SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-116814- -00000-0000
Fecha: 2014-05-30 09:16:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** COMPUESTOS SUSTITUIDOS DE BENCILAMINA, SU USO EN MEDICINA, Y EN PARTICULAR EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** ASTEX THERAPEUTICS LIMITED

DOMICILIO CAMBRIDGESHIRE CB4 0QA, REINO UNIDO

74. **APODERADO** ANDREA TOBOS MATEUS

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 30 DE MAYO 2014

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-116814- -00000-0000

Fecha: 2014-05-30 09:16:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

esivo de radicación

1

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	[X] Patente de invención [X] Capítulo I	[ ] Patente de Modelo de Utilidad [ ] Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/071560 **Fecha** 31 octubre 2012

Publicación Internacional No. WO/2013/064538 **Fecha** 10 mayo 2013

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

COMPUESTOS SUSTITUIDOS DE BENCILAMINA, SU USO EN MEDICINA, Y EN PARTICULAR EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C07D 209/14, A61K 31/137, A61K 31/415, A61K 31/4164, A61K 31/44, A61P 31/12, C07C 217/58, C07D 213/75, C07D 231/12, C07D 233/24, C07D 233/64, C07D 295/02, C07D 305/06, C07D 305/08, C07D 309/14

5 SOLICITANTE (S) [ ] Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. ASTEX THERAPEUTICS LIMITED			

DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN 436 Cambridge Science Park Milton Road
CIUDAD Cambridge
DEPARTAMENTO/ESTADO Cambridgeshire CB4 0QA
PAÍS DE RESIDENCIA Reino Unido
No. TELÉFONO 57 1 8123335
CORREO ELECTRÓNICO tobos@tobos.com.co
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Reino Unido

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. WOODHEAD,	Andrew James	Británica
2. CHESSARI,	Gianni	Italiana
3. BESONG,	Gilbert Ebai	Alemana
4. CARR,	Maria Grazia	Británica
5. HISCOCK,	Steven Douglas	Británica

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road
2. Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road
3. Alemania	Rheinland-Pfalz	Bad Duerkheim	Maler-Ernst-Strasse 27 , 67098 Bad Duerkheim
4. Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road
5. Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

[X] Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 [ ] **REPRESENTANTE LEGAL** [X] **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
TOBOS MATEUS	ANDREA	C.C . 52.223.325 T.P . 148648

DIRECCIÓN Carrera 7 C No. 138 - 19 Oficina 901
CIUDAD Bogotá, D.C.
PAÍS Colombia
No. TELÉFONO 8 123335
CORREO ELECTRÓNICO andrea.tobos@tobos.com.co
No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	**DECLARACIONES DE PRIORIDAD**	☒ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.	Reino Unido	GB	1118876.0	2011/11/01
2.	Estados Unidos de América	US	61/554,415	2011/11/01
3.	Estados Unidos de América	US	61/645,283	2012/05/10

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO Nº 14-0057037 14-0057041 **Fecha** 30 de mayo 2014

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Andrea Tobos Mateus
Apoderada

17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios:
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 20
3. ☒ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
[X] Patente de invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				

5 DATOS DEL SOLICITANTE

	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				

	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				

6 (72) INVENTOR (ES)

	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6.	O'BRIEN,	Michael, Alistair	Británica
7.	REES,	David, Charles	Británica
8.	SAALAU-BETHELL,	Susanne Maria	Británica
9.	WILLEMS,	Hendrika Maria Gerarda	Holandesa
10.	THOMPSON,	Neil Thomas	Británica
11.			
12.			

7 DATOS INVENTOR (ES)

	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6.	4 Girdle Road,	Hitchin	Hertfordshire SG4 0AN	Reino Unido
7.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
8.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
9.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
10.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
11.				
12.				

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0057037

Bogotá D.C., Mayo 30 de 2014 - 08:14:53

RECIBIDO DE : TOBOS ABOGADOS SAS NI 900.367.556 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	384387183	30/05/2014	515.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	557309826	30/05/2014	341.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559293302	30/05/2014	515.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

==========

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-116814- -00000-0000

Fecha: 2014-05-30 09:16:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0057041

Bogotá D.C., Mayo 30 de 2014 - 08:16:14

RECIBIDO DE : TOBOS ABOGADOS SAS NI 900.367.556 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	559293313	30/05/2014	21.000.00
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	633228466	30/05/2014	310.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
10	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	310.000.00
				$310.000.00

SON: **TRESCIENTOSDIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-116814- -00000-0000
Fecha: 2014-05-30 09:16:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

6

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2070	Fecha: 14 / 5 / 30 (AAAA / MM / DD)	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-116814	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

Folio (6) ANEXA CD el cual contiene un total de 7 Archivos.
(6) en Formato PDF q' fueron procesados y (1) en Formato Imagen, q' no pudo ser procesado, por no cumplir con las normas estipuladas.

Yenny

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-116814- -00000-0000

Fecha: 2014-05-30 09:16:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO D**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II
2	**DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)**		
	Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/071560		**Fecha** 31 octubre 2012
	Publicación Internacional No. WO/2013/064538		**Fecha** 10 mayo 2013
3	**TÍTULO DE LA INVENCIÓN** (200 caracteres o espacios máximos)		

COMPUESTOS SUSTITUIDOS DE BENCILAMINA, SU USO EN MEDICINA, Y EN PARTICULAR EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C07D 209/14, A61K 31/137, A61K 31/415, A61K 31/4164, A61K 31/44, A61P 31/12, C07C 217/58, C07D 213/75, C07D 231/12, C07D 233/24, C07D 233/64, C07D 295/02, C07D 305/06, C07D 305/08, C07D 309/14

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1.	ASTEX THERAPEUTICS LIMITED			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN 436 Cambridge Science Park Milton Road
CIUDAD Cambridge
DEPARTAMENTO/ESTADO Cambridgeshire CB4 0QA
PAÍS DE RESIDENCIA Reino Unido
No. TELÉFONO 57 1 8123335
CORREO ELECTRÓNICO tobos@tobos.com.co
NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Reino Unido

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	WOODHEAD,	Andrew James	Británica
2.	CHESSARI,	Gianni	Italiana
3.	BESONG,	Gilbert Ebai	Alemana
4.	CARR,	Maria Grazia	Británica
5.	HISCOCK,	Steven Douglas	Británica

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1.	Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road
2.	Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road
3.	Alemania	Rheinland-Pfalz	Bad Duerkheim	Maler-Ernst-Strasse 27 , 67098 Bad Duerkheim
4.	Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road
5.	Reino Unido	Cambridgeshire CB4 0QA	Cambridge	436 Cambridge Science Park Milton Road

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
TOBOS MATEUS	ANDREA	C.C . 52.223.325 T.P . 148648

DIRECCIÓN Carrera 7 C No. 138 - 19 Oficina 901
CIUDAD Bogotá, D.C.
PAÍS Colombia
No. TELÉFONO 8 123335
CORREO ELECTRÓNICO andrea.tobos@tobos.com.co
No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1.	Reino Unido	GB	1118876.0	2011/11/01
2.	Estados Unidos de América	US	61/554,415	2011/11/01
3.	Estados Unidos de América	US	61/645,283	2012/05/10

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO **Nº** 14- **Fecha** de mayo 2014

16 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Andrea Tobos Mateus
Apoderada

17 ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios:
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 20
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica
9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. Reducción de tasas
Micro, pequeñas o medinas empresas
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.
Universidades públicas o privadas
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación
Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2.				
3.				
4.				

