemplo 566	0,00070	0,00020
Ejemplo 567	0,00200	0,00080
Ejemplo 568	0,00070	0,00020
Ejemplo 569	0,00280	0,00080
Ejemplo 570	0,00080	0,00030
Ejemplo 571	0,00250	0,00080
Ejemplo 572	0,00380	0,00100
Ejemplo 573	0,00080	0,00020
Ejemplo 574	0,00220	0,00080
Ejemplo 575	0,00290	0,00090
Ejemplo 576	0,00350	0,00110
Ejemplo 577	0,00060	0,00020
Ejemplo 578	0,00080	0,00020
Ejemplo 579	0,00060	0,00020
Ejemplo 580	0,00050	0,00010
Ejemplo 581	0,00220	0,00070

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 582	0,00080	0,00020
Ejemplo 583	0,00130	0,00030
Ejemplo 584	0,00120	0,00030
Ejemplo 585	0,00140	0,00040
Ejemplo 586	0,00100	0,00020
Ejemplo 587	0,00110	0,00030
Ejemplo 588	0,00220	0,00070
Ejemplo 589	0,00150	0,00040
Ejemplo 590	0,00090	0,00020
Ejemplo 591	0,00210	0,00060
Ejemplo 592	0,00070	0,00020
Ejemplo 593	0,00060	0,00020
Ejemplo 594	0,00080	0,00020
Ejemplo 595	0,00060	0,00020
Ejemplo 596	0,00130	0,00030
Ejemplo 597	0,00050	0,00020
Ejemplo 598	0,00110	0,00050
Ejemplo 599	0,00050	0,00020
Ejemplo 600	0,00080	0,00030
Ejemplo 601	0,00110	0,00030
Ejemplo 602	0,00120	0,00030
Ejemplo 603	0,00270	0,00090
Ejemplo 604	0,00230	0,00060
Ejemplo 605	0,00270	0,00100
Ejemplo 606	0,00350	0,00130
Ejemplo 607	0,00470	0,00150
Ejemplo 608	0,00490	0,00200
Ejemplo 609	0,00090	0,00030
Ejemplo 610	0,00450	0,00150

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 611	0,00130	0,00050
Ejemplo 612	0,00180	0,00070
Ejemplo 613	0,01000	0,00360
Ejemplo 614	0,00420	0,00290
Ejemplo 615	0,01230	0,00860
Ejemplo 616	0,00160	0,00040
Ejemplo 617	0,00350	0,00100
Ejemplo 618	0,00500	0,00440
Ejemplo 619	0,00160	0,00050
Ejemplo 620	0,00190	0,00050
Ejemplo 621	0,00260	0,00070
Ejemplo 622	0,00490	0,00120
Ejemplo 623	0,05670	0,00930
Ejemplo 624	0,00470	0,00150
Ejemplo 625	0,07680	0,01260
Ejemplo 626	0,01400	0,00380
Ejemplo 627	0,00370	0,00110
Ejemplo 628	0,00180	0,00040
Ejemplo 629	0,00120	0,00040
Ejemplo 630	0,00290	0,00080
Ejemplo 631	0,00270	0,00080
Ejemplo 632	0,00750	0,00180
Ejemplo 633	0,00720	0,00220
Ejemplo 634	0,01710	0,00360
Ejemplo 635	0,01880	0,00660
Ejemplo 636	0,00130	0,00040
Ejemplo 637	0,02490	0,00550
Ejemplo 638	0,00960	0,00210
Ejemplo 639	0,00730	0,00140

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (µM)	CI-50 para c-Raf (µM)
Ejemplo 640	0,00540	0,00110
Ejemplo 641	0,00270	0,00070
Ejemplo 642	0,00140	0,00040
Ejemplo 643	0,00130	0,00030
Ejemplo 644	0,00290	0,00090
Ejemplo 645	0,05340	0,00790
Ejemplo 646	0,00840	0,00310
Ejemplo 647	0,00530	0,00150
Ejemplo 648	0,00450	0,00120
Ejemplo 649	0,00460	0,00120
Ejemplo 650	0,00470	0,00070
Ejemplo 651	0,00690	0,00070
Ejemplo 652	0,00670	0,00050
Ejemplo 653	0,00310	0,00040
Ejemplo 654	0,00170	0,00040
Ejemplo 655	0,00220	0,00030
Ejemplo 656	0,00100	0,00030
Ejemplo 657	0,00110	0,00030
Ejemplo 658	0,00310	0,00020
Ejemplo 659	0,00070	0,00010
Ejemplo 660		
Ejemplo 661	0,00430	0,00090
Ejemplo 662	0,00390	0,00130
Ejemplo 663	0,00920	0,00210
Ejemplo 664	0,00290	0,00060
Ejemplo 665	0,00670	0,00210
Ejemplo 666	0,00780	0,00240
Ejemplo 667	0,00340	0,00110
Ejemplo 668	0,00410	0,00120

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (µM)	CI-50 para c-Raf (µM)
Ejemplo 669	0,01000	0,00250
Ejemplo 670	0,00280	0,00090
Ejemplo 671	0,02550	0,00680
Ejemplo 672	0,01580	0,00350
Ejemplo 673	0,00630	0,00270
Ejemplo 674	0,00370	0,00100
Ejemplo 675	0,00490	0,00140
Ejemplo 676	0,00240	0,00070
Ejemplo 677	0,01270	0,00460
Ejemplo 678	0,00640	0,00210
Ejemplo 679	0,00810	0,00270
Ejemplo 680	0,01460	0,00400
Ejemplo 681	0,00310	0,00100
Ejemplo 682	0,00690	0,00220
Ejemplo 683	0,01120	0,00300
Ejemplo 684	0,00290	0,00030
Ejemplo 685	0,02140	0,00190
Ejemplo 686	0,00170	0,00020
Ejemplo 687	0,00080	0,00020
Ejemplo 691	0,02380	0,00320
Ejemplo 694	0,00100	0,00040
Ejemplo 695	0,00400	0,00160
Ejemplo 696	0,00240	0,00100
Ejemplo 697	0,00100	0,00040
Ejemplo 698	0,00070	0,00020
Ejemplo 699	0,00170	0,00070
Ejemplo 700	0,00120	0,00040
Ejemplo 701	0,00130	0,00030
Ejemplo 702	0,00300	0,00130

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 703	0,00130	0,00040
Ejemplo 704	0,00002	0,00008
Ejemplo 705	0,00410	0,00140
Ejemplo 706	0,00080	0,00030
Ejemplo 707	0,00190	0,00070
Ejemplo 708	0,00050	0,00010
Ejemplo 709	0,00340	0,00130
Ejemplo 710	0,00400	0,00160
Ejemplo 711	0,00560	0,00260
Ejemplo 712	0,01210	0,00640
Ejemplo 713	0,00250	0,00140
Ejemplo 714	0,00250	0,00090
Ejemplo 716	0,00130	0,00060
Ejemplo 717	0,00290	0,00080
Ejemplo 718	0,00840	0,00230
Ejemplo 719	0,00200	0,00050
Ejemplo 720	0,02320	0,00490
Ejemplo 721	0,00330	0,00090
Ejemplo 722	0,00160	0,00040
Ejemplo 723	0,03480	0,00680
Ejemplo 724	0,02050	0,00480
Ejemplo 725	0,00420	0,00120
Ejemplo 726	0,00900	0,00220
Ejemplo 727	0,00850	0,00270
Ejemplo 728	0,00440	0,00080
Ejemplo 729	0,01770	0,00290
Ejemplo 730	0,02720	0,00750
Ejemplo 731	0,00440	0,00150
Ejemplo 732	0,00220	0,00060

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (µM)	CI-50 para c-Raf (µM)
Ejemplo 733	0,00080	0,00030
Ejemplo 734	0,00690	0,00180
Ejemplo 735	0,00430	0,00050
Ejemplo 736	0,04780	0,00730
Ejemplo 737	0,01790	0,00540
Ejemplo 738	0,03320	0,01070
Ejemplo 739	0,00410	0,00140
Ejemplo 740	0,00210	0,00030
Ejemplo 741	0,00510	0,00120
Ejemplo 742	0,03860	0,00460
Ejemplo 743	0,00370	0,00080
Ejemplo 744	0,04270	0,00620
Ejemplo 745	0,00360	0,00070
Ejemplo 746	0,00460	0,00120
Ejemplo 747	0,01900	0,00300
Ejemplo 748	0,00190	0,00040
Ejemplo 749	0,00190	0,00050
Ejemplo 750	0,02240	0,00380
Ejemplo 751	0,00140	0,00040
Ejemplo 752	0,00180	0,00040
Ejemplo 753	0,03090	0,00670
Ejemplo 754	0,00340	0,00100
Ejemplo 755	0,01780	0,00720
Ejemplo 756	0,00420	0,00150
Ejemplo 757	0,00140	0,00040
Ejemplo 758	0,00280	0,00120
Ejemplo 759	0,01150	0,00470
Ejemplo 760	0,01130	0,00330
Ejemplo 761	0,00090	0,00020

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (µM)	CI-50 para c-Raf (µM)
Ejemplo 762	0,00070	0,00020
Ejemplo 763	0,00110	0,00020
Ejemplo 764	0,00340	0,00080
Ejemplo 765	0,00100	0,00020
Ejemplo 766	0,00180	0,00050
Ejemplo 767	0,04740	0,01210
Ejemplo 768	0,01110	0,00280
Ejemplo 769	0,01020	8,00000
Ejemplo 770	0,00530	0,00130
Ejemplo 771	0,00250	0,00080
Ejemplo 772	0,00190	0,00060
Ejemplo 773	0,00170	0,00040
Ejemplo 774		
Ejemplo 775	0,02000	0,00460
Ejemplo 776	25,00034	10,60000
Ejemplo 777	0,00020	0,00008
Ejemplo 778	0,00230	0,00090
Ejemplo 779	0,00220	0,00070
Ejemplo 780	0,00210	0,00080
Ejemplo 781	0,01080	0,00270
Ejemplo 782	0,02230	0,00650
Ejemplo 783	0,00630	0,00210
Ejemplo 784	0,20000	0,05100
Ejemplo 785	0,00750	0,00310
Ejemplo 786	0,01490	0,00340
Ejemplo 787	0,00550	0,00170
Ejemplo 788	0,20000	0,03800
Ejemplo 789		
Ejemplo 790	0,00350	0,00130

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 791	0,01140	0,00260
Ejemplo 792	0,00170	0,00030
Ejemplo 793	0,00130	0,00030
Ejemplo 794	0,00260	0,00080
Ejemplo 795	0,00180	0,00090
Ejemplo 796	0,00070	0,00020
Ejemplo 797	0,02470	0,00790
Ejemplo 798	0,00110	0,00050
Ejemplo 799	0,00150	0,00040
Ejemplo 800	0,00200	0,00080
Ejemplo 801	0,00300	0,00090
Ejemplo 802	0,00310	0,00100
Ejemplo 803	0,00190	0,00090
Ejemplo 804	0,00080	0,00030
Ejemplo 805	0,00040	0,00020
Ejemplo 806	0,00110	0,00060
Ejemplo 807	0,00880	0,00280
Ejemplo 810	0,00140	0,00030
Ejemplo 811	0,00630	0,00090
Ejemplo 813	0,00270	0,00030
Ejemplo 814	0,03210	0,00310
Ejemplo 815	0,10000	0,00900
Ejemplo 816	0,01740	0,00160
Ejemplo 817	0,20000	0,01320
Ejemplo 818	0,01840	0,00110
Ejemplo 820	0,00140	0,00010
Ejemplo 821	0,00380	0,00040
Ejemplo 822	0,00770	0,00070
Ejemplo 823	0,00940	0,00090

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (µM)	CI-50 para c-Raf (µM)
Ejemplo 824	0,00040	0,00007
Ejemplo 825	0,00130	0,00020
Ejemplo 826	0,00500	0,00110
Ejemplo 827	0,00140	0,00020
Ejemplo 828	0,00100	0,00020
Ejemplo 829	0,00020	0,00004
Ejemplo 830	0,00060	0,00010
Ejemplo 831	0,00150	0,00020
Ejemplo 832	1,40000	0,20000
Ejemplo 833	0,00170	0,00020
Ejemplo 834	0,00060	0,00020
Ejemplo 835	0,00210	0,00060
Ejemplo 836	0,00310	0,00040
Ejemplo 837	0,00020	0,00010
Ejemplo 838	0,00090	0,00030
Ejemplo 839	0,00090	0,00030
Ejemplo 840	0,00060	0,00020
Ejemplo 841	0,00170	0,00040
Ejemplo 842	0,00130	0,00030
Ejemplo 843	0,00080	0,00020
Ejemplo 844	0,00170	0,00020
Ejemplo 845	0,00090	0,00030
Ejemplo 846	0,00060	0,00020
Ejemplo 847	0,00020	0,00004
Ejemplo 848	0,00040	0,00010
Ejemplo 849	0,00380	0,00090
Ejemplo 850	0,00060	0,00020
Ejemplo 851	0,00090	0,00030
Ejemplo 852	0,00070	0,00020

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (µM)	CI-50 para c-Raf (µM)
Ejemplo 853	0,00240	0,00070
Ejemplo 854	0,00080	0,00010
Ejemplo 855	0,00230	0,00040
Ejemplo 856	0,00550	0,00100
Ejemplo 857	0,00040	0,00008
Ejemplo 858	0,02210	0,00270
Ejemplo 860	0,01160	0,00070
Ejemplo 861	0,00250	0,00060
Ejemplo 862	0,00090	0,00030
Ejemplo 863	0,00280	0,00060
Ejemplo 864	0,07020	0,02400
Ejemplo 865	3,70000	7,90000
Ejemplo 866	0,00760	0,00200
Ejemplo 867	0,00140	0,00020
Ejemplo 868	0,00130	0,00030
Ejemplo 869	0,00130	0,00020
Ejemplo 870	0,00750	0,00150
Ejemplo 871	0,00060	0,00010
Ejemplo 873	0,00280	0,00050
Ejemplo 874	0,01970	0,00340
Ejemplo 875	0,00660	0,00160
Ejemplo 876	0,00240	0,00040
Ejemplo 877	0,00650	0,00140
Ejemplo 878	0,10000	0,01960
Ejemplo 879	0,00610	0,00120
Ejemplo 880	0,00320	0,00060
Ejemplo 881	0,03260	0,00570
Ejemplo 882	0,00810	0,00150
Ejemplo 883	0,00170	0,00040

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 884	0,01970	0,00340
Ejemplo 885	0,01230	0,00270
Ejemplo 886	0,00760	0,00060
Ejemplo 887	1,30000	0,10000
Ejemplo 888	0,00160	0,00040
Ejemplo 889	0,00330	0,00060
Ejemplo 899	0,00187	0,00048
Ejemplo 900	0,00317	0,00078
Ejemplo 901	0,00085	0,00021
Ejemplo 902	0,00337	0,00070
Ejemplo 903	0,00364	0,00082
Ejemplo 904	0,00201	0,00047
Ejemplo 905	0,00233	0,00058
Ejemplo 906	0,00945	0,00238
Ejemplo 907	0,00443	0,00094
Ejemplo 908	0,00688	0,00253
Ejemplo 909	0,00156	0,00032
Ejemplo 910	0,00509	0,00102
Ejemplo 911	0,00358	0,00120
Ejemplo 912	0,00225	0,00065
Ejemplo 913	0,00216	0,00069
Ejemplo 914	0,00195	0,00070
Ejemplo 915	0,00111	0,00045
Ejemplo 916	0,00131	0,00039
Ejemplo 917	0,00080	0,00091
Ejemplo 918	0,00117	0,00037
Ejemplo 919	0,00411	0,00088
Ejemplo 920	0,00885	0,00199
Ejemplo 921	0,00773	0,00182