5 DATOS DEL SOLICITANTE

	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2.				
3.				
4.				

	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2.				
3.				
4.				

6 (72) INVENTOR (ES)

	APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6.	O'BRIEN,	Michael, Alistair	Británica
7.	REES,	David, Charles	Británica
8.	SAALAU-BETHELL,	Susanne Maria	Británica
9.	WILLEMS,	Hendrika Maria Gerarda	Holandesa
10.	THOMPSON,	Neil Thomas	Británica
11.			
12.			

7 DATOS INVENTOR (ES)

	DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6.	4 Girdle Road,	Hitchin	Hertfordshire SG4 0AN	Reino Unido
7.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
8.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
9.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
10.	436 Cambridge Science Park Milton Road	Cambridge	Cambridgeshire CB4 0QA	Reino Unido
11.				
12.				

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

CÓMO DILIGENCIAR EL PETITORIO PCT

Este formulario debe ser diligenciado únicamente por el (los) solicitante(s) que desea entrar en Colombia a la Fase Nacional en virtud del Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT).

1. TIPO DE SOLICITUD
   Marcar en la casilla correspondiente si se trata de una solicitud internacional de Patente de Invención o de Patente de Modelo de Utilidad. Únicamente se acepta una opción por cada solicitud.
   Indique si la solicitud se tramitó bajo el Capítulo I o el Capitulo II
2. DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT
   Indique el número asignado como Solicitud Internacional por la Oficina receptora y la fecha de presentación de la solicitud. Además, indique el número y la fecha de la publicación internacional.
3. TÍTULO DE LA INVENCIÓN
   Defina en forma breve y precisa el nombre técnico de la invención que deberá ser congruente con las reivindicaciones y la descripción. El título no debe referirse a marcas ni nombres comerciales. Máximo 200 caracteres.
4. CIP (Clasificación Internacional de Patentes)
   Indique las clasificaciones que aparecen en la publicación internacional.
5. SOLICITANTE (S)
   Si existieran más solicitantes, utilícese las hojas de información complementaria.
   - **Apellidos o Razón Social**.
   En el caso de ser el solicitante una persona natural, indíquese los dos apellidos.
   En el caso de ser el solicitante una persona jurídica indíquese la razón social completa de ésta.
   - Nombre.
   Llénese únicamente para personas naturales.
   - **Identificación.**
   Solo para solicitantes nacionales: Las personas naturales indicarán su C.C. (cédula de ciudadanía) y las personas jurídicas indicarán el NIT (Número de Identificación Tributaria).
   - **Tipo de solicitante.**
   Las personas jurídicas habrán de contestar con un digito: [1] Microempresa: menos de 10 trabajadores, activos totales inferiores a 501 salarios mínimos legales vigentes. [2] Pequeña empresa. Entre 11 y 50 trabajadores, activos totales mayores a 501 y menores a 5.001 salarios mínimos mensuales vigentes. [3] Mediana empresa: personal entre 51 y 200 trabajadores, activos totales entre 5.001 y 15.000 salarios mínimos mensuales legales vigentes. [4] La empresa no es PYME. Si la persona jurídica no es empresa, indicar [5] Institución educativa (universidad, colegio, instituto, etc.). [6] Centro de investigación. [7] Si es persona natural.
6. DATOS DEL SOLICITANTE
   Los datos indicados en esta sección, servirán para las posibles comunicaciones que la SIC realice, en caso de que la tramitación no se haga por intermedio de un representante o apoderado.
   - Dirección, ciudad, departamento/estado/provincia y país de residencia.
   Indíquese los datos completos de localización. Puede utilizar abreviatura del país (código de País según norma ST. 3 de OMPI).
   En caso de ser necesario, por falta de espacio, utilice las hojas de información complementarias.
   - **Nacionalidad.**
   Indíquese la nacionalidad del solicitante. En caso de ser una persona jurídica, indíquese el lugar de constitución.
   Puede utilizar abreviatura del país (código de País según norma ST. 3 de OMPI).
   En caso de ser necesario, por falta de espacio, utilice las hojas de información complementarias.
   e-mail: Indicar claramente el correo electrónico con el fin de establecer comunicación.
7. INVENTORES
   Indicar Apellidos, nombre y nacionalidad del inventor o inventores (deben ser personas naturales) en las casillas correspondientes. En caso de ser necesario, por falta de espacio, utilice las hojas de información complementarias.
8. DATOS DE LOS INVENTORES
   - Dirección, ciudad, departamento/estado/provincia y país de residencia.
   Indicar los datos completos de localización. Puede utilizar abreviatura del país (código de País según norma ST. 3 de OMPI).
9. REPRESENTANTE O APODERADO
   Si la solicitud la presenta una persona natural sin apoderado, no debe diligenciarse esta sección.
   Si la solicitud la presenta una persona jurídica sin apoderado, debe diligenciarse está sección indicando el nombre del representante legal. Deberá anexarse el documento que acredita la existencia y representación legal
   Si la solicitud se presenta a través de apoderado, debe diligenciarse está sección indicando el nombre del abogado que adelantará la actuación administrativa. Deberá anexarse el poder.
   Número de Protocolo: En caso de haber presentado poder general y tiene un número de protocolo asignado por favor escribirlo.
10. DECLARACIÓN DE PRIORIDAD
    Si el solicitante reclamó prioridad en la Solicitud Internacional indicar:**-** País de origen.
    Indique el país donde se presentó por primera vez la solicitud. Puede utilizar abreviatura del país (código de País según norma ST. 3 de OMPI).
    - Número.
    Indique el número asignado a la solicitud en el país del que se reivindica prioridad.
    - Fecha (AAAA/MM/DD).
    Indique la fecha de solicitud en el país del que se reivindica prioridad.
    En caso de ser necesario, por falta de espacio, utilice las hojas de información complementarias.
11. DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS
    Marcar “SI” cuando la invención fue desarrollada a partir de recursos genéticos o recursos biológicos de los que cualesquiera de los países miembros de la Comunidad Andina (Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú) es país de origen y anexar el contrato de acceso emitido por la Autoridad Nacional Competente (Ministerio del Medio Ambiente para Colombia).
12.. DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES
    Si la invención fue desarrollada usando conocimiento tradicional asociado a recursos genéticos o recursos biológicos de comunidades indígenas, afrodescendientes o locales de países miembros de la Comunidad Andina, debe anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional emitido por la comunidad.
14. COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO
    Indique el número y fecha del recibo de pago de la tasa establecida o del pago electrónico. El comprobante de pago deberá anexarse.
15. FIRMA
    Escribir el nombre completo y la firma de la persona que solicita la concesión de la patente.
    Si se actúa a través de abogado la firma deberá ser la del apoderado; si actúa directamente una persona jurídica la firma deberá ser la del representante legal y si actúa directamente una persona natural ésta deberá firmar la solicitud.
16. RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD
    La documentación de la solicitud deberá presentarse en el orden que viene la relación de documentos, primero la documentación técnica y luego la documentación jurídica.
    Señale en las casillas correspondientes a los documentos que acompañarán la solicitud e indíquese los números de folios y el número de reivindicaciones que correspondan.
    OTROS : LISTADO SE SECUENCIAS
    Si la solicitud contiene listado de secuencias aminoácidos y/o secuencias nucleótidos, estas deben suministrarse también en formato digital (CD o DVD con listado de secuencias en archivo de texto alfanumérico)

COMPUESTOS SUSTITUÍDOS DE BENCILAMINA, SU SUSO EN MEDICINA, Y EN PARTICULAR EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

Esta invención se relaciona a los nuevos compuesto s sustituidos de bencilamida, su uso en la medicina, y en par ticular el tratamiento de las infecciones del virus de la hep atitis C (VHC). También se proporcionan composiciones farmacé uticas que contienen los compuestos s y procesos para hacerlo s.

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud se relaciona a y demanda las fechas de prioridades de la solicitud de patente del Reino Unido núm ero GB1118876.0 presentada el 1 de Noviembre del 2011, solici tud de patente provisional de los EE.UU. número 61/554,415 pr esentada el 1 de noviembre del 2011, y la solicitud provision al de los EE.UU. número 61/645,283 presentada el 10 de puede o del 2012, el contenido completo de cada una de las cuales s e incorporan por referencia en el presente documento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La hepatitis C es una enfermedad crónica del hígado que afecta un estimado del 3% de la población mundial, y se causa por el virus de la hepatitis C. Los pacientes infectados con el virus corren un 85% de riesgo de desarrollar cirrosis del hígado y de esas, el 20% progresará posteriormente a un carcenoma hepatocelular. El VHC se reconoce como una causa mayor de la enfermedad del hígado en etapa final y la principal causa del transplante de hígado en el mundo desarrollado. *[Davila, J.A., et al. (2004) Gastroenterology, 127, 1372-1380; Liu, C.L. y Fan, S.T. (1997) Am. J. Surg., 173, 358-365; Garcia-Retortillo, M., et al. (2002) Hepatology, 35, 680-687; Brown, R.S. (2005) Nature, 436, 973-978]*. El transplante no es curativo, ya que los receptores infectados con VHC infectan los hígados donados. La carga y mortalidad de la enfermedad relacionada a VHC ha aumentado sustancialmente en la última década y el Centro para el control y prevención de la enfermedad predijo que va a incrementar más a medida en que la población infectada, previo a que se esparza el análisis sanguíneo, envejezca.

El genoma de VHC codifica sólo 10 proteínas virales

, principalmente las proteínas estructurales E1, E2 y C, y las proteínas no estructurales p7, NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a y NS5b. La proteína NS3 es una enzima bi-funcional con un dominio de proteasa serina en el N-terminal y un dominio de helicasa dependiente de ATP en la C-terminal.

La nomenclatura expuesta en *Simmonds et al., (1993) J Gen Virol, 74(Pt. 11):2391-2399* se usa ampliamente y clasifica el VHC aislado en seis genotipos principales 1 a 6 con dos o más subtipos relacionados, por ejemplo, 1a, 1b. Los genotipos adicionales 7-10 y 11 se han propuesto pero la base filogenética en la cual se basa esta clasificación se ha cuestionado y por consiguiente los tipos aislados 7, 8, 9 y 11 han sido reasignados como tipo 6, y tipo 10 aislado como tipo 3 (véase *Lamballerie et al, J Gen Virol, 78(Pt.1):45-51 (1997*)). Los genotipos principales se han definido que tienen similitudes en las secuencias de entre 55 y 72% (mediana 64.5%), y los subtipos dentro de los tipos que tienen un 75%-86% de similitud (mediana 80%) cuando la secuencia está en la región NS5 (véase *Simmonds et al., J Gen Virol, 75(Pt. 5):1053-1061 (1994)*).

De los seis genotipos conocidos del VHC, los genotipos 1a y 1b son los que más prevalecen alrededor del mundo, s

eguidos por 3 y 6. El orden de la incidencia genotípica en el Reino Unido es 3a (37.2%), 1a (30.7%), 1b (18.4%) y 2b (6.1%) que representan el 92.4% de los casos reportados, mientras que en Estados Unidos 94.3% de las infecciones reportadas son causadas por los genotipos 1a (78.9%) y 1b (15.4%) [la página de la base de dadas de VHC en http://hcv.lanl.gov/].

El tratamiento estándar para VHC está bajo revisión esperando la aprobación del *telaprevir* y *boceprevir*. La naturaleza y la duración del mismo depende en qué genotipo se está tratando. Para el tratamiento de la infección con VHC genotipo 4, el régimen del tratamiento permanece como una combinación de inyecciones semanales de interferón pegilado α y administración oral diaria de ribaviren por un periodo de 48 semanas. Para el tratamiento de infección por VHC genotipo 1, el régimen de tratamiento comprende la administración de interferón pegilado α y la administración oral dos veces al día de *ribaviren* más la administración oral tres veces al día, de *telapravir* o *boceprevir*. Para el tratamiento de la infección por VHC genotipos 2 y 3, el régimen del tratamiento comprende la administración de interferón pegilado α y la administración oral dos veces al día, de 400 mg de ribaviren p o veinticuatro semanas. El tratamiento de las infecciones de VHC es costoso y es asociado con numerosos efectos secundarios severos, que

incluyen trastornos psiquiátricos (depresión, dolores de cabeza), neutropenia, pancreatitis, diabetes, reacciones de hipersensibilidad anemia hemolítica y fatiga. El ribaviren ha demostrado ser teratogénico en todos los animales probados y es contraindicado en el embarazo. Además de acuerdo con NICE, el tratamiento con interferón pegilado α ribaviren sólo es exitoso en 54-56% de los pacientes infectados con los genotipos 1a y 1b, dejando un gran grupo de pacientes sin alternativas de tratamiento.

Se ha encontrado que los factores genéticos del huésped influencian el resultado del tratamiento. En particular, un polimorfismo nucleótido simple (SNP) en el cromosoma 19, rs1297980, ha demostrado tener una asociación fuerte con respuesta al estándar actual de cuidado. Los pacientes con el genotipo CC de rs1297980 tienen dos veces más posibilidades de alcanzar SVR que los pacientes sin genotipo CC infectados con VHC genotipo 1 (*Ge et al.,Nature 2009; 461:399-401*). La tendencia fue también evidente en pacientes infectados con GT2 y 3, aunque el efecto fue atenuado (*Mangia et al, Gastroenterology (2010) 139(3):821-7*).