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 923	0,00546	0,00107
Ejemplo 924	0,05773	0,01099
Ejemplo 925	0,01218	0,00223
Ejemplo 926	0,00213	0,00047
Ejemplo 927	0,00791	0,00353
Ejemplo 928	0,00190	0,00055
Ejemplo 929	0,00105	0,00033
Ejemplo 930	0,00103	0,00031
Ejemplo 931	0,00270	0,00077
Ejemplo 932	0,00689	0,00183
Ejemplo 933	0,00078	0,00022
Ejemplo 934	0,00420	0,00120
Ejemplo 935	0,00204	0,00058
Ejemplo 936	0,00755	0,00169
Ejemplo 937	0,00453	0,00197
Ejemplo 938	0,00236	0,00077
Ejemplo 939	0,01532	0,00684
Ejemplo 940	0,00481	0,00133
Ejemplo 941	0,00228	0,00067
Ejemplo 942	0,00217	0,00059
Ejemplo 943	0,00951	0,00269
Ejemplo 944	0,00389	0,00153
Ejemplo 945	0,00135	0,00053
Ejemplo 946	0,00236	0,00096
Ejemplo 947	0,00176	0,00061
Ejemplo 948	0,00233	0,00064
Ejemplo 949	0,00363	0,00138
Ejemplo 950	0,00047	0,00021
Ejemplo 951	0,00031	0,00011

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 952	0,00198	0,00071
Ejemplo 953	0,00333	0,00136
Ejemplo 954	0,00730	0,00243
Ejemplo 955	0,01815	0,00801
Ejemplo 956	0,00294	0,00116
Ejemplo 957	0,00623	0,00241
Ejemplo 958	0,00915	0,00345
Ejemplo 959	0,01940	0,00629
Ejemplo 960	0,00266	0,00118
Ejemplo 961	0,00183	0,00070
Ejemplo 962	0,01543	0,00392
Ejemplo 963	0,00288	0,00104
Ejemplo 964	0,00813	0,00317
Ejemplo 965	0,00187	0,00071
Ejemplo 966	0,00135	0,00052
Ejemplo 967	0,00574	0,00215
Ejemplo 968	0,00372	0,00098
Ejemplo 969	0,01803	0,00498
Ejemplo 970	0,00879	0,00234
Ejemplo 971	0,00827	0,00255
Ejemplo 972	0,03704	0,01184
Ejemplo 973	0,01575	0,00560
Ejemplo 974	0,00278	0,00095
Ejemplo 975	0,00181	0,00078
Ejemplo 976		
Ejemplo 977	0,00421	0,00177
Ejemplo 978	0,00186	0,00074
Ejemplo 979	0,01358	0,00624
Ejemplo 980	0,00199	0,00078

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 981	0,00765	0,00317
Ejemplo 982	0,00244	0,00110
Ejemplo 983	0,00299	0,00143
Ejemplo 984	0,00228	0,00051
Ejemplo 985	0,00201	0,00060
Ejemplo 986	0,00083	0,00028
Ejemplo 987	0,00263	0,00080
Ejemplo 988	0,00583	0,00097
Ejemplo 989	0,00196	0,00056
Ejemplo 990	0,00541	0,00200
Ejemplo 991	0,00236	0,00076
Ejemplo 992	0,00163	0,00097
Ejemplo 993	0,00966	0,00249
Ejemplo 994	0,00193	0,00066
Ejemplo 997	0,00200	0,00044
Ejemplo 998	0,00300	0,00070
Ejemplo 999	0,00091	0,00019
Ejemplo 1000	0,00215	0,00051
Ejemplo 1001	0,00136	0,00031
Ejemplo 1002	0,00175	0,00041
Ejemplo 1003	0,00412	0,00116
Ejemplo 1004	0,08356	0,01395
Ejemplo 1006	0,00397	0,00114
Ejemplo 1007	0,00538	0,00114
Ejemplo 1008	0,01330	0,00277
Ejemplo 1009	0,01482	0,00263
Ejemplo 1010	0,02889	0,00447
Ejemplo 1011	0,02447	0,00381
Ejemplo 1012	0,07063	0,01867

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 1013	0,00979	0,00199
Ejemplo 1014	0,01277	0,00243
Ejemplo 1015	0,02946	0,00497
Ejemplo 1016	0,00227	0,00070
Ejemplo 1017	0,00098	0,00035
Ejemplo 1018	0,00176	0,00057
Ejemplo 1019	0,00111	0,00038
Ejemplo 1020	0,00772	0,00220
Ejemplo 1021	0,00260	0,00069
Ejemplo 1022	0,00149	0,00037
Ejemplo 1023	0,00232	0,00118
Ejemplo 1024	0,00510	0,00104
Ejemplo 1025	0,01273	0,00197
Ejemplo 1026	0,01294	0,00290
Ejemplo 1027	0,00848	0,00179
Ejemplo 1028	0,00411	0,00160
Ejemplo 1029	0,00327	0,00156
Ejemplo 1030	0,00249	0,00091
Ejemplo 1031	0,00092	0,00023
Ejemplo 1032	0,00275	0,00076
Ejemplo 1033	0,00208	0,00059
Ejemplo 1034	0,00159	0,00046
Ejemplo 1036	0,00054	0,00015
Ejemplo 1037	0,00107	0,00030
Ejemplo 1038	0,00286	0,00045
Ejemplo 1039	0,00504	0,00096
Ejemplo 1040	0,00435	0,00068
Ejemplo 1041	0,00572	0,00074
Ejemplo 1042	0,04056	0,00504

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 1043	0,02279	0,00371
Ejemplo 1044	0,03061	0,00467
Ejemplo 1045	0,03291	0,00818
Ejemplo 1046	0,06840	0,01062
Ejemplo 1047	0,00395	0,00051
Ejemplo 1048	0,00155	0,00028
Ejemplo 1049	0,00769	0,00114
Ejemplo 1050	0,00131	0,00026
Ejemplo 1051	0,00819	0,00104
Ejemplo 1052	0,00824	0,00148
Ejemplo 1053	0,00086	0,00020
Ejemplo 1054	0,00118	0,00033
Ejemplo 1055	0,00117	0,00038
Ejemplo 1056	0,01118	0,00219
Ejemplo 1057	0,00412	0,00081
Ejemplo 1058	0,01075	0,00177
Ejemplo 1059	0,00384	0,00085
Ejemplo 1060	0,00393	0,00095
Ejemplo 1061	0,00305	0,00065
Ejemplo 1062	0,00098	0,00025
Ejemplo 1063	0,00148	0,00025
Ejemplo 1064	0,00065	0,00018
Ejemplo 1065	0,00053	0,00018
Ejemplo 1066	0,00058	0,00021
Ejemplo 1067	0,00060	0,00027
Ejemplo 1068	0,00072	0,00014
Ejemplo 1069	0,00264	0,00053
Ejemplo 1070	0,00241	0,00073
Ejemplo 1071	0,00208	0,00086

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 1072	0,00174	0,00041
Ejemplo 1073	0,00299	0,00055
Ejemplo 1074	0,00186	0,00057
Ejemplo 1075	0,68224	0,12035
Ejemplo 1076	0,00231	0,00039
Ejemplo 1077	0,00085	0,00046
Ejemplo 1078	0,00067	0,00079
Ejemplo 1079	0,00464	0,00117
Ejemplo 1080	0,01286	0,00242
Ejemplo 1081	0,00643	0,00201
Ejemplo 1082	0,05816	0,01047
Ejemplo 1083	0,03519	0,00540
Ejemplo 1084	0,02330	0,00339
Ejemplo 1085	0,10763	0,02762
Ejemplo 1086	0,02068	0,00329
Ejemplo 1087	0,02651	0,00523
Ejemplo 1088	0,00406	0,00112
Ejemplo 1089	0,07138	0,02035
Ejemplo 1090	0,05109	0,01271
Ejemplo 1091	1,11486	0,29498
Ejemplo 1092	0,03491	0,00506
Ejemplo 1093	0,00658	0,00090
Ejemplo 1094	0,00384	0,00082
Ejemplo 1095	0,00111	0,00027
Ejemplo 1096	0,00200	0,00045
Ejemplo 1097	0,00332	0,00096
Ejemplo 1098	0,00575	0,00117
Ejemplo 1099	0,01883	0,00317
Ejemplo 1100	0,00389	0,00068

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 1101	0,01370	0,00264
Ejemplo 1102	0,00445	0,00085
Ejemplo 1103	0,00670	0,00144
Ejemplo 1104	0,00764	0,00143
Ejemplo 1105	0,00562	0,00119
Ejemplo 1106	0,00859	0,00182
Ejemplo 1107	0,01345	0,00175
Ejemplo 1108	0,02035	0,00278
Ejemplo 1109	0,00802	0,00145
Ejemplo 1110	0,00482	0,00075
Ejemplo 1111	0,00209	0,00036
Ejemplo 1112	0,00083	0,00024
Ejemplo 1113	0,00132	0,00037
Ejemplo 1114	0,00314	0,00068
Ejemplo 1115	0,00065	0,00019
Ejemplo 1116	0,00082	0,00022
Ejemplo 1117	0,00131	0,00030
Ejemplo 1118	0,00102	0,00030
Ejemplo 1119	0,00200	0,00035
Ejemplo 1120	0,00163	0,00028
Ejemplo 1121	0,00193	0,00026
Ejemplo 1122	0,00331	0,00037
Ejemplo 1123	0,01085	0,00134
Ejemplo 1124	0,01211	0,00158
Ejemplo 1125	0,01000	0,00093
Ejemplo 1126	0,00185	0,00050
Ejemplo 1127	0,00148	0,00038
Ejemplo 1128	0,00216	0,00074
Ejemplo 1129	0,00464	0,00126

ES 2 779 673 T3

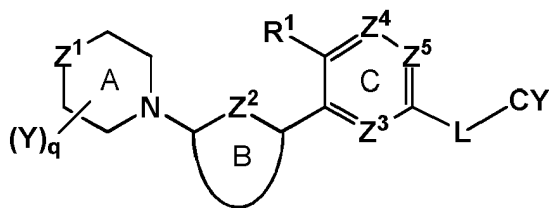
Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 1130	0,00224	0,00067
Ejemplo 1131	0,00234	0,00072
Ejemplo 1132	0,26960	0,06134
Ejemplo 1133	0,00129	0,00030
Ejemplo 1134	0,00499	0,00082
Ejemplo 1135	0,04295	0,00735
Ejemplo 1136	0,00503	0,00058
Ejemplo 1137	0,00062	0,00012
Ejemplo 1138	0,02778	0,00476
Ejemplo 1139	0,01434	0,00280
Ejemplo 1140	0,01345	0,00289
Ejemplo 1141	0,01574	0,00371
Ejemplo 1142	0,00318	0,00110
Ejemplo 1143	0,00181	0,00054
Ejemplo 1144	0,00156	0,00046
Ejemplo 1145	0,00130	0,00040
Ejemplo 1146	0,00187	0,00032
Ejemplo 1147	0,00831	0,00152
Ejemplo 1148	0,01192	0,00229
Ejemplo 1149	0,00313	0,00056
Ejemplo 1150	0,00160	0,00050
Ejemplo 1151	0,00060	0,00018
Ejemplo 1152	0,00125	0,00033
Ejemplo 1153	0,00215	0,00049
Ejemplo 1154	0,00060	0,00012
Ejemplo 1155	0,00066	0,00014
Ejemplo 1156	0,00073	0,00020
Ejemplo 1157	0,00043	0,00009
Ejemplo 1158	0,00163	0,00037

ES 2 779 673 T3

Comp.	CI-50 para b-Raf (μM)	CI-50 para c-Raf (μM)
Ejemplo 1159	0,00075	0,00015
Ejemplo 1160	0,00055	0,00016
Ejemplo 1161	0,00150	0,00030
Ejemplo 1162	0,00038	0,00007
Ejemplo 1163	0,00112	0,00020
Ejemplo 1164	0,00057	0,00012
Ejemplo 1165	0,00282	0,00072
Ejemplo 1166	0,00328	0,00074
Ejemplo 1167	0,00762	0,00212
Ejemplo 1168	0,00456	0,00121
Ejemplo 1169	0,00301	0,00060
Ejemplo 1170	0,03744	0,00384
Ejemplo 1171	25,00034	7,68543
Ejemplo 1172	25,00034	25,00034
Ejemplo 1173	18,59479	1,92537
Ejemplo 1174	25,00034	22,05985
Ejemplo 1175	0,08001	0,02036

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

Z¹ es O, S, S(=O) o SO₂;

Z² es N, S o CR^a, donde R^a es H, halo, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄;

R¹ es CN, halo, OH, alcoxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ que está sustituido opcionalmente con de uno a tres grupos seleccionados de halo, alcoxi C₁₋₄, CN e hidroxilo;

el Anillo B se selecciona de fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, pirimidona, pirazinona, piridazinona y tiazol, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con hasta dos grupos seleccionados de halo, OH, CN, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, -O-(alquilo C₁₋₄), NH₂, NH-(alquilo C₁₋₄), -N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂R², NHSO₂R², NHC(O)R², NHCO₂R², cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -O-(heteroarilo de 5-6 miembros), heterocicloalquilo C₄₋₈ y -O-(heterocicloalquilo de 4-8 miembros), donde cada heterocicloalquilo y heteroarilo contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros anulares,

donde cada alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, heteroarilo de 5-6 miembros y heterocicloalquilo de 4-8 miembros está sustituido opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados de oxo, hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y -(CH₂)₁₋₂Q donde Q es OH, alcoxi C₁₋₄, -CN, NH₂, -NHR³, -N(R³)₂, -SO₂R³, NHSO₂R³, NHC(O)OR³ o NHC(O)R³; cada R² y R³ es independientemente alquilo C₁₋₄; y

el Anillo B está fusionado opcionalmente con un anillo aromático o no aromático de 5-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde el anillo de 5-6 miembros puede estar sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, y si el anillo fusionado no es aromático, las opciones de sustituyente pueden incluir además oxo;

cada Y se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, halo, oxo, -(CH₂)_pOR⁴, -(CH₂)_pN(R⁴)₂, -(CH₂)_pNHC(O)R⁴, -(CH₂)_pNHCOO(alquilo C₁₋₄) e imidazol,

o dos grupos Y en el Anillo A se consideran de forma conjunta opcionalmente para formar un anillo fusionado o en puente con el anillo A, donde dicho anillo fusionado o en puente contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de N, O y S como miembro anular, y está sustituido opcionalmente con hasta dos grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, halo, oxo, -(CH₂)_pOR⁴, -(CH₂)_pN(R⁴)₂, -(CH₂)_pNHC(O)R⁴ y -(CH₂)_pNHCOO(alquilo C₁₋₄);

cada R⁴ es independientemente H o alquilo C₁₋₄;

cada p es independientemente 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente de CH y N y opcionalmente NO;

L es -C(=O)-NR⁴-[CY] o -NR⁴-C(=O)-[CY], donde [CY] indica qué átomo de L está unido a CY; y

CY es un anillo aromático seleccionado de fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, tiazol, isotiazol, oxazol, pirazol e isoxazol, donde el anillo está fusionado opcionalmente con un anillo tiofeno, imidazol, oxazolona o pirrol; y CY está sustituido con hasta dos grupos seleccionados de halo, CN, R⁵, OR⁵, SO₂R⁵, -S(=NH)(=O)R⁵, OH, NH₂, NHR⁵ y -N(R⁵)₂,

donde cada R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, heterociclilo C₄₋₆, heteroarilo de 5 miembros que contiene hasta tres heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros anulares, o cicloalquilo C₃₋₈, y R⁵ está sustituido opcionalmente con hasta cuatro grupos seleccionados de oxo, halo, CN, R⁶, OH, OR⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NHSO₂R⁶, NHCOOR⁶, NHC(=O)R⁶, -CH₂OR⁷, -CH₂N(R⁷)₂, donde cada R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₄ y cada R⁷ es independientemente H o alquilo C₁₋₄;

y dos R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ en el mismo átomo de nitrógeno se pueden considerar de forma conjunta para formar un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un N, O o S adicional como miembro anular y sustituido opcionalmente con hasta dos grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, oxo, halo, OH y alcoxi C₁₋₄.