La aprobación en los EE.UU. y la Unión Europea de los dos inhibidores de proteasa de sitio activo NS3/4a, *telapr*

evir y *boceprevir*, es proveer más opciones de tratamiento a l os pacientes, con el Instituto Nacional para la Excelencia Cl ínica (NICE) emitiendo directrices para su uso. Ambos compues tos muestran disminuciones dramáticas y prolongadas en los ni veles virales del ARN en los pacientes, pero sufre de perfile s PK pobres y requieren regímenes de dosis altos dos veces o tres veces diariamente. Además, ambos compuestos llevan a la emergencia de las mutaciones resistentes [*Sarrazen, C., et al . (2007) Gastroenterology, 132, 1767-1777; Kim, A.Y. y Timm, J. (2008) Expert Rev Anti Enfect Ther., 6, 463-478*]. Como amb os compuestos se unen en la misma región de la enzima proteas a, las mutaciones demuestran resistencia cruzada. Las terapia s alternativas basadas en otros objetivos moleculares VHC, as í como los inhibidores de proteasa de segunda ola y segunda g eneración están en etapas tempranas en pruebas clínicas. La e xperiencia clínica sugiere que la resistencia emergente es má s probable que sea un problema mayor con más agentes, con la excepción posible de inhibidores con base en nucleótidos de l a polimerasa NS5b [*Le Pogam, S., et al.(2010) J. Enfect Dis. 202,1510-9*]. Las terapias de primera línea son probablemente combinaciones de agentes efectivos que demuestran una resiste ncia cruzada diferencial [*Sarrazen, C. y Zeuzem, S (2010) Gas troenterology, 138, 447-462*].

La inhibición de la actividad de proteasa NS3/4a por las moléculas pequeñas dirigidas al sitio activo se ha demostrado que detienen la reproducción viral *in vitro*, en el ensayo basado en la reproducción celular, en el modelo de ratón quimérico y más importante en la clínica [*Lin, C., et al. (2006) Infect Disord Drug Targets. 6, 3-16; Venkatraman, S., et al. (2006) J. Med. Chem. 49, 6074-6086; Zhou, Y., et al. (2007) J. Biol. Chem. 282, 22619-22628; Prongay, A.J., et al. (2007) J. Med. Chem. 50, 2310-2318; y Hezode, C., et al. (2009) N. Engl. J. Med. 360, 1839-49]*.

Las funciones helicasa/NTPasa VHC NS3 han también sido estudiadas extensivamente y están consideradas como objetivos potenciales para la terapia antiviral [*Frick, D.N. (2007) Curr. Issues Mol. Biol., 9, 1-20; Serebrov, V., et al. (2009) J. Biol. Chem., 284 (4), 2512-21. However., no agents are reported to be in clinical development (Swan T. y Kaplan, K. (2012) Hepatitis C Drug Development Goes from Pony Ride to Rocket Launch- The pipelene report 2012 at http://www.pipelineport. org/toc/HCV*).

También se ha reportado que los agentes que inhiben la función helicasa compitiendo con el sustrato de ácido nucleico. [*Maga, G., et al. (2005) Biochem., 44, 9637-44*]. Una p

ublicación reciente por el grupo de A.M. Pyle, sugiere que la longitud completa de la proteína NS3 debe someterse a un cambio conformacional para facilitar la formación del complejo funcional entre la enzima y el sustrato ARN [*Deng, S.C., et al. (2011) J. Virol., 85(9) 4343-4353*]. Propusieron que una conformación extendida, también necesaria para permitir el acceso de los sustratos al sitio activo de la proteasa, representa la forma funcionalmente activa de la proteína de longitud completa para la evolución de ARN. Más apoyo para la interacción del dominio de la proteasa y la conformación extendida con ARN que vienen de un estudio que reporta la interacción específica de ARN viral con un sitio activo de la proteasa NS3 *[Vaughan, R. et al. (2012) Virus Research,169(1), 80-90, RNA binding by the NS3 protease the hepatitis C virus, available online at http://dx.doi. org/10.1016/j.virusres.2012.07.007*].

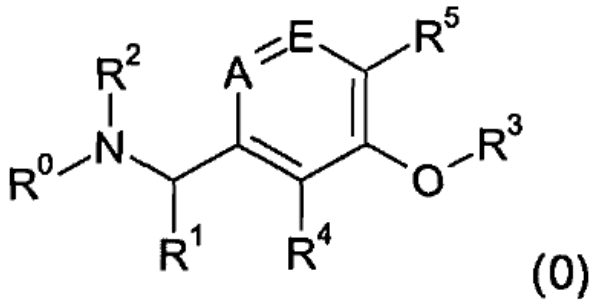
Jhoti et al. Nature Chemical Biology, 2012, doi:10.1038/nchembio.1081, disponible en línea (El contenido entero el cual está incorporado en el presente documento por referencia) reporta el descubrimiento de un nuevo sitio de unión altamente conservado localizado en la interface entre los dominios de la proteasa y la helicasa de la proteína NS3 del Virus de la Hepatitis C (VHC). Se reporta que este sitio tiene una función regulatoria en la actividad de la proteasa por medio

de un mecanismo alostérico. *Jhoti et al.* propuso que los compuestos que unen en este sitio alostérico inhibe la función de la proteína NS3 por medio del establecimiento de una conformación ionactiva y por consiguiente representa una nueva clase de agentes antivirales que actúan directo.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona los compuestos los cuales son útiles en la prevención o tratamiento de la infección del virus de la hepatitis C (VHC).

En consecuencia, en una primera modalidad (Modalidad 1.0), la invención proporciona un compuesto para uso en la prevención o tratamiento de una infección viral, en donde el compuesto tiene la fórmula (0):



(0)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo, en donde:

A es CH, CF o nitrógeno;

E es CH, CF o nitrógeno;

R^0 es hidrógeno o C_{1-2} alquilo;

R^1 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{1a}:

R^{1a} es seleccionado de;

- **$CONH_2$;**
- **CO_2H;**
- **un grupo hidrocarbono o C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^6, en donde un átomo de carbono o de un grupo hidrocarbono o C_{1-8} acíclico puede estar reemplazado opcionalmente por un heteroátomo o un grupo seleccionado de O, S, NR^c, S(O) y SO_2, o dos átomos de carbono o adyacentes de un grupo hidrocarbono o C_{1-8} acíclico puede estar reemplazado opcionalmente por un grupo seleccionado de $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 y SO_2NR^c proporcionado que en cada caso o al menos un átomo de carbono o de un grupo hidrocarbono o C_{1-8} acíclico permanece; y**
- **un grupo monocíclico, carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales un anillo con 0, 1, 2, 3 ó 4 miembros con 1 heteroátomo seleccionado de O, N y S, el grupo carbocíclico o heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a};**

R^2 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{2a};

R^{2a} es seleccionado de un grupo hidrocarbono o C_{1-8} a cíclico opcionalmente sustituido con uno o dos

sustituyentes R^8 en donde un átomo de carbono o de un grupo hidrocarbono o C_{1-8} acíclico puede ser reemplazado opcionalmente por un heteroátomo o grupo seleccionado de O y NR^c proporcionado de al menos un átomo de carbono o de un grupo hidrocarbono o C_{1-8} acíclico que permanece; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales un anillo con 0, 1 ó 2 miembros son un anillo de miembros de un heteroátomo seleccionado de O, N y S; y un grupo bicíclico heterocíclico de un anillo de 9 ó 10 miembros, de los cuales los anillos de 1 ó 2 miembros son átomos de nitrógeno, uno de los anillos del grupo bicíclico heterocíclico siendo un anillo que contiene nitrógeno no aromático; el grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico y el grupo bicíclico heterocíclico cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7b};

en donde al menos uno de R^1 y R^2 es otro que hidrógeno;

R^3 es un anillo de 3- a 10- miembros monocíclico o bicíclico carbocíclico o heterocíclico que contiene un anillo de 0, 1, 2 ó 3 miembros con 1 heteroátomo seleccionado de N,

O y S, y siendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13};

R^4 es seleccionado de hidrógeno y un sustituyente R^{4a};

R^{4a} es seleccionado de halógeno; ciano; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con una o más átomos de fluorita; C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con una o más átomos de fluorita; hidroxi-C_{1-4} alquilo; y C_{1-2} alcoxi-C_{1-4} alquilo;

R^5 es seleccionado de hidrógeno y un sustituyente R^{5a};

R^{5a} es seleccionado de C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con una o más átomos de fluorita; C_{1-3} alcoxi opcionalmente sustituido con una o más átomos de flúor; halógeno; ciclopropilo; ciano; y amino;

R^6 es seleccionado de hidroxi; fluorita; carbamoil ; mono- o di-C_{1-4} alquilo carbamoil ; nitro; ameno; mono- o di-C_{1-4} alquilo ameno; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S, el grupo carbocíclico o heterocíclico siendo opcionalm

ente sustituido con una o dos sustituyentes R^{7c};

R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e} y R^{7f} cada una son independiente mente selecciontodos de oxo; ameno; halógeno; ciano; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-4} alquilo; ameno-C_{1-4} alquilo; mono- y di-C_{1-4} alquilo ameno-C_{1-4} alquilo;

R^8 es seleccionado de hidroxi; halógeno; ciano; C(=NH)NHR^9; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; ameno; mono- o di-C_{1-4} alquilo ameno; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico no aromático d e un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0 , 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S, un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico no aromático s iendo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7d}; y un grupo heterocíclico aromático seleccionado de pirrol, im idazol, pirazol, endol y piridona, el grupo heterocíclico aro mático siendo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyente s R^{7e}; proporciona que el átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico el cual es unido directamente a la fr acción NR^0 no puede ser sustituido con hidroxi o un sustituye nte enlazado-N;

R^9 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} al puede oil ;

R^{10} es seleccionado de hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

R^{11} es seleccionado de hidrógeno; hidroxi; C_{1-4} alcoxi; ameno; mono- o di-C_{1-4} alquilo ameno; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico no aromático de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S, un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico no aromático siendo opcionalmente sustituido con una o dos sustituyentes R^{7f}; y C_{1-6} alquilo, en donde el C_{1-6} alquilo es opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{12};

o $NR^{10}R^{11}$ forma un anillo heterocíclico no aromático que tiene un atal de un anillo con 4 a 7 miembros de los cuales 1 ó 2 son átomos de nitrógeno y los otros son átomos de carbono o, el dicho anillo heterocíclico no aromático siendo opcionalmente sustituido con una o más sustituyentes seleccionado de hidroxi, ameno y C_{1-4} alquilo;

R^{12} es seleccionado de hidroxi; C_{1-4} alcoxi; ciano; C_{1-4} alcoxi carbono ilo; ameno; mono- o di-C_{1-4} alquilo ameno; C_{3-6} ciclo alquilo ameno; $CONH_2$; $CONH(C_{1-4}$ alquilo); $CON(C_{1-4}$ alquilo)$_2$ y un grupo $-NH-CH_2-Cyc$; donde Cyc es un anillo de benc

eno, furano, tiofeno o piridena;

R^{13} es seleccionado de halógeno; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b; y es opcionalmente seleccionado además de oxo;

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con una o más sustituyentes selecciontodos de hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, ameno, mono- o di-C_{1-4} alquilo ameno, y un grupo cíclico R^d; en donde una o dos pero no todos los átomos de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2;

el grupo cíclico R^d es un grupo monocíclico carbocícliclo o heterocíclico que tienen un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales son un anillo de 0, 1, 2 ó 3 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S y y las formas oxidadas de los mismos, el grupo carbocíclico o heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con una o más sustituyentes seleccion

ado de R^{14}; pero excluyendo la combinación en donde R^a es un enlace y R^b es hidrógeno;

R^{14} es seleccionado de oxo; halógeno; ciano; y R^a-R^e;

R^e es hidrógeno o un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con una o más sustituyentes seleccionado de fenil; hidroxi; oxo; halógeno; ciano; carboxi; ameno; mono- o di-C_{1-4} alquilo ameno; en donde una o dos pero no todos los átomos de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2;

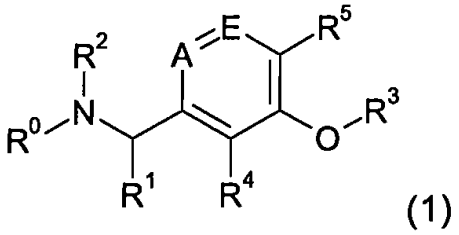
X^1 es O o NR^c;

X^2 es =O o =NR^c; y

R^c es hidrógeno o C_{1-4} alquilo.

En otra modalidad (Modalidad 1.00), la invención proporciona un compuesto de fórmula (0) de acuerdo con la Modalidad 1.0 para uso en la prevención o tratamiento de las infecciones del virus de la hepatitis C (VHC).

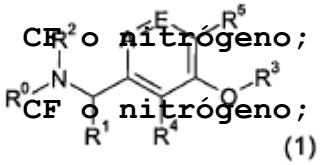
En una modalidad adicional (Modalidad 1.1), la invención proporciona un compuesto de fórmula (1):



(1)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo, en donde:

A es CH, CR^2 o nitrógeno;



(1)

E es CH, CF o nitrógeno;

R^0 es hidrógeno o C_{1-2} alquilo;

R^1 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{1a}:

R^{1a} es seleccionado de;

- $CONH_2$;
- CO_2H;
- un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^6, en donde un átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo o grupo seleccionado de O, S, NR^c, S(O) y SO_2, o dos átomos de carbono o adyacentes de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por un grupo seleccionado de CONR^c, NR^cCO, NR^cSO_2 y SO_2NR^c proporciona que en cada caso al menos un átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico permanece; y

- un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíc

lico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1, 2, 3 ó 4 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S, el grupo carbocíclico o heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a};

R^2 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{2a};

R^{2a} es seleccionado de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^8 en donde un átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo o grupo seleccionado de O y NR^c proporciona que al menos un átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico permanece; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros son anillos de miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S; y un grupo heterocíclico de un anillo de 9 ó 10 miembros, de los cuales un anillo de 1 ó 2 miembros son átomos de nitrógeno, uno de los anillos del grupo bicíclico heterocíclico siendo un anillo que contiene nitrógeno no aromático; el grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico y el grupo bicíclico heterocíclico cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7b};

en donde al menos uno de R^1 y R^2 es otro que hidróge no;

R^3 es un anillo de 3- a 10- miembros monocíclico o bicíclico carbocíclico o heterocíclico que contiene un anil lo de 0, 1, 2 ó 3 miembros de heteroátomo seleccionado de N, O y S, y siendo opcionalmente sustituido con uno o más susti tuyentes R^{13};

R^4 es seleccionado de hidrógeno y un sustituyente R^{4a};

R^{4a} es seleccionado de halógeno; ciano; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluorita; C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flu orita; hidroxi-C_{1-4} alquilo; y C_{1-2} alcoxi-C_{1-4} alquilo;