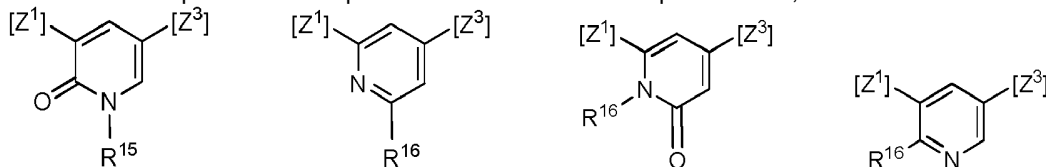
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z¹ es O; Z² es CH; CY se selecciona de fenilo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, piridona, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol; y R¹ es metilo o CF₃.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde CY es fenilo sustituido o piridin-4-ilo sustituido; donde CY está sustituido con al menos un grupo seleccionado de CF₃, OCF₃, *t*-butilo, -C(Me)₂CN y -SO₂Me.

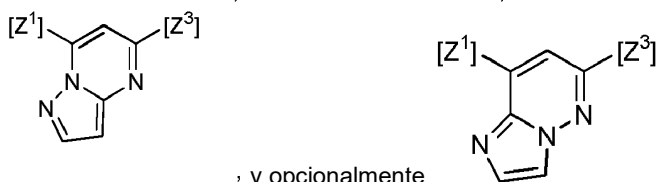
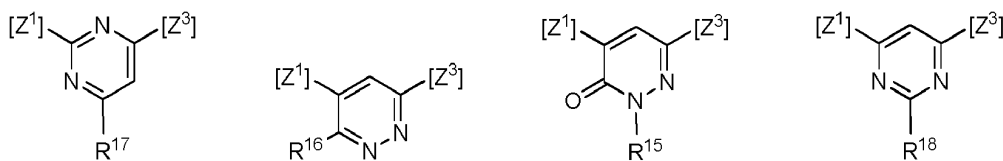
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Z⁴ es CH o N; y L es -C(=O)-NH-[CY], donde [CY] indica qué átomo de L está unido al anillo CY.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde L es -NH-C(=O)-[CY], donde [CY] indica qué átomo de L está unido al anillo CY; Z³ es N o CH; y q es 0.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anillo B se selecciona de



10



, y opcionalmente

y

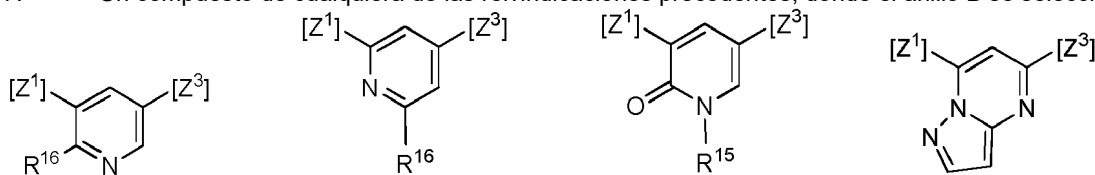
15

donde [Z¹] indica dónde se une el anillo que contiene Z¹ al anillo B, y [Z³] indica dónde se une el anillo que contiene Z³ al anillo B,

20

y R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan cada uno de R²⁰, CN, halo, -N(R²⁰)₂, -OR²⁰ y heterocicloalquilo C₄₋₈ sustituido opcionalmente con hasta dos grupos seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄, oxo y halo; donde cada R²⁰ es independientemente H o alquilo C₁₋₄ sustituido opcionalmente con hasta tres grupos seleccionados independientemente de halo, oxo, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, amino y CN, o anillo heterocíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con hasta dos grupos seleccionados independientemente de halo, oxo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxilo, amino y CN.

7. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el anillo B se selecciona de



25

Z³ y Z⁵ son ambos CH; Z⁴ es N o CH; y R¹ es metilo; L es -NH-C(=O)-[CY] y CY es fenilo o 4-piridinilo, y CY está sustituido con uno o dos grupos seleccionados de halo, CF₃, CF₂H, CFH₂, CFMe₂ y -CH₂NMe₂.

30

8. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona de
N-(4-metil-3-(6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(3-oxomorfolino)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 4-metil-3-(2-morfolino-6-(3-oxomorfolino)pirimidin-4-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
N-(6-metil-5-(2-morfolino-6-(3-oxomorfolino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(6-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 3-(6-(1,1-dioxidotiomorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
N-(3-(2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 3-(2-(1,1-dioxidotiomorfolino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
N-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 40 *N*-(5-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;

- N*-(3-(4,6-dimorfolinopirimidin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 3-(4,6-dimorfolinopirimidin-2-il)-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 3-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)benzamida;
 5 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)benzamida;
 5-(dimetilamino)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)nicotinamida;
 5-(*tert*-butil)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)nicotinamida;
 3-((dimetilamino)metil)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
 10 *N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida;
N-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonil)benzamida;
 3-(*tert*-butil)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isoxazol-5-carboxamida;
 5-(*tert*-butil)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isoxazol-3-carboxamida;
N-(3-(2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida;
 15 *N*-(4-metil-3-(2-(metilsulfonil)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(6-morfolino-2-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(2-(metilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 20 *N*-(3-(2-((2-idroxi)etil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(2-(3-idroxi)pirrolidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(2-(1*H*-imidazol-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(2-(2-idroxi)etoxi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(2-(metilsulfonamido)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(6-morfolino-2-(2-oxopirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 25 *N*-(3-(2-(4-(2-idroxi)propan-2-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(2-amino-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(2-((1,3-dihidroxi)propan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(2-(2-idroxi)etoxi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 30 *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(4-isopropil-6-morfolinopirimidin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(6-isopropil-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(6-(2,2-dimetilmorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 35 (*R*)-*N*-(3-(6-(3-(hidroxi)metil)morfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(6-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(1,4-oxazepan-4-il)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(6-(2-oxa-5-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(6-(8-oxa-3-azabicciclo[3.2.1]octan-3-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 40 (*R*)-*N*-(4-metil-3-(6-(2-metilmorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (*S*)-*N*-(4-metil-3-(6-(2-metilmorfolino)-2-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(6-(3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oksi)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(5-metil-2,6-dimorfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 45 *N*-(6-metil-5-(6-morfolinopiridazin-4-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6-metil-5-(5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 50 4-Metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-metil-3-(4-morfolinopiridin-2-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
N-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)piridazin-3-carboxamida;
 55 *N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida;
 2-(*tert*-butil)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)pirazin-2-carboxamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)pirimidin-5-carboxamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
 60 *N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
 3-(4-etilpiperazin-1-il)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)benzamida;
N-(3-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 65 (*S*)-*N*-(3-(2-(2-(hidroxi)metil)morfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;

- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-((2*R*,5*R*)-2-((dimetilamino)metil)-5-metilmorfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-((2*S*,5*S*)-2-((dimetilamino)metil)-5-metilmorfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 5-dimetilamino)-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)nicotinamida;
 (R)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-(3-metilmorfolino)piridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
 5 (S)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-(2-(hidroximetil)morfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 (R)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-(2-(metilamino)metil)morfolino)piridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
 (R)-*N*-(3-(2-(2-(acetamidometil)morfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida;
 (R)-((4-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)-[3,4'-bipiridin]-2-il)morfolin-2-il)metil)carbamato de metilo;
 (R)-*N*-(2'-(2-((2-hidroxiacetamido)metil)morfolino)-2-metil-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 10 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2-metoksi-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(2'-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(2'-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2'-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(3-(6-amino-4-morfolinopiridin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 15 *N*-(3-(2-amino-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 1-etil-*N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 4-metoksi-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 20 4-fluoro-3-metoksi-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida;
 3-(difluorometil)-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 3-(1,1-difluoroetil)-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida;
N-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
 25 *N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(metilsulfonil)benzamida;
 2-(*tert*-butil)-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 4-(hidroximetil)-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 30 4-(difluorometil)-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-(fluorometil)-3-(2-morfolinopiridin-4-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
N-(4-metil-3-(4-morfolinopiridin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
N-(4-metil-3-(2-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 35 3-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
N-(3-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 1-etil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-
 carboxamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 40 *N*-(4-metil-3-(6-morfolinopirazin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(4-metil-6-morfolino-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(6-morfolino-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6-metil-5-(6-morfolino-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(2-metoksi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 45 *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(1',2'-dimetil-5'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(5-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(6-metoksi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6'-metoksi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 50 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-metoksi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-metoksi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1'-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(1'-isopropil-2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 55 *N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(1-isopropil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
N-(1',2'-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 60 2-(*tert*-butil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(1',2'-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(3-(1-(2-hidroxi)etil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(1-(2-hidroxi)etil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 65 *N*-(1'-(2-hidroxi)etil)-2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;

- N*-(6'-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(1-(cianometil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 5 (R)-*N*-(3-(1-(1-cianoetil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (S)-*N*-(3-(1-(1-cianoetil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(1-(2-(metilsulfonyl)etil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(2-metil-1'-(2-(metilsulfonyl)etil)-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (S)-*N*-(3-(6-(1-cianoetoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (R)-*N*-(3-(6-(1-cianoetoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 10 4-metil-3-(1-(2-(metilsulfonyl)etil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
N-(3-(1-etil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(1'-etil-2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(1-etil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 15 *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(1-etil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 20 *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
N-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 25 *N*-(3-(4-etil-6-morfolino-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(4-(2,2-difluoroetil)-6-morfolino-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;
 3-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;
 3-(dimetilamino)metil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
 30 3-(4-etilpiperazin-1-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
 5-(dimetilamino)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)nicotinamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)benzamida;
 3-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 35 *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-fluoro-3-metoxibenzamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(metilsulfonyl)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(metilsulfonyl)benzamida;
 40 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 4-(difluorometil)-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 (2-(2'-metil-5-morfolino-6-oxo-5'-(3-(trifluorometil)benzamido)-[3,3'-bipiridin]-1(6H)-il)etil)carbamato de metilo;
 45 (2-(5-(2-metil-5-(3-(trifluorometil)benzamido)fenil)-3-morfolino-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil)carbamato de metilo;
N-(3-(4-metoxi-6-morfolinopiridin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(6-morfolino-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolinotiazol-5-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolinotiazol-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 50 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
N-(6'-ciano-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-(difluorometoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
N-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 55 *N*-(3-(6-(difluorometoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida;
N-(6'-(2,2-difluoroetoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-(2,2-difluoroetoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonyl)benzamida;
N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida;
 60 3-(difluorometil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)benzamida;
N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonyl)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-1-etil-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 65 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-*N*-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-metilbenzamida;

- 2-(difluorometil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metil-*N*-(3-(metilsulfonyl)fenil)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-idroxiopropan-2-il)isonicotinamida;
 5 *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-1-etil-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
N-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(metilsulfonyl)benzamida;
N-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(metilsulfonyl)isonicotinamida;
N-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida;
 5-ciclopropil-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isoxazol-3-carboxamida;
 10 *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6'-ciano-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(6'-ciano-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
 15 *N*-(6'-ciano-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida;
N-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida;
 2-ciclopropil-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(oxetan-3-il)isonicotinamida;
 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-*N*-(2-fluoro-5-(prop-1-en-2-il)fenil)-4-metilbenzamida;
 20 *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
 3-((dimetilamino)metil)-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
N-(2-cloro-6'-metoxi-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(1-cianociclopropil)isonicotinamida;
N-(2-cloro-6'-metoxi-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
 25 *N*-(2-cloro-6'-metoxi-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
N-(2-cloro-6'-metoxi-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
N-(2-cloro-6'-metoxi-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 30 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
N-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 6-ciclopropil-*N*-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida;
 35 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetraidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetraidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(5-morfolino-6'-((tetraidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)fenil)-2-(metilsulfonyl)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(5-morfolino-6'-((tetraidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 6-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6'-((tetraidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
 40 2-(2-idroxiopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6'-((tetraidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
N-(5'-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-metil-6'-((tetraidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(5'-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-metil-6'-((tetraidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
 45 *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
N-(6'-metoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
N-(5'-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-6'-etoxi-2-metil-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(6'-metoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida;
 50 (*R*)-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-(3-metilmorfolino)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 (*S*)-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-(3-metilmorfolino)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida;
N-(6'-cloro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(1-cianociclopropil)isonicotinamida;
N-(6'-cloro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida;
 55 *N*-(6'-cloro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
N-(6'-cloro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(6'-cloro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
N-(6'-cloro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(2-cianopropan-2-il)piridazin-4-carboxamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 60 *N*-(2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(6'-fluoro-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6'-(2-idroxi-etoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 65 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-(2-idroxi-etoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;

- N*-(6'-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-(trifluorometil)picolinamida;
 6-(1-cianociclopropil)-*N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
 (*R*)-6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-(3-metilmorfolino)-[3,3'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida;
N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-6-(2-fluoropropan-2-il)piridazin-4-carboxamida;
 5 *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-6-(2-fluoropropan-2-il)piridazin-4-carboxamida;
 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metil-*N*-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzamida;
N-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6'-(dimetilamino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida;
N-(2-metil-5'-(3-oxomorfolino)-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 10 (*S*)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (*R*)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6'-(2-metoxi-etoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-isopropil-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 15 *N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-(oxetan-3-iloxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6'-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6'-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
rac-N-(6'-(((1,3-*cis*)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
rac-N-(6'-(((1,3-*trans*)-3-hidroxiciclopentil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 20 *N*-(6'-((3-hidroxiciclohexil)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(2-metil-6'-((1-metilazetidina-3-il)oxi)-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6'-(2-oxaespiro[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-isopropil-*N*-(6'-metoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(6'-metoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 25 *N*-(6'-(azetidina-3-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6'-(2-cianopropan-2-il)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(2-metil-6'-((metilsulfonil)metil)-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-metil-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-etil-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 30 *N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-*N*-propil-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(1-etil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(1'-etil-2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(1'-(2-cianoetil)-2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(1-(2-cianoetil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
 35 *N*-(3-(1-(2-cianoetil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida;
N-(3-(1-(2-cianoetil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(difluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-((3-metiloxetan-3-il)metil)-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 40 4-metoxi-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometoxi)benzamida;
 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 3-etoxi-4-fluoro-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;
 3-isopropoxi-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;
 45 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;
 2-isopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 50 *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)benzamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)benzamida;
 2-etil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 2-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 55 *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(oxetan-3-il)isonicotinamida;
 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 3-(cianometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;
 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
 60 *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 6-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
 6-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)picolinamida;
 1-etil-3-metil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 65 1,3-dimetil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

- 1-isopropil-3-metil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
3-ciclopropil-1-metil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
1-metil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
5-isopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isoxazol-3-carboxamida;
5 5-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isoxazol-3-carboxamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxamida;
10 3-ciclopropil-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-5-isopropilisoxazol-3-carboxamida;
5-ciclopropil-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)isoxazol-3-carboxamida;
1,3-dimetil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
15 *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2,5-dimetiloxazol-4-carboxamida;
trans-1,3-dimetil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica;
cis-1,3-dimetil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida racémica;
(*R*)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetamida;
20 (*S*)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetamida;
3-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)benzamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
2-(difluorometil)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
25 3-(1,1-difluoroetil)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)benzamida;
3-(difluorometil)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)benzamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-etoxi-4-fluorobenzamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-fluoro-3-isopropoxibenzamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-etoxibenzamida;
30 *N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-isopropoxibenzamida;
2-(*tert*-butil)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
35 2-cloro-3-(1-cianociclopropil)-*N*-(1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)benzamida;
N-(2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
N-(2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(difluorometil)benzamida;
N-(2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
40 *N*-(2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-ciano-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(difluorometil)benzamida;
45 *N*-(4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
N-(4-ciano-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(4-ciano-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
3-(difluorometil)-*N*-(4-fluoro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;
50 *N*-(4-ciano-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(4-ciano-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(4-ciano-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(difluorometil)benzamida;
N-(4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-2-isopropilisonicotinamida;
N-(2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida;
55 2-cloro-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida;
2-cloro-*N*-(3-(2-idroxiopropan-2-il)fenil)-1'-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida;
4-cloro-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
4-cloro-*N*-(3-(difluorometil)fenil)-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida;
4-cloro-*N*-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida;
60 4-metil-*N*-(3-(4-metil-1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil)-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida;
4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-fenilbenzamida;
N-(3-(difluorometil)fenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida;
N-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida;
4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(piridin-2-il)benzamida;
65 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(piridin-3-il)benzamida;

- 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;
N-(3-etilfenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida;
N-(3-isopropilfenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida;
N-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida;
5 4-metil-*N*-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida;
N-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida;
N-(3-metoxifenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida;
4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometoksi)fenil)benzamida;
N-(5-metoxipiridin-3-il)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida;
10 1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida;
N-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida;
N-(3-(difluorometil)fenil)-1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida;
N-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-1',2-dimetil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-carboxamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(3-oxomorfolino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
15 2-(dimetilamino)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
2-(etil(metil)amino)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
2-(azetidina-1-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
2-((2-metoxietil)(metil)amino)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
2-((2-hidroxi-etil)(metil)amino)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
20 2-(metil(2-(metilamino)etil)amino)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isonicotinamida;
4-(1,2-dihidroxi-etil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
4-(1,2-dihidroxi-etil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
4-(hidroxi-metil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
4-(2-aminoetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
25 *N*-(3-(5-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(5-(6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-(aminometil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)benzamida;
30 *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-3-((metilamino)metil)-5-(trifluorometil)benzamida;
3-(hidroxi-metil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
3-(aminometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
2-(*tert*-butil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
35 *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)benzamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-2-(metilsulfonyl)isonicotinamida;
2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
2-etil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
2-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
40 *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-2-(oxetan-3-il)isonicotinamida;
2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
2-(1-cianociclopropil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
1-etil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
45 2-isopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)benzamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
50 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-3-(metilsulfonyl)isonicotinamida;
6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
3-(4-etilpiperazin-1-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
3-fluoro-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-5-morfolinobenzamida;
55 *N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-3-(oxetan-3-il)benzamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-3-(2-(metilsulfonyl)propan-2-il)benzamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
6-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
60 3-((dimetilamino)metil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida;

- N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-1-etil-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
- N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida;
- N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
- 5 *N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida;
- 3-(difluorometil)-*N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida;
- 2-(*tert*-butil)-*N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
- 2-(difluorometil)-*N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
- N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(metilsulfonil)benzamida;
- 10 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
- 2-ciclopropil-*N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
- N*-(1',2-dimetil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)benzamida;
- N*-(2-cloro-1'-metil-6'-morfolino-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
- N*-(3-(difluorometil)fenil)-4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida;
- 15 *N*-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida;
- N*-(3-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)-4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzamida;
- 4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-*N*-fenilbenzamida;
- 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(1-etil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- 20 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(3-(1-etil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- N*-(3-(1-etil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
- N*-(3-(1-etil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida;
- (*R*)-2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-(3-metilmorfolino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
- (*R*)-2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(1',2-dimetil-6'-(3-metilmorfolino)-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
- 25 (*S*)-2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-(3-metilmorfolino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
- (*S*)-2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(1',2-dimetil-6'-(3-metilmorfolino)-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
- N*-(3-(6-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
- N*-(6'-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-cloro-1'-metil-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
- 30 (*R*)-2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6'-(2-(hidroximetil)morfolino)-1',2-dimetil-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
- (*S*)-2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6'-(2-(hidroximetil)morfolino)-1',2-dimetil-2'-oxo-1',2'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(6-morfolinopirazin-2-il)fenil)isonicotinamida;
- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
- 35 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
- 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
- 2-(difluorometil)-*N*-(6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
- N*-(6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
- 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(6-metil-5-(6-morfolinopirazin-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
- 40 *N*-(3-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N*-(5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(5-metoksi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
- 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(5-(5-metoksi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
- 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(5-(5-metoksi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
- 45 3-((dimetilamino)metil)-*N*-(5-(5-metoksi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
- 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(5-(5-metoksi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
- N*-(5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
- 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
- 50 *N*-(5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
- N*-(5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida;
- 3-((dimetilamino)metil)-*N*-(5-(5-etoxi-6-morfolinopirazin-2-il)-6-metilpiridin-3-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
- N*-(3-(5-metoksi-6-morfolinopirazin-2-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
- N*-(3-(6-metoksi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
- 55 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(6-metoksi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(3-(6-metoksi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- 2-ciclopropil-*N*-(3-(6-metoksi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- N*-(3-(6-metoksi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
- 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(3-(6-metoksi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- 60 *N*-(3-(6-metoksi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonil)benzamida;
- N*-(3-(6-metoksi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
- 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(3-(6-metoksi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(3-(6-metoksi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-metoksi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida;
- 65 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-metoksi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;

- N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonil)benzamida;
 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 3-(difluorometil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)benzamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 5 2-ciclopropil-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida;
 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 10 *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida;
N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 (S)-*N*-(5-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (S)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 15 *N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-4-((etilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 4-((dimetilamino)metil)-*N*-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 20 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)picolinamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
 25 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
N-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-4-(trifluorometil)picolinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 30 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
N-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 35 *N*-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-4-(trifluorometil)picolinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(6-(2-metoxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(3-(6-(2-metoxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 40 *N*-(3-(6-(2-metoxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)-4-(trifluorometil)picolinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(3-(6-(2-metoxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-(2-metoxi-etoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
 45 3-(difluorometil)-*N*-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)benzamida;
N-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 2-ciclopropil-*N*-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
 50 *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
N-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida;
 2-ciclopropil-*N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
 55 *N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
N-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
N-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
N-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(metilsulfonil)benzamida;
 60 3-(difluorometil)-*N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)benzamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
N-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-isopropilisonicotinamida;
 (R)-*N*-(5-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (R)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
 65 (R)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-etoxi-5-(3-metilmorfolino)piridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;

- N*-(5-(5-(2-(1H-imidazol-2-il)morfolino)-6-etoxipiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(5-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-4-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 5 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
N-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
N-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
N-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
 10 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)piridazin-4-carboxamida;
N-(6-metil-5-(5-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridazin-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)benzamida;
 15 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 1-etil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 20 2-etil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 6-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
 25 *N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-2-(oxetan-3-il)isonicotinamida;
 3-(4-etilpiperazin-1-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
N-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 30 3-(cianometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)benzamida;
 4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)benzamida;
 2-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 35 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 2-isopropil-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 3-((dimetilamino)metil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
 40 (S)-2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-(3-metilmorfolino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 (S)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-(3-metilmorfolino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 (S)-2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-(3-metilmorfolino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
N-(3-(5-(2,2-dimetilmorfolino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(5-(2,2-dimetilmorfolino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 45 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(5-(2,2-dimetilmorfolino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
N-(3-(5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
N-(3-(5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida;
 50 *N*-(3-(5-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(5-(3,3-dimetilmorfolino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 (R)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-(3-metilmorfolino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 (R)-2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-(3-metilmorfolino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 55 (R)-2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-(3-metilmorfolino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 60 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 3-(difluorometil)-*N*-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)benzamida;
 65 2-ciclopropil-*N*-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;

- 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(6-metil-5-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
N-(5-(4-ciano-3-morfolinofenil)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(5-(4-ciano-3-morfolinofenil)-6-metilpiridin-3-il)-3-((dimetilamino)metil)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(5-(4-ciano-3-morfolinofenil)-6-metilpiridin-3-il)-2-isopropilisonicotinamida;
5 *N*-(6-metil-5-(4-(metilsulfonyl)-3-morfolinofenil)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(4-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)benzamida;
10 2-(*tert*-butil)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
3-(difluorometil)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)benzamida;
N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida;
N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida;
15 3-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)benzamida;
N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonyl)isonicotinamida;
1-etil-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonyl)benzamida;
N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida;
20 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(oxetan-3-il)isonicotinamida;
2-(1-cianociclopropil)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida;
3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
25 (*R*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
(*R*)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida;
(*S*)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida;
(*S*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-(3-metilmorfolino)pirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
N-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
30 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
N-(3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
1-etil-*N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
35 2-(difluorometil)-*N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
3-(difluorometil)-*N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)benzamida;
N-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida;
2-(*tert*-butil)-*N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
40 3-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)benzamida;
6-ciclopropil-*N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)piridazin-4-carboxamida;
2-(1-cianociclopropil)-*N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
N-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(oxetan-3-il)isonicotinamida;
6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)piridazin-4-carboxamida;
45 3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metil-*N*-fenilbenzamida;
N-(3-(2-cianopropan-2-il)fenil)-3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;
N-(3-(difluorometil)fenil)-3-(2-(etilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilbenzamida;
2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
N-(5-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
50 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-((2-hidroxi)etil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida;
(*S*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(2-((2-hidroxi)propil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
(*S*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-((2-hidroxi)propil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
(*S*)-*N*-(5-(2-((2-hidroxi)propil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
55 (*R*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-((2-hidroxi)propil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
(*R*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(2-((2-hidroxi)propil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
(*R*)-*N*-(5-(2-((2-hidroxi)propil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
(*S*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(2-((1-hidroxi)propil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
60 (*S*)-*N*-(5-(2-((1-hidroxi)propil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
(*S*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-((1-hidroxi)propil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
(*R*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(2-((1-hidroxi)propil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
(*R*)-*N*-(5-(2-((1-hidroxi)propil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
65 (*R*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-((1-hidroxi)propil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;

- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- 5 *N*-(5-(2-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(2-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- 10 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- N*-(3-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida;
- N*-(3-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
- N*-(3-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonyl)isonicotinamida;
- N*-(5-(2-(dimetilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 15 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(2-etoksi-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- N*-(3-(2-etoksi-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
- N*-(3-(2-etoksi-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida;
- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-etoksi-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 20 3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(5-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
- N*-(5-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N*-(5-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 3-(difluorometil)-*N*-(5-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)benzamida;
- 25 *N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida;
- 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
- N*-(5-(2-(4-etilpiperazin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N*-(6-metil-5-(6-morfolino-2-(piperazin-1-il)pirimidin-4-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 30 *N*-(5-(2-(azetidin-3-iloksi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N*-(3-(2-(azetidin-3-iloksi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida;
- N*-(3-(2-(azetidin-3-iloksi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida;
- N*-(3-(2-(azetidin-3-iloksi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
- N*-(3-(2-(azetidin-3-iloksi)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
- 35 (S)-*N*-(6-metil-5-(2-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- (S)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)isonicotinamida;
- (S)-*N*-(4-metil-3-(2-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
- (S)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(2-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
- 40 (S)-2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(2-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)fenil)isonicotinamida;
- N*-(3-(2-(azetidin-3-ilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida;
- N*-(5-(2-(azetidin-3-ilamino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- N*-(5-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
- 45 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
- 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)fenil)isonicotinamida;
- N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
- 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)fenil)isonicotinamida;
- 50 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
- 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(4-metil-3-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)fenil)isonicotinamida;
- 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
- N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
- 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
- 55 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
- N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
- 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
- 2-(difluorometil)-*N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
- 3-(difluorometil)-*N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)benzamida;
- 60 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)fenil)isonicotinamida;
- N*-(4-metil-3-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)fenil)-2-(metilsulfonyl)isonicotinamida;
- N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)-2-(metilsulfonyl)isonicotinamida;
- 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)piridazin-4-carboxamida;
- N*-(6-metil-5-(7-morfolinopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida;
- 65 (R)-*N*-(4-metil-3-(4-(3-metilmorfolino)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;

- N*-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-3-(metilsulfonil)benzamida;
 1-etil-3-metil-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1,3-dimetil-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5 1-isopropil-3-metil-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1,3-dimetil-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 3-ciclopropil-1-metil-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 5-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)isoxazol-3-carboxamida;
N-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
 10 *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida;
 2-(2-hidroxipropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (*R*)-*N*-(4-metil-3-(8-(3-metilmorfolino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(5-morfolino-2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-7-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 15 *N*-(4-metil-3-(7-morfolino-2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-5-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(5-morfolinoimidazo[1,2-c]pirimidin-7-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(4-morfolino-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 20 *N*-(5-(8-(2-(1H-imidazol-2-il)morfolino)imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(4-morfolinopirido[2,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 25 *N*-(4-metil-3-(1-metil-7-morfolino-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(4-morfolinofuro[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(7-morfolinotiazolo[5,4-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(2-hidroxipropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)isonicotinamida;
 30 2-isopropil-*N*-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(*tert*-butil)-*N*-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)isonicotinamida;
 3-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)benzamida;
 35 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)benzamida;
N-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
 40 *N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
N-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,5-dioxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)benzamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,5-dioxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,5-dioxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida;
 45 *N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,5-dioxido-6,7-dihidrotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (*R*)-2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4-(3 metilmorfolino)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(8 morfolinoimidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-7-morfolino-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)isonicotinamida;
 50 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5H-pirrol[3,2-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(5-(2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamido)-2-metilfenil)-4-morfolino-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato
 de *tert*-butilo;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida;
 55 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2-il)fenil)isonicotinamida;
N-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida;
 2-isopropil-*N*-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 2-(2-hidroxipropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 60 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 3-(difluorometil)-*N*-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)benzamida;
 4-(1,2-dihidroxietil)-*N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 3-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil)benzamida;
N-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 65 *N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-a]piridin-6-il)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida;