R^5 es seleccionado de hidrógeno y un sustituyente R^{5a};

R^{5a} es seleccionado de C_{1-2} alquilo opcionalmente sus tituido con uno o más átomos de fluorita; C_{1-3} alcoxi opcional mente sustituido con uno o más átomos de fluorita; halógeno; ciclopropilo; ciano; y ameno;

R^6 es seleccionado de hidroxi; fluorita; carbamoil ; mono- o di-C_{1-4} alquilo carbamoil; nitro; ameno; mono- o di-C_{1-4} alquilo ameno; un grupo monocíclico carbocíclico o hetero cíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los ani llos de 0, 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S, el grupo carbocíclico o heterocíclico siendo opcionalme nte sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7c};

R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e} y R^{7f} cada uno son endependiente mente selecciontodos de oxo; ameno; halógeno; ciano; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-4} alquilo; ameno-C_{1-4} alquilo; mono- y di-C_{1-4} alquilo ameno-C_{1-4} alquilo;

R^8 es seleccionado de hidroxi; halógeno; ciano; C(= NH)NHR^9; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; ameno; mono- o di-C_{1-4} alquilo ameno; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico no aromático d e un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0 , 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S, un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico no aromático s iendo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7d}; y un grupo heterocíclico aromático seleccionado de pirrol, imid azol, pirazol, endol y piridona, el grupo heterocíclico aromá tico siendo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes

R^{7e}; proporciona que el átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico el cual es unido directamente a la fracción NR^0 no puede ser sustituido con hidroxi o un sustituyente enlazado-N;

R^9 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alquilo;

R^{10} es seleccionado de hidrógeno y C_{1-4} alquilo;

R^{11} es seleccionado de hidrógeno; hidroxi; C_{1-4} alcoxi; amino; mono- o di-C_{1-4} alquilo amino; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico no aromático de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S, un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico no aromático siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7f}; y C_{1-6} alquilo, en donde el C_{1-6} alquilo es opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{12};

o $NR^{10}R^{11}$ forma un anillo heterocíclico no aromático que tiene un atal de un anillo con 4 a 7 miembros de los cuales 1 ó 2 son átomos de nitrógeno y los otros son átomos de carbono o, el dicho anillo heterocíclico no aromático siendo

opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de hidroxi, ameno y C_{1-4} alquilo;

R^{12} es seleccionado de hidroxi; C_{1-4} alcoxi; ciano; C_{1-4} alcoxi carbono ilo; ameno; mono- o di-C_{1-4} alquilo ameno; C_{3-6} ciclo alquilo ameno; $CONH_2$; $CONH(C_{1-4}$ alquilo); $CON(C_{1-4}$ alquilo$)_2$ y un grupo $-NH-CH_2-Cyc$; donde Cyc es un anillo de benceno, furano, tiofeno o piridena;

R^{13} es seleccionado de halógeno; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b; y es además opcionalmente seleccionado de oxo;

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, ameno, mono- o di-C_{1-4} alquilo ameno, y un grupo cíclico R^d; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2;

el grupo cíclico R^d es un grupo monocíclico carbocícliclo o heterocíclico que tienen un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales son un anillo de 0, 1, 2 ó 3 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos, el grupo carbocíclico o heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de R^{14}; pero excluyendo la combinación en donde R^a es un enlace y R^b es hidrógeno;

R^{14} es seleccionado de oxo; halógeno; ciano; y R^a-R^e;

R^e es hidrógeno o un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de fenil; hidroxi; oxo; halógeno; ciano; carboxi; ameno; mono- o di-C_{1-4} alquilo ameno; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2;

X^1 es O o NR^c;

X^2 es =O o =NR^c; y

R^c es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

con las condiciones que:

(i) cuando R^3 es fenil, A y E son CH, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^0 es hidrógeno y R^1 es $CONH_2$, entonces R^2 es otro que etil o propilo;

(ii) cuando R^3 es 4-clorofenil, A y E son CH, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^0 es hidrógeno y R^1 es 2- hidroxi etil, entonces R^2 es otro que etil;

(iii) cuando R^3 es fenil, A y E son CH, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^0 es hidrógeno y R^1 es 2- hidr oxima til, entonces R^2 es otro que etil, propilo, isobutilo y ciclopropilmetil;

(iv) cuando R^3 es fenil, A y E son CH, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^0 es hidrógeno y R^1 es ciano, entonces R^2 es otro que etil, propilo y ciclopropilmetil;

(v) cuando R^3 es fenil, A y E son CH, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^0 y R^2 son hidrógeno, entonces R^1 es otro que etil;

(vi) cuando R^3 pirimidena-2-il o 4-clorofenil, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^1 es hidrógeno, R^2 es R^{2a} en donde R^{2a} es un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico sustituido con uno o dos sust

ituyentes R^8, entonces al menos un sustituido R^8 es $C(=O)NR^{10}R^{11}$;

(vi) cuando R^3 es piridena-3-il, piridena-4-il, o fenil, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^1 es hidrógeno, R^2 es R^{2a} en donde R^{2a} es $-CH_2CH_2-R^8$, entonces R^8 es otro que un endol sustituido o no sustituido;

(vii) cuando A es N, R^3 es un grupo benzoimidazol sustituido, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^1 es hidrógeno, R^2 es R^{2a} en donde R^{2a} es un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico sustituido con uno o dos sustituyentes R^8, entonces al menos un sustituido R^8 es $C(=O)NR^{10}R^{11}$;

(vii) cuando R^3 es pirimidena-2-il, 5-bromo-pirimidena-2-il, fenil, 4- metoxi fenil, 4-nitro-2- metoxi carbono ilfenil, una imidazopiridazena sustituida o 4-clorofenil, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^0 es hidrógeno o C_{1-2} alquilo, R^1 es R^{1a} en donde R^{1a} es metil hidroximatil y R^2 es R^{2a}, entonces R^{2a} es otro que C_{1-4} alquilo o ciclopropilo metil;

(viii) cuando R^3 es fenil, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^0 es hidrógeno o C_{1-2} alquilo, R^1 es R^{1a} en donde R^{1a} es CO_2H, $CONH_2$ o CH_2NH_2, y R^2 es R^{2a}, entonces R^{2a} es otro que C_{1-4} alquilo o hid

roxietil;

(ix) cuando R^3 es 4-clorofenil, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^0 es hidrógeno, R^1 es R^{1a} en donde R^{1a} es hidroxietil y R^2 es R^{2a}, entonces R^{2a} es otro que C_{1-2} alquilo;

(x) cuando R^3 es fenil, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^0 es hidrógeno o C_{1-2} alquilo, R^1 es R^{1a} en donde R^{1a} es un grupo ciclohexano, y R^2 es R^{2a}, entonces R^{2a} es otro que metil; y

(xi) cuando R^0 y R^2 son metil, R- es R^{1a} donde R^{1a} es fenil, R^4 es hidrógeno y R^5 es metoxi, entonces R^3 es otro que fenil que lleva un sustituyente $-CH(NMe_2)-Ph$ en la posición *para* del mismo.

Los compuestos particulares y preferiridos de fórmula (1) son como los defenidos en las Modalidades 1.2 a 1.109 más adelante.