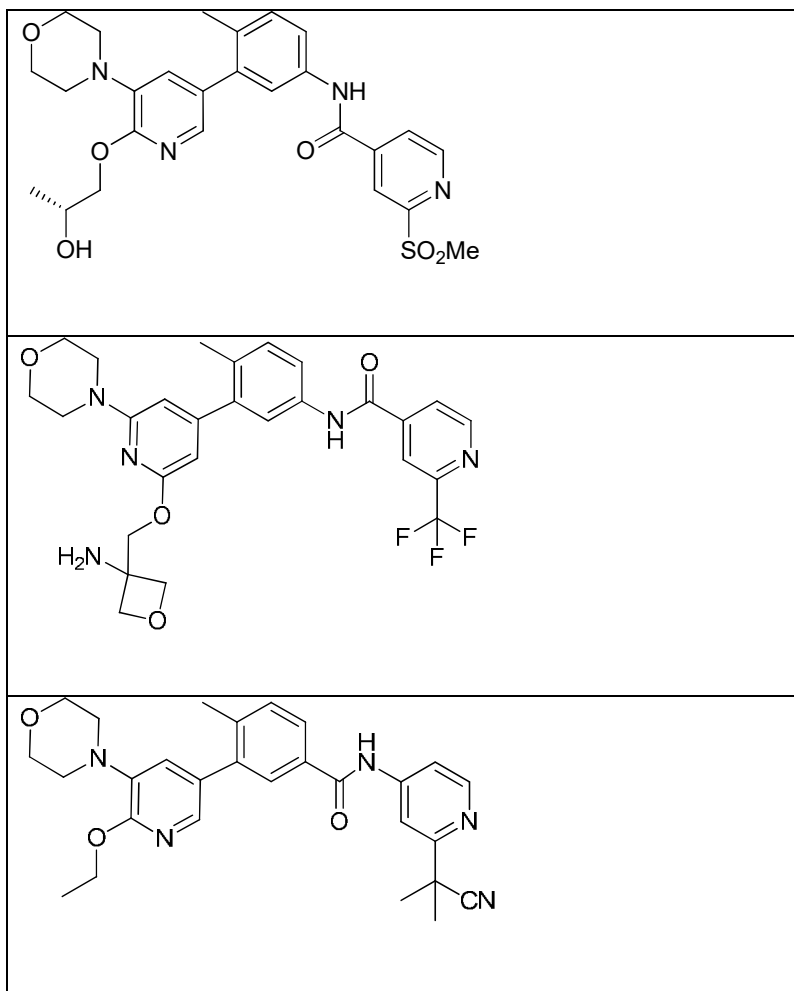
- 4-ciano-*N*-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 3-(difluorometil)-*N*-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-3-il)benzamida;
 5 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 2-isopropil-*N*-(6-metil-5-(8 morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
N-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6-metil-5-(8-morfolinoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)piridin-3-il)-4-((metilamino)metil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 10 *N*-(6-metil-5-(4-morfolino-6,6-dioxido-5,7-dihidrotieno[3,4-*d*]pirimidin-2-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 1-óxido de 2-metil-3-(4-morfolino-6,6-dioxido-5,7-dihidrotieno[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-5-(3-(trifluorometil)benzamido)piridina;
 4-metil-3-(8-morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 4-metil-3-(4-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*d*]pirimidin-2-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida;
 6-(1-cianociclopropil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
 15 4-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)picolinamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-6-morfolino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)fenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida;
 6-(1-cianociclopropil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
 4-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)picolinamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida;
 20 4-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)picolinamida;
 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)picolinamida;
 4-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)picolinamida;
 3-(2-aminopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida;
 25 4-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(1-metil-5-morfolino-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)picolinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(5-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(5-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(5-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida;
N-(5-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(1,1-difluoropropil)isonicotinamida;
 30 *N*-(5-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
N-(5-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida;
N-(5-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida;
N-(5-(6-(2,2-difluoroetoxi)-5-morfolinopiridazin-3-il)-6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 35 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
N-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)picolinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 40 2-(1,1-difluoropropil)-*N*-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6-metil-5-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 45 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(6-(metilsulfonil)-5-morfolinopiridazin-3-il)fenil)-4-(trifluorometil)picolinamida;
N-(5-(6-metoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-6-metilpiridazin-3-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6'-(2,2-difluoroetoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida;
 50 6-(1-cianociclopropil)-*N*-(6'-(2,2-difluoroetoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida;
N-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(metilsulfonil)benzamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 55 2-ciclopropil-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-(trifluorometil)picolinamida;
 4-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida;
 6-(1-cianociclopropil)-*N*-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 60 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 4-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)picolinamida;
 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)picolinamida;
N-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
 65 *N*-(3-(6-isopropoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida;

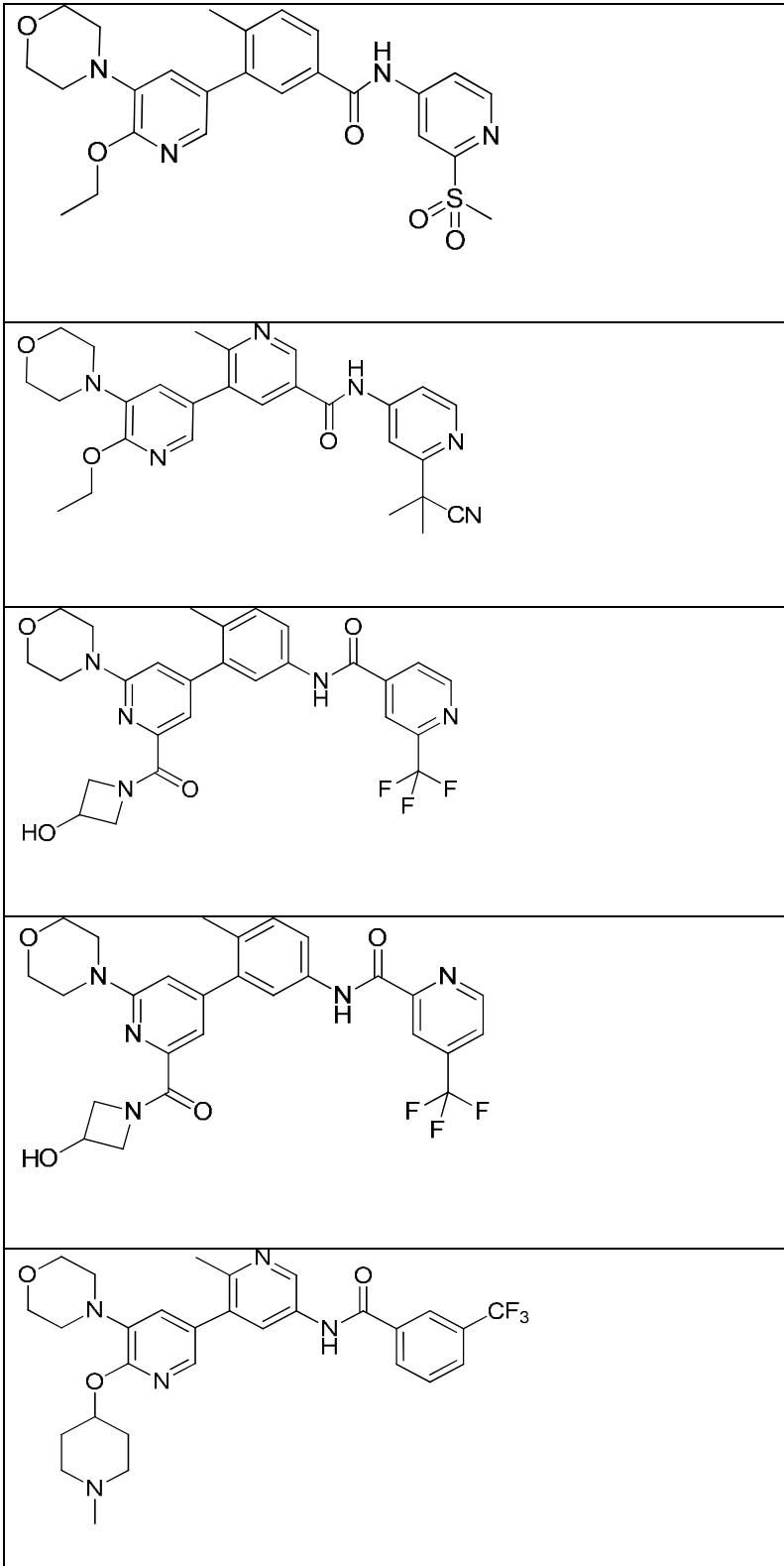
- 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 5 4-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida;
 4-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida;
 4-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida;
 4-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida;
N-(6'-isopropoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-5-(trifluorometil)nicotinamida;
 10 3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-*N*-(5-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-il)-4-metilbenzamida;
 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-(2,2-difluoroetoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida;
N-(6'-(2-oxaespиро[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
N-(6'-(2-oxaespиро[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida;
N-(6'-(2-oxaespиро[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(difluorometil)isonicotinamida;
 15 *N*-(6'-(2-oxaespиро[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-ciclopropilisonicotinamida;
N-(6'-(2-oxaespиро[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-cianopropan-2-il)isonicotinamida;
N-(6'-(2-oxaespиро[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-(2-fluoropropan-2-il)picolinamida;
N-(6'-(2-oxaespиро[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)picolinamida;
N-(6'-(2-oxaespиро[3.3]heptan-6-iloxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-(2-cianopropan-2-il)picolinamida;
 20 4-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6'-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida;
N-(6'-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)picolinamida;
 4-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida;
 4-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6'-(2-hidroxi-etoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida;
N-(3-(6-etoxi-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-3-(*S*-metilsulfonimidoil)benzamida;
 25 *N*-(6'-etoxi-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(*S*-metilsulfonimidoil)benzamida;
N-(2-metil-5'-morfolino-6'-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)benzamida;
N-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 30 4-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)picolinamida;
N-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(difluorometil)isonicotinamida;
N-(6'-(difluorometoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoropropil)isonicotinamida;
 (*R*)-*N*-(6'-(2-hidroxi-propoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (*S*)-*N*-(6'-((1-hidroxiopropan-2-il)oxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 35 *N*-(6'-(2-hidroxi-etil)(metil)amino)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 5-(2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamido)-2-metilfenil)-*N*-metil-3-morfolinopicolinamida;
N-(2-metil-5'-morfolino-6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (*S*)-*N*-(3-(6-(2-hidroxi-propoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
 (*S*)-2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(6'-(2-hidroxi-propoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 40 (*R*)-*N*-(3-(2-(2-hidroxi-propil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(6'-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6'-((4-hidroxi-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(6'-((dihidro-2H-piran-4(3H)-ilideno)metil)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 45 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-ciclopropil)-*N*-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
N-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-5-(trifluorometil)nicotinamida;
N-(3-(6-(2-hidroxi-etoxi)-5-morfolinopiridin-3-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 50 (*R*)-2-(2'-(2'-metil-5-morfolino-5'-3-(trifluorometil)benzamido)-[3,3'-bipiridin]-6-il)oxi)propil)carbamato de metilo;
N-(3'-fluoro-6'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
N-(3-(3-fluoro-2-(2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(3-(3-fluoro-2-(2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
N-(3-(3-fluoro-6-(2-hidroxi-etil)amino)-2-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 55 2-(difluorometil)-*N*-(3-(3-fluoro-6-(2-hidroxi-etil)amino)-2-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
N-(3-(3-fluoro-6-(2-hidroxi-etil)amino)-2-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida;
 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(3-(3-fluoro-6-(2-hidroxi-etil)amino)-2-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(3-fluoro-6-(2-hidroxi-etil)amino)-2-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida;
N-(3-(3-fluoro-6-(2-hidroxi-etil)amino)-2-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 60 *N*-(3-(3,5-difluoro-2-(2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(3-(3,5-difluoro-2-(2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(3-(3-fluoro-2-(2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metil-*N*-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzamida;
N-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-3-(6-metoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilbenzamida;
 65 *N*-(2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-il)-3-(6-etoxi-5-morfolinopiridazin-3-il)-4-metilbenzamida;

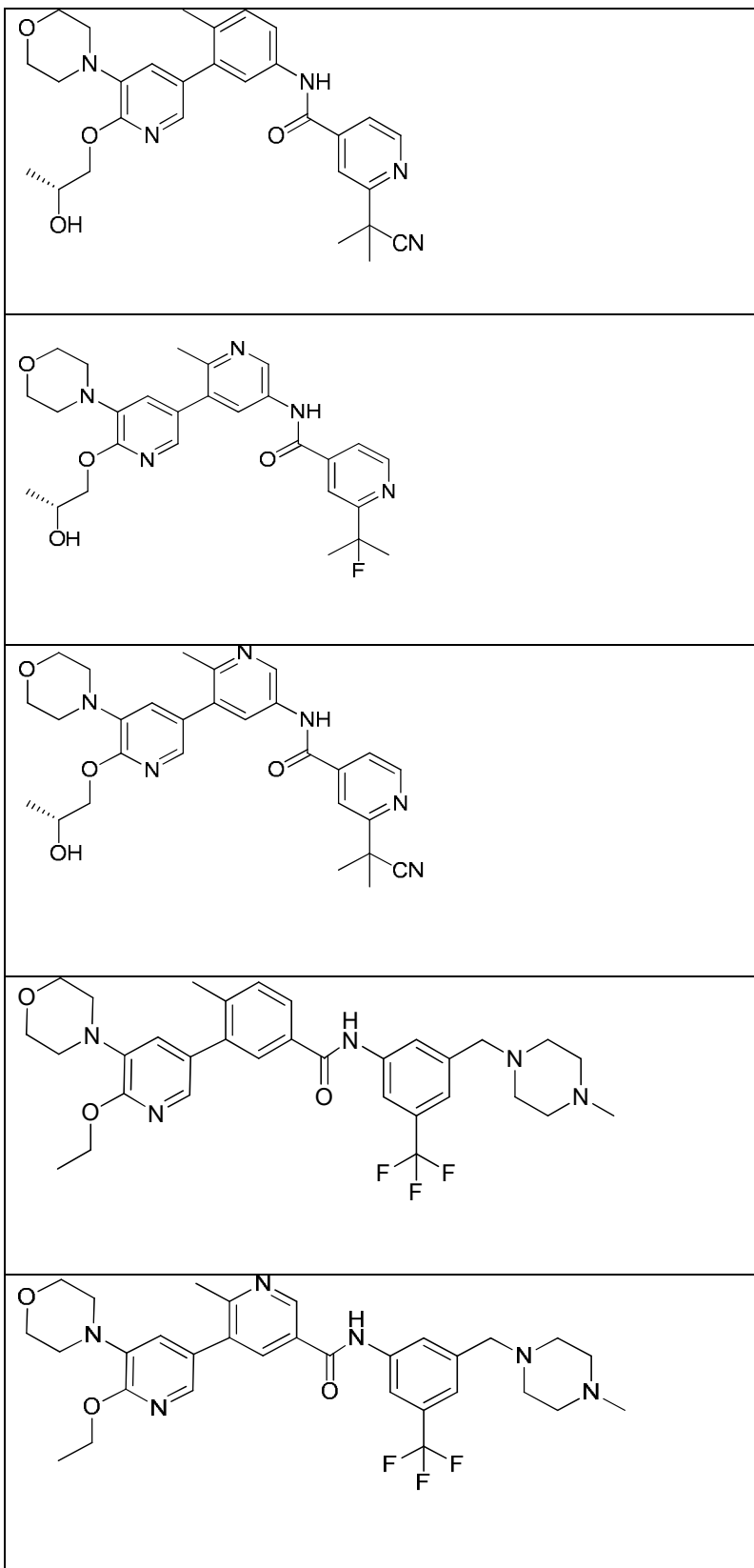
- (R)-N-(6'-((1-hidroxiopropan-2-il)oksi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (S)-N-(6'-(2-hidroxiopropoksi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (R)-N-(3-(6-((2-hidroxiopropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 (R)-2-(1,1-difluoroetil)-N-(3-(6-((2-hidroxiopropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 5 (R)-2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(3-(6-((2-hidroxiopropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 (R)-2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(6-((2-hidroxiopropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 N-(5-etoksi-2'-metil-6'-morfolino-[2,3'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-N-(5-etoksi-2'-metil-6'-morfolino-[2,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 N-(6'-(((3R,4S)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 10 N-(6'-(((3S,4R)-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 N-(6'-((4-deuterio-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 N-(2-metil-5'-morfolino-6'-(trideuteriometoksi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 N-(6'-(2-(2-hidroxi-etoksi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 N-(6'-((1,1-diosidiotetrahidro-2H-piropiran-4-il)oksi)-2-metil-5'-morfolino-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 15 N-(2-metil-5'-morfolino-6'-((4-deuteriotetrahidro-2H-piran-4-il)oksi)-[3,3'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 3-(difluorometil)-N-(3-(2-((2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)benzamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-N-(3-(2-((2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 3-(difluorometil)-N-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida;
 2-(difluorometil)-N-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 20 N-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-N-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 N-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
 1-etil-N-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-
 25 carboxamida;
 3-(4-etilpiperazin-1-il)-N-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
 N-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida;
 N-(3-(2-((2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(2-((2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida;
 30 6-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-((2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida;
 2-(1-cianociclopropil)-N-(3-(2-((2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 N-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida;
 2-(difluorometil)-N-(3-(2-((2-hidroxi-etil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 35 N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidrofuran-3-il)metil)amino)piridin-4-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-N-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-ciclopropil-N-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoropropil)-N-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 40 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(3-(2-(3-hidroxi-azetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 N-(3-(2-(3-hidroxi-azetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 1-etil-N-(3-(2-(3-hidroxi-azetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-
 carboxamida;
 N-(3-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 45 N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)amino)piridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (R)-N-(3-(2-(4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 (R)-N-(3-(2-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 N-(3-(2-(2-hidroxiopropanamido)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-(difluorometil)-N-(3-(2-(3-hidroxi-azetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 50 2-ciclopropil-N-(3-(2-(3-hidroxi-azetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 N-(3-(2-(3-hidroxi-azetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida;
 N-(3-(2-(3-hidroxi-azetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 2-(1-cianociclopropil)-N-(3-(2-(3-hidroxi-azetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(difluorometil)-N-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilazetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 55 N-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilazetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 N-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilazetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonil)benzamida;
 5-(difluorometil)-N-(3-(2-(3-hidroxi-azetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida;
 6-ciclopropil-N-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilazetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida;
 3-(difluorometil)-N-(3-(2-(3-hidroxi-azetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)benzamida;
 60 2-(1,1-difluoroetil)-N-(3-(2-(3-hidroxi-azetididin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 3-(difluorometil)-N-(2'-((3-hidroxi-azetididin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-N-(2'-((3-hidroxi-azetididin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 N-(2'-((3-hidroxi-azetididin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-isopropilisonicotinamida;
 N-(2'-((3-hidroxi-azetididin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida;
 65 2-(2-cianopropan-2-il)-N-(2'-((3-hidroxi-azetididin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;

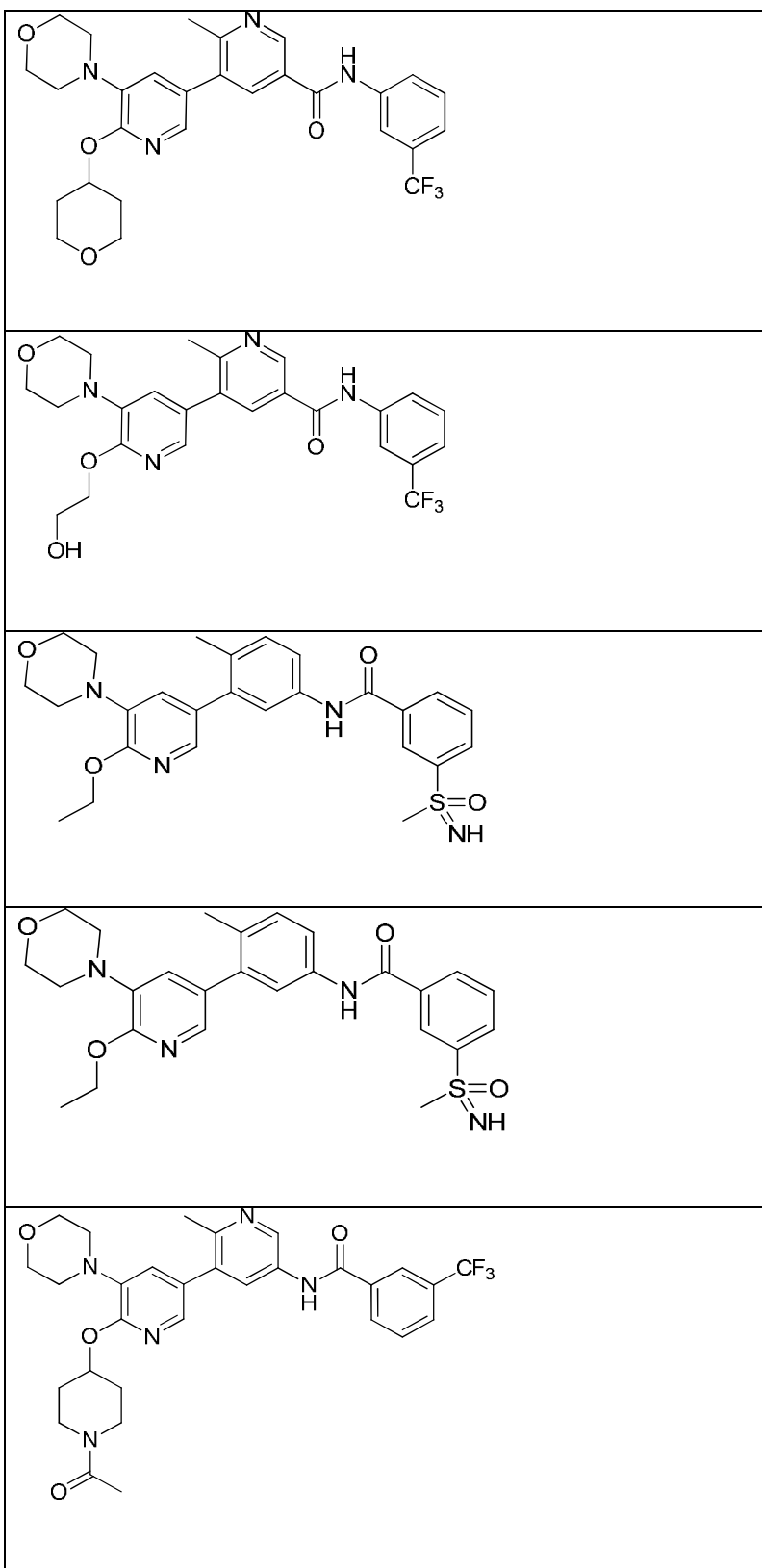
- N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(metilsulfonil)benzamida;
 3-((dimetilamino)metil)-*N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
 1-etil-*N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
- 5 3-(4-etilpiperazin-1-il)-*N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-5-(trifluorometil)benzamida;
N-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-*ilo*;
N-(2'-*tert*-butil)-*N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
N-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)benzamida;
- 10 *N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida;
 5-ciclopropil-*N*-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isoxazol-3-carboxamida;
N-(2'-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 5-ciclopropil-*N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isoxazol-3-carboxamida;
N-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(metilsulfonil)benzamida;
- 15 *N*-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
N-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida;
N-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2-(metilsulfonil)propan-2-il)benzamida;
N-(3-(2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzamida;
 6-ciclopropil-*N*-(2'-(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)piridazin-4-carboxamida;
- 20 2-ciclopropil-*N*-(2'-(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(2'-(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(2'-(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(2'-(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(2'-(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
- 25 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2'-(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(2'-(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(1-cianociclopropil)-*N*-(3-(2-(3-hidroxi-3-metilacetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
N-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
- 30 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
N-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-1-etil-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 3-(difluorometil)-*N*-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)benzamida;
N-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-isopropilisonicotinamida;
- 35 *N*-(3-(2,6-dimorfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
 2-isopropil-*N*-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 3-(difluorometil)-*N*-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
- 40 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(metilsulfonil)isonicotinamida;
 1-etil-*N*-(2-metil-2',6'-dimorfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-6-oxo-5-(trifluorometil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida;
N-(4-metil-3-(2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(3-(2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
- 45 *N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(piperazin-1-il)piridin-4-il)fenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(2-metil-2'-morfolino-6'-(piperazin-1-il)-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(2-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(2'-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(3-(2-(1,4-dioxan-2-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)piperidin-4-carboxamida;
- 50 *N*-(3-(2-etoxi-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(4-metil-3-(2-(3-oxomorfolino)piridin-4-il)fenil)-3-(trifluorometil)benzamida;
N-(2-metil-2'-(3-oxomorfolino)-[3,4'-bipiridin]-5-il)-3-(trifluorometil)benzamida;
 2-isopropil-*N*-(2-metil-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolinopiridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
- 55 (*R*)-2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-(3-metilmorfolino)-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
(*R*)-2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-(3-metilmorfolino)-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
(*R*)-*N*-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-(3-metilmorfolino)-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
(*R*)-2-(difluorometil)-*N*-(2'-((2-hidroxi-etil)amino)-2-metil-6'-(3-metilmorfolino)-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(2'-etoxi-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
- 60 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(2'-etoxi-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(3-(2-(1,4-dioxan-2-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
N-(3-(2-(1,4-dioxan-2-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(2'-etoxi-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2'-etoxi-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
- 65 *N*-(2'-etoxi-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)isonicotinamida;

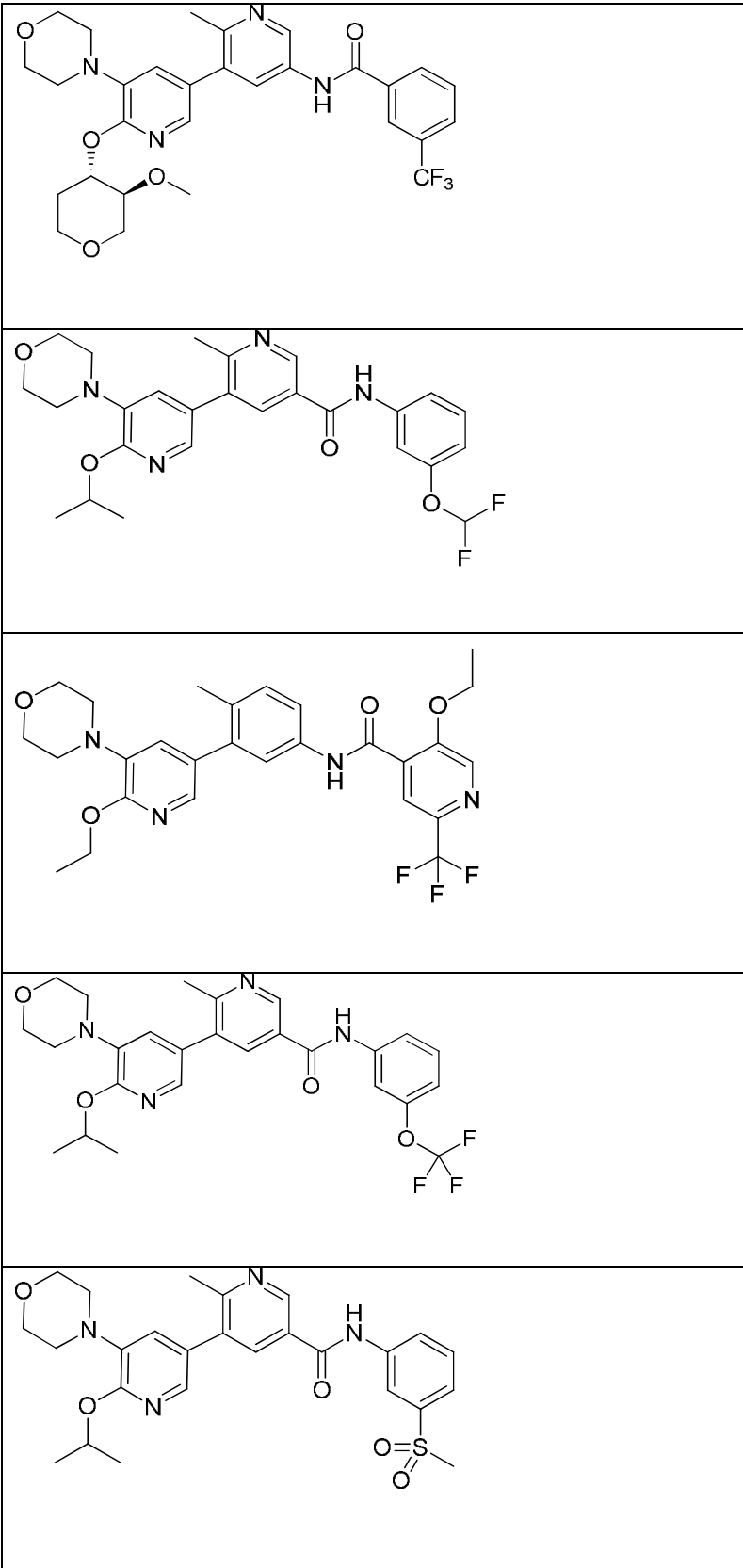
- 2-ciclopropil-*N*-(2'-etoxi-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(2-hidroxiopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)fenil)isonicotinamida;
 5 6-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
 6-ciclopropil-*N*-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)fenil)piridazin-4-carboxamida;
N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-4-il)fenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
 2-ciclopropil-*N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(2-fluoropropan-2-il)-*N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 10 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(difluorometil)-*N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida;
 6-ciclopropil-*N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)piridazin-4-carboxamida;
 15 *N*-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-4-(trifluorometil)picolinamida;
N-(3-(2-(2-hidroxietoxi)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-6-(trifluorometil)piridazin-4-carboxamida;
N-(2'-(1,4-dioxan-2-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
N-(2'-(1,4-dioxan-2-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoroetil)isonicotinamida;
N-(2'-(1,4-dioxan-2-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(2-fluoropropan-2-il)isonicotinamida;
N-(2'-(1,4-dioxan-2-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(1,1-difluoropropil)isonicotinamida;
 20 *N*-(2'-(1,4-dioxan-2-il)-2-metil-6'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-ciclopropilisonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2-metoxi-2'-morfolino-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 2-(1,1-difluoroetil)-*N*-(2'-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
N-(2'-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)-2-(trifluorometil)isonicotinamida;
 2-(2-cianopropan-2-il)-*N*-(2'-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida;
 25 3-(difluorometil)-*N*-(2'-morfolino-2-oxo-1,2-dihidro-[3,4'-bipiridin]-5-il)benzamida
 6-metil-2'-morfolino-4-oxo-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)-4H-[1,4'-bipiridin]-3-carboxamida;