1.2 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 en donde A es CH o CF.

1.2A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.2 en donde A es CH.

1.2B Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.2 en don de A es CF.

1.2C Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 en don de A es N.

1.3 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 o Moda lidad 1.2 en donde E es CH o CF.

1.3A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.3 en don de E es CH.

1.3B Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 o 1.2 en donde E es CF.

1.3C Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 y 1.2 a 1.2C en donde E es N.

1.4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.3C en donde R^0 es hidrógeno.

1.5 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.3C en donde R^0 es C_{1-2} alquilo.

1.6 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.5 en don de R^0 es metil.

1.7 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.5 en don de R^0 es etil.

1.8 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.7 en donde R^1 es seleccionado de hidrógeno y u n grupo R^{1a} en donde R^{1a} es seleccionado de;

- **$CONH_2$;**
- **un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico**

opcionalmente sustituido con una o dos sustituyente s R^6, en donde un átomo de carbono o de un grupo hidro carbon o o C_{1-8} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por un h eteroátomo o grupo seleccionado de O, S, NR^c, S(O) y SO_2, o do s átomos de carbono o adyacentes de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por un grupo seleccionado de $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 y SO_2NR^c provisto que en cada caso al menos un átomo de carbono o de un grupo hidro ca rbono o C_{1-8} acíclico permanece; y

- **un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíc**

lico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S, el grupo carbocíclico o heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a}.

1.8A Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.8 en donde R^1 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{1a} en donde R^{1a} es seleccionado de:

- **un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con un sustituyente R^6, en donde un átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo O; y**

- **un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O y N, el grupo carbocíclico o heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a}.**

1.9 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.8A en donde R^1 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{1a} en donde R^{1a} es seleccionado de:

- **un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con un sustituyente R^6, en donde un átomo de**

carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico pued e opcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo O;

- un grupo monocíclico carbocíclico de 3, 4, 5 ó 6 mi embros, el grupo monocíclico carbocíclico siendo opciona lmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a}.; y
- un grupo monocíclico heterocíclico de un anillo de 5 ó 6 miembros, de los cuales 1 ó 2 son átomos de nitróg eno, el grupo monocíclico heterocíclico siendo opcionalm ente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a}.

1.10 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.9 en do nde R^1 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{1a} en donde R^{1a} es seleccionado de:

- un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con un sustituyente R^6, en donde un átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico pued e opcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo O;
- un grupo monocíclico carbocíclico de un anillo de 3 miembros; y
- un grupo monocíclico heterocíclico de un anillo de 6 miembros, de los cuales 1 es un átomo de nitrógeno, el grupo monocíclico heterocíclico siendo opcionalmente su stituido con uno o dos sustituyentes R^{7a}.

1.11 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal

idades 1.9 y 1.10 en donde el grupo monocíclico heterocíclic o no es sustituido.

1.12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.8 a 1.11 en donde el sustituyente R^6 es un grupo mon ocíclico heterocíclico de un anillo de 5 ó 6 miembros, de los cuales 1 ó 2 son átomos de nitrógeno, el grupo heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7c}.

1.13 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.12 en do nde el sustituyente R^6 es un grupo monocíclico heterocíclico de un anillo de 6 miembros, de los cuales 1 es un átomo de n itrógeno, el grupo monocíclico heterocíclico siendo opcional mente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7c}.

1.14 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.12 y 1.13 en donde el grupo monocíclico heterocíclic o es sustituido o no sustituido con un sustituyente R^{7c}.

1.15 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.8 a 1.14 en donde el grupo de hidro carbono os acícl icos es un grupo hidro carbono o acíclico C_{1-6}; y un átomo de carbono o de un grupo de hidro carbono o acíclico C_{1-6} puede o

pcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo O.

1.16 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.15 en do nde el grupo de hidro carbono os acíclicos es un grupo de hid ro carbono o acíclico C_{1-5}; y un átomo de carbono o de un grup o de hidro carbono o acíclico C_{1-5} puede opcionalmente ser ree mplazado por un heteroátomo O.

1.17 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.16 en do nde el grupo de hidro carbono os acíclicos es un grupo de hid ro carbono o acíclico C_{1-4}, y un átomo de carbono o de un grup o de hidro carbono o acíclico C_{1-4} puede opcionalmente ser ree mplazado por un heteroátomo O.

1.18 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.8 a 1.17 en donde el grupo de hidro carbono os acícl icos es un grupo alquilo en donde un átomo de carbono o de un grupo de alquilo puede opcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo O.

1.18A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.8 en don de R^1 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{1a} en donde R^{1a} es seleccionado de un grupo piperidena; un grupo ciclopropilo ; y un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grup

o piperidena; y en donde un átomo de carbono o deun grupo alquilo C_{1-4} puede opcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo O.

1.18B Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.18B en donde R^1 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{1a} en donde R^{1a} es seleccionado de un grupo piperidena-4-il; un grupo ciclopropilo; y un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo piperidena-4-il; y en donde un átomo de carbono o de un grupo alquilo C_{1-6} puede opcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo O.

1.18C Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.18B en donde R^1 es a grupo R^{1a} en donde R^{1a} es etil, ciclopropilo, 3-pentil o metoxietil.

1.18D Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.18C en donde R^{1a} es 3-pentil.

1.19 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.8 en donde R^1 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{1a} en donde R^{1a} es seleccionado de un grupo piperidena; un grupo ciclopropilo ; yun grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo piperidena; y en donde un átomo de carbono o de un grupo alq

uilo C_{1-4} puede opcionalmente ser reemplazado por un heteroáto mo O.

1.20 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.19 en do nde R^1 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{1a} en donde R^{1a} es seleccionado de un grupo piperidena-4-il; un grupo ciclop ropilo; y un grupo alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con u n grupo piperidena-4-il; y en donde un átomo de carbono o de un grupo alquilo C_{1-4} puede opcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo O.

1.21 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.20 en do nde R^1 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{1a} en donde R^{1a} es seleccionado de; un grupo piperidena-4-il; ciclopropilo; un sustituido grupo alquilo C_{1-4} en donde un átomo de carbono o deun grupo alquilo C_{1-4} puede opcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo O; y un grupo sustituido alquilo C_{1-3} en do nde el sustituyente es un grupo piperidena-4-il.

1.22 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.21 en do nde R^1 es un grupo R^{1a} en donde R^{1a} es etil, ciclopropilo o met oxietil.

1.22A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.22 en do

nde R^{1a} es etil.

1.22B Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.22 en do nde R^{1a} ciclopropilo.

122C. Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.22 en do nde R^{1a} es metoxietil.

1.23 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.21 en do nde R^1 es hidrógeno.

1.24 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.22 en donde R^1 es a grupo R^{1a}.