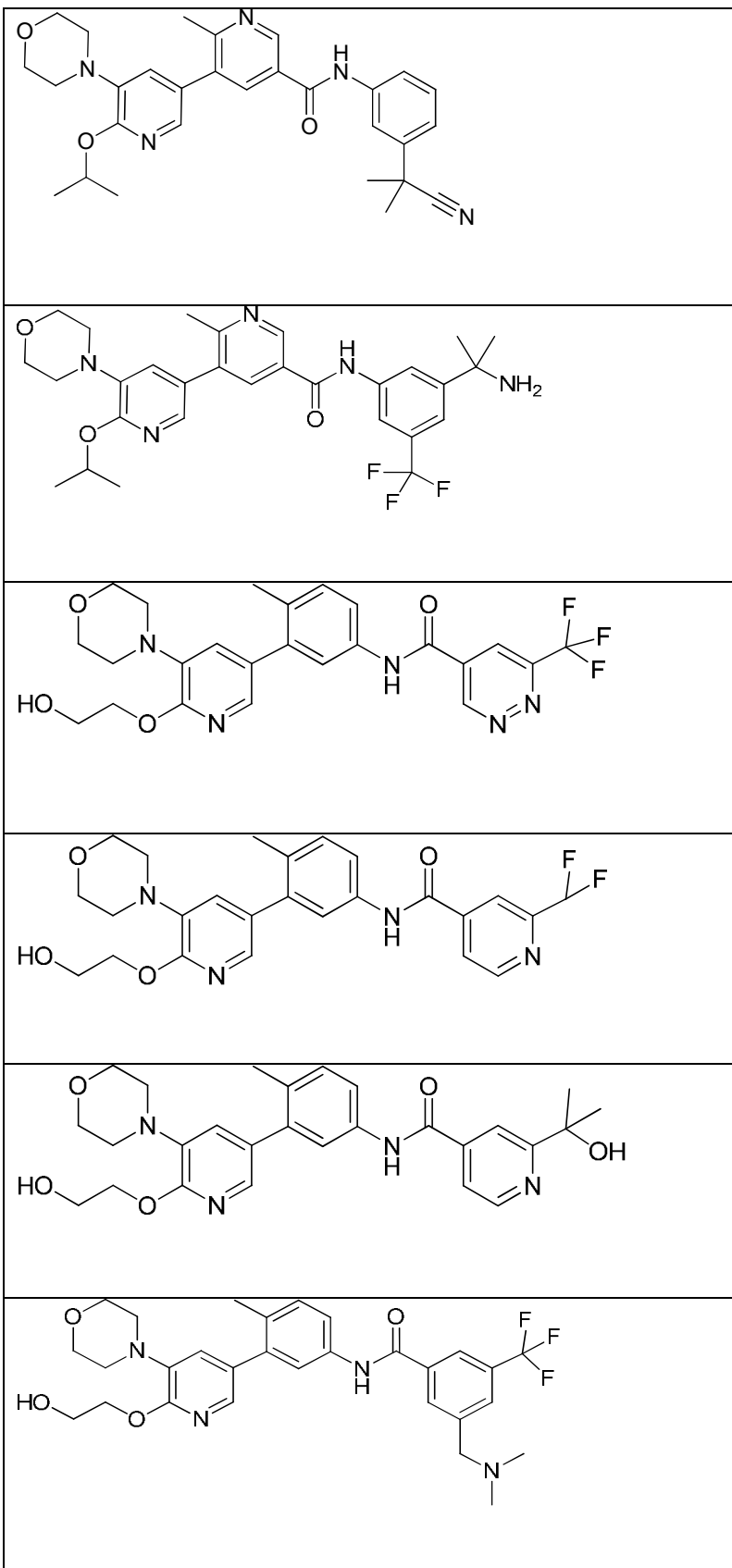


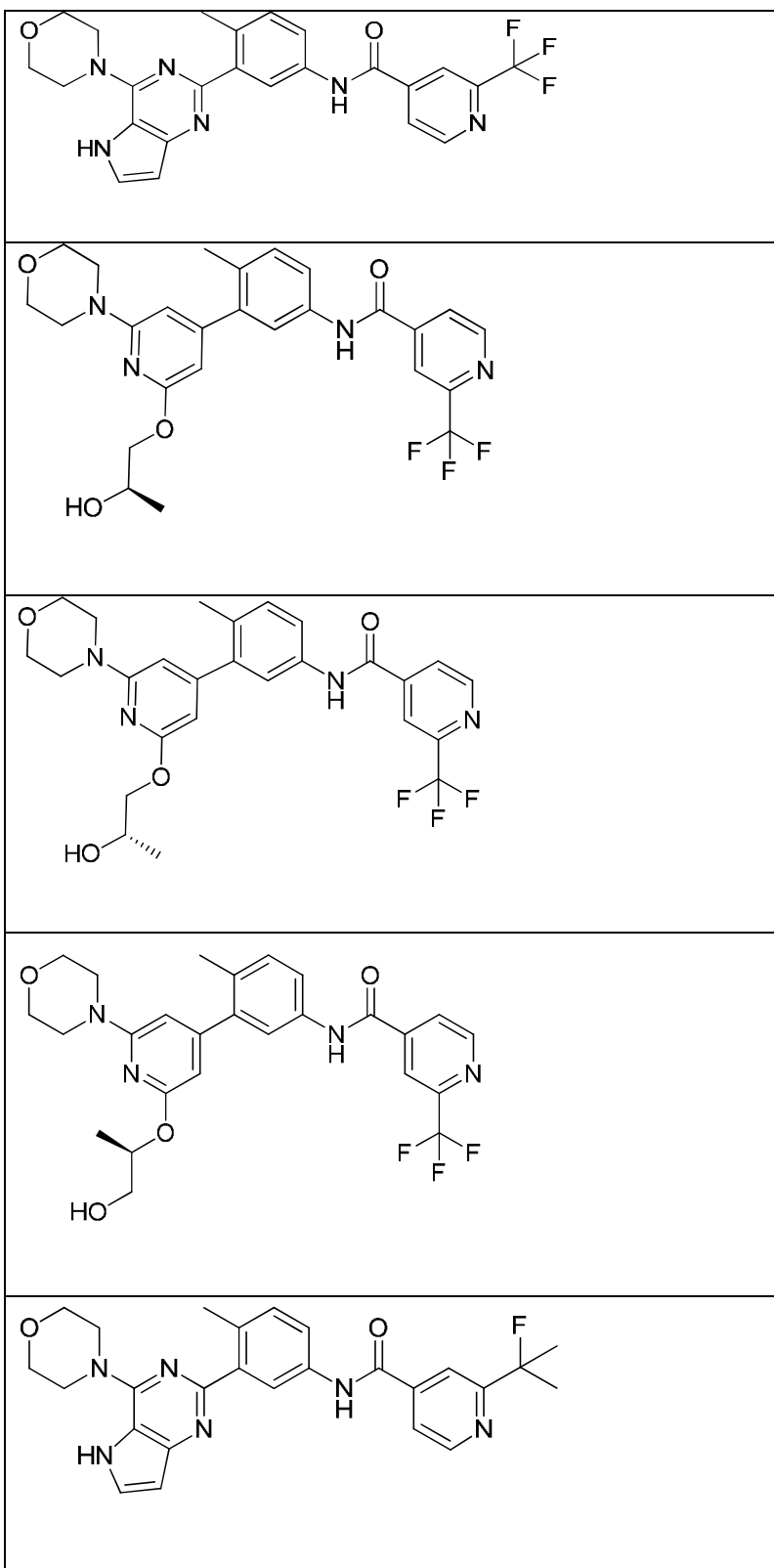


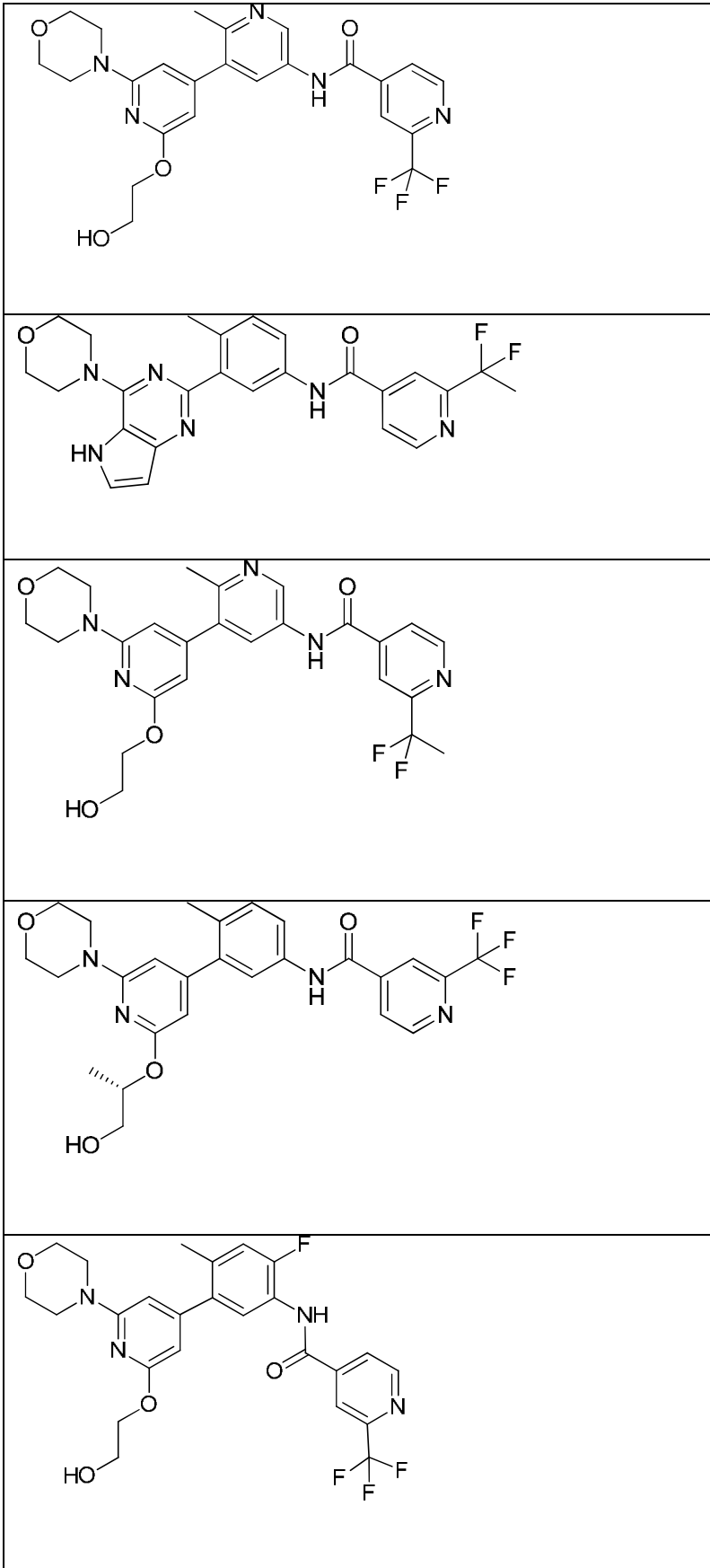


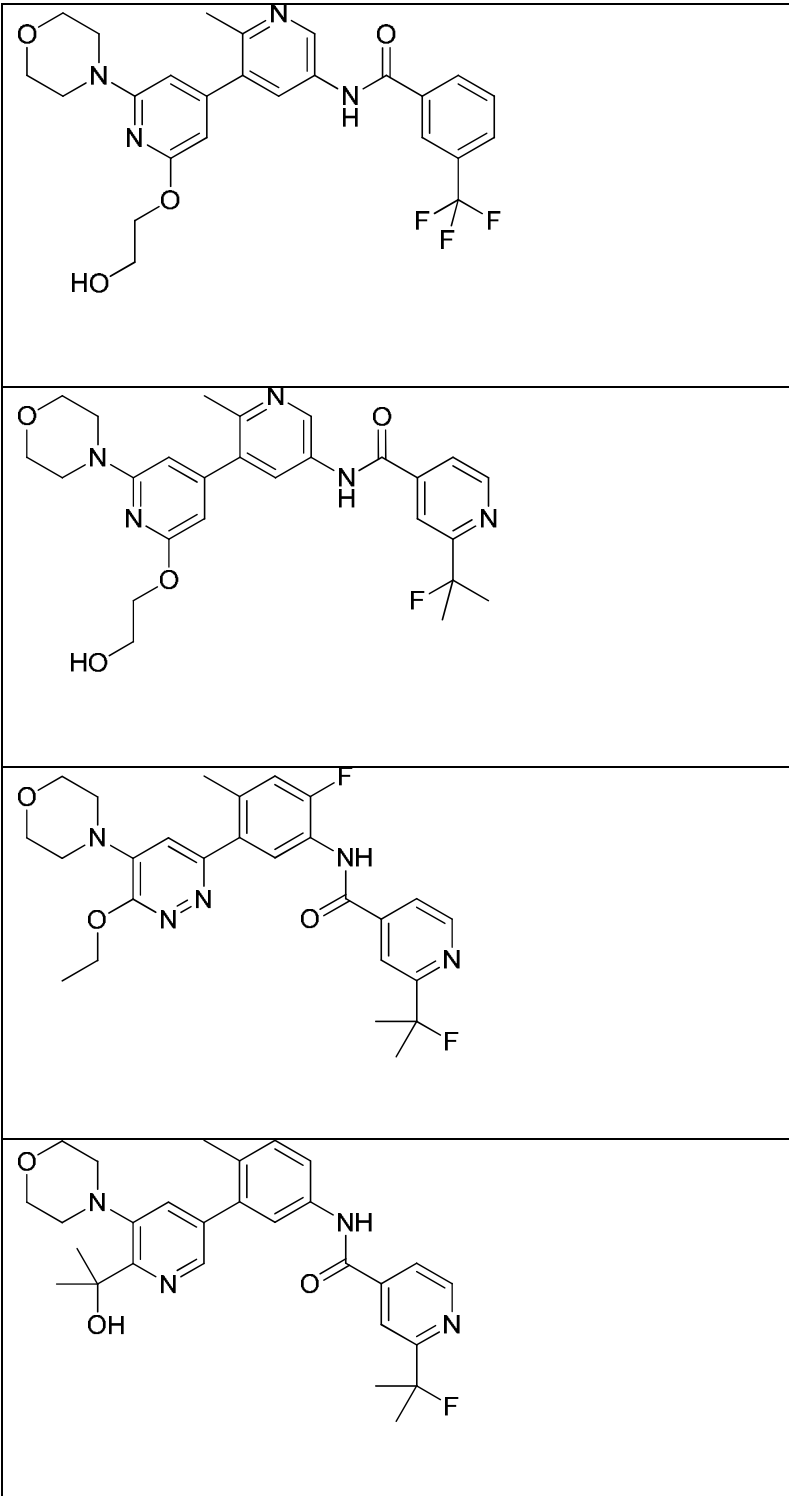


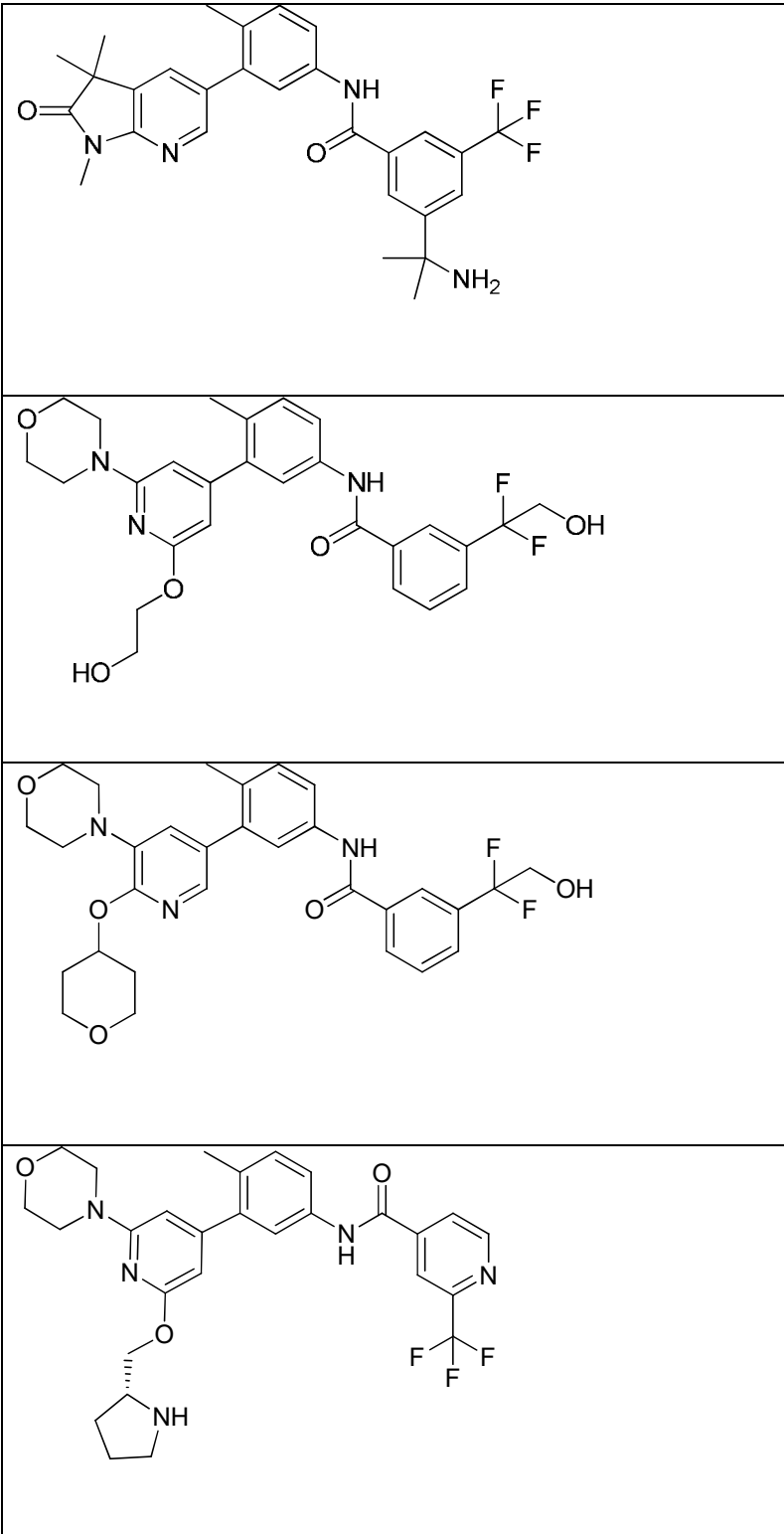


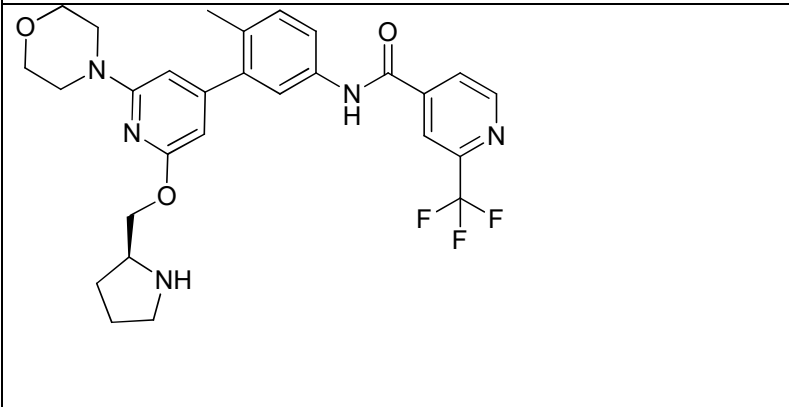
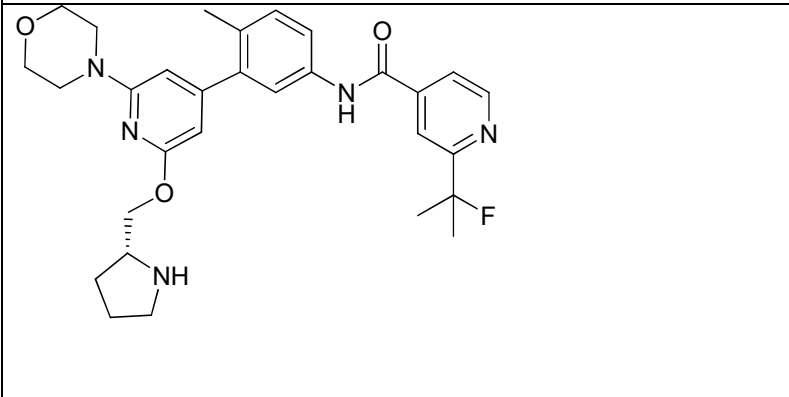
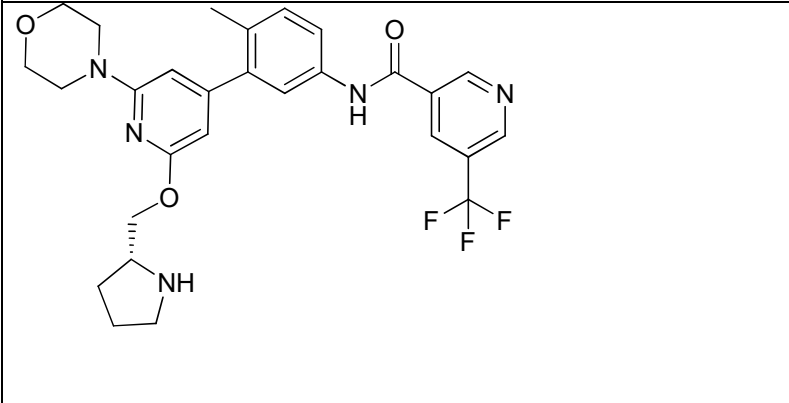
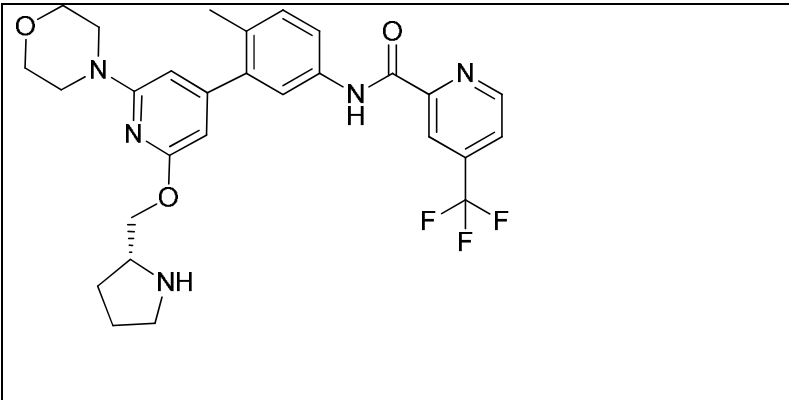


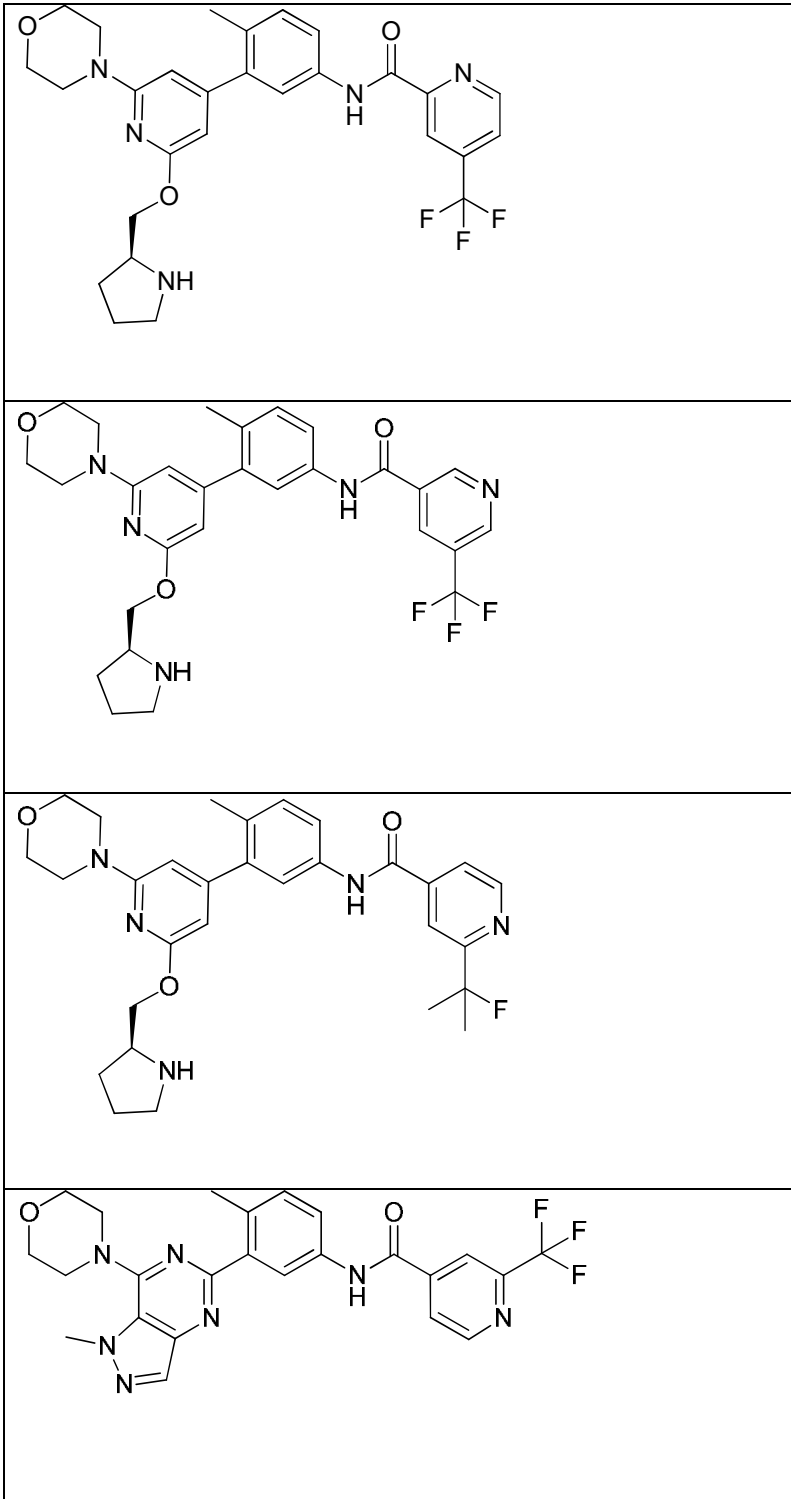


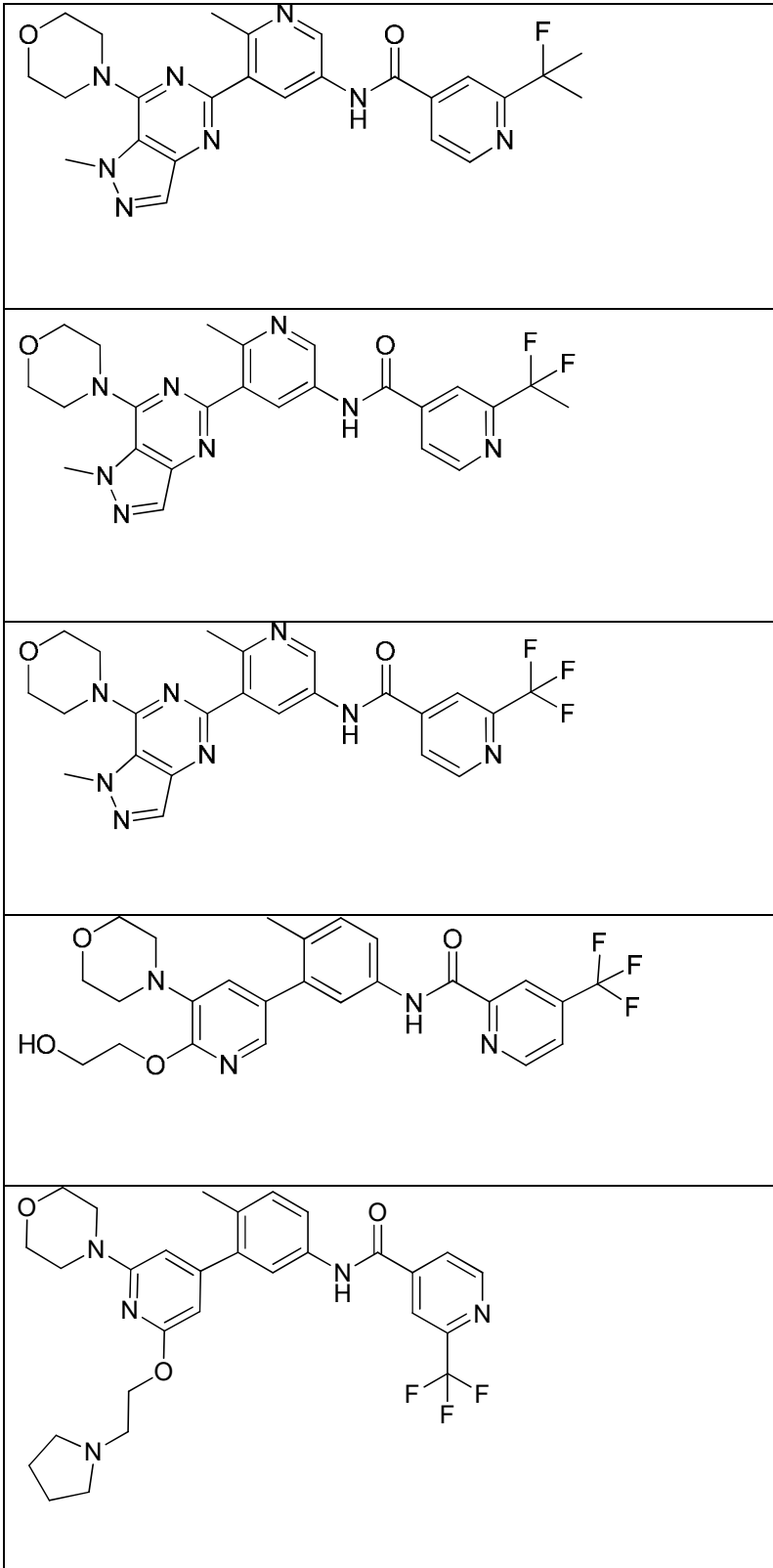












o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

5

10. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y uno o más agentes terapéuticamente activos asociados.
- 5 11. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 10 donde el uno o más agentes terapéuticamente activos asociados se seleccionan de paclitaxel, docetaxel, temozolomida, antineoplásicos derivados del platino, doxorubicinas, vinblastinas, ciclofosfamida, topotecán, gemcitabina, ifosfamida, etopósido e irinotecán.
- 10 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento del cáncer.
13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 donde el cáncer se selecciona de tumores sólidos, melanoma, cáncer de mama, carcinoma broncopulmonar, cáncer hepático, sarcoma, tumores digestivos tales como tumores del estroma gastrointestinal, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides y cáncer pancreático.