1.25 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.24 en donde R^2 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{2a} en donde R^{2a} es seleccionado de un grupo hidro ca rbono o C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o dos s ustituyentes R^8; un grupo monocíclico carbocíclico o hetero cíclico de un anillo de 5 ó 6 miembros, de los cuales los ani llos de 0, 1 ó 2 miembros son anillos de miembros de heteroát omo seleccionado de O y N; y un grupo heterocíclico de un ani llo de 9 ó 10 miembros, de los cuales un anillo de 1 ó 2 miem bros son átomos de nitrógeno, uno de los anillos del grupo bi

cíclico heterocíclico siendo un anillo de benceno y los otros anillos siendo anillos heterocíclicos no aromáticos de 5 ó 6 miembros; el grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico y el grupo bicíclico heterocíclico cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7b};

1.26 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.26 en donde R^2 es seleccionado de hidrógeno y R^{2a} en donde R^{2a} es seleccionado de a un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^8; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 4 a 6 miembros seleccionado de un cicloalquilo C_{4-6}, imidazol, piperidena, piridena y tetrahidropiridena; y un grupo heterocíclico de un anillo de 9 ó 10 miembros, uno de los anillos del grupo bicíclico heterocíclico siendo un anillo de benceno y los otros anillos siendo un anillo heterocíclico no aromático de 5 ó 6 miembros que contiene un anillo de un miembro de heteroátomo el cual es nitrógeno; el grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico y el grupo bicíclico heterocíclico cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7b}.

1.27 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.26 en donde los sustituyentesopcionales R^8 son selecciontodos de hidroxi; halógeno; ameno; $C(=NH)NHR^9$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; un grupo no aromático monocíclico carbocíclico o h

eterocíclico de un anillo de 3 a 6 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O y N, el grupo carbocíclico o heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7d}; y un grupo heterocíclico aromático seleccionado de pirrol, imidazol, pirazol, endol y piridona, el grupo heterocíclico aromático siendo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7e}.

1.27A Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.26 en donde los sustituyentes opcionales R^8 son selecciontodos de hidroxi; halógeno; ameno; $C(=NH)NHR^9$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; un grupo monocíclico heterocíclico no aromático de un anillo de 3 a 6 miembros, de los cuales los anillos de 1 ó 2 miembros son heteroátomo seleccionado de O y N, el grupo carbocíclico o heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7d}; y un grupo heterocíclico aromático seleccionado de pirrol, imidazol, pirazol, endol y piridona, el grupo heterocíclico aromático siendo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7e}.

1.28 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.27 en donde los sutituyentes opcionales R^8 son selecciontodos de hidroxi; fluorita; ameno; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico no aromático de un anillo de 3 a 6 mi

embros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros de het eroátomo seleccionado de N, el grupo heterocíclico siendo opc ionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7d}; y un grupo heterocíclico aromático seleccionado de pirrol, imidazol, pi razol, endol y piridona, el grupo heterocíclico aromático sie ndo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7e}.

1.28A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.27 o Mod alidad 1.27A en donde los sutituyentes opcionales R^8 son sele ccionado de hidroxi; fluorita; ameno; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; un grupo m onocíclico heterocíclico no aromático de un anillo de 3 a 6 m iembros, de los cuales un anillo de 1 ó 2 miembros de heteroá tomo seleccionado de N, el grupo heterocíclico siendo opciona lmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7d}; y un grupo hete rocíclico aromático seleccionado de pirrol, imidazol, pirazo l, endol y piridona, el grupo heterocíclico aromático siendo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7e}.

1.29 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.28 en do nde los sutituyentes opcionales R^8 son seleccionado de hidrox i; ameno; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; ciclopropilo; un grupo monocíclico het erocíclico no aromático de un anillo de 5 a 6 miembros selecc ionado de piperidena y pirrolidena; y un grupo heterocíclico aromático seleccionado de pirrol e imidazol.

1.30 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.29 en donde los sutituyentes opcionales R^8 son seleccionado de hidroxi y $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.31 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.30 en donde los sutituyentes opcionales R^8 son seleccionado de $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.32 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.24 en donde R^2 es seleccionado de hidrógeno y R^{2a} en donde R^{2a} es seleccionado de un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^8; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 4 a 6 miembros seleccionado de C_{4-6} cicloalquilo, piperidena, imidazol, piridena y tetrahidropiridena; y un grupo bicíclico heterocíclico seleccionado de tetrahidroisoquenolena, tetrahidroquenolena, dihidroendol y dihidroisoendol; el grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico y el grupo bicíclico heterocíclico cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7b}; en donde uno o dos sustituyentes R^8 son seleccionado de hidroxi; ameno; $C(=NH)NHR^9$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico no aromático de un anillo de 3 a 6 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó

2 miembros de heteroátomo seleccionado de N, el grupo heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7d}; y un grupo heterocíclico aromático seleccionado de pirrol, imidazol, pirazol, endol y piridona, el grupo heterocíclico aromático siendo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7e}.

1.33 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.32 en donde R^2 es seleccionado de hidrógeno y R^{2a} en donde R^{2a} es seleccionado de un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con un sustituyente R^8; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 5 ó 6 miembros seleccionado de C_{4-6} cicloalquilo, piperidena, imidazol, piridena; y un grupo bicíclico heterocíclico seleccionado de tetrahidroisoquenolena y dihidroisoendol; el grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico y el grupo bicíclico heterocíclico cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7b};
en donde el sustituyente R^8 es seleccionado de hidroxi; ameno ; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; ciclopropilo; piperidena y pirrolidena; y un grupo heterocíclico aromático seleccionado de pirrol, imidazol , pirazol, endol y piridona, el grupo heterocíclico aromático siendo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7e}.

1.34 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.33 en do

nde R^2 es seleccionado de hidrógeno y R^{2a} en donde R^{2a} es selec cionado de un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con un sustituyente R^8; ciclohexil sustituido con un sustituyente R^{7b}; piridena opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{7b}; y tetrahidroisoquenolena; en donde el sustituyente R^8 es se leccionado de hidroxi; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; piperidena; pirrol e imid azol.

1.35 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.34 en do nde R^2 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{2a} en donde R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con un sust ituyente R^8; en donde el sustituyente R^8 es seleccionado de hi droxi; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; piperidena; pirrol e imidazol.

1.36 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.35 en do nde R^2 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{2a} en donde R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con un sust ituyente R^8; en donde el sustituyente R^8 es seleccionado de hi droxi y $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.37 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.35 en do nde R^2 es hidrógeno.

1.38 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal

idades 1.1 a 1.36 en donde R^2 es un grupo R^{2a}.

1.39 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.38 en donde R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con un sustituyente R^8; en donde el sustituyente R^8 es seleccionado de hidroxi y $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.39A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.38 en donde R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-8} sustituido con un sustituyente R^8; en donde el sustituyente R^8 es seleccionado de hidroxi y $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.40 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.38 en donde R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-8} sustituido con un sustituyente R^8; en donde el sustituyente R^8 es seleccionado de hidroxi y $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.41 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.38 en donde R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-8} sustituido con un sustituyente R^8 el cual es $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.42 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.38 a 1.41 en donde, cuando R^{2a} es un un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, es seleccionado de-CH_2CH_2-Opt,-

$CH(Alk)CH_2$-Opt,-$CH_2CH_2CH_2$-Opt y $-CH(Alk)CH_2CH_2$-Opt donde Opt es un átomo de hidrógeno o el sustituyente opcional, y Alk es metil, etil o isopropilo.

1.43 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.42 en donde, cuando R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, es seleccionado de-CH_2CH_2-Opt y -$CH(Alk)CH_2$-Opt, donde Opt es un átomo de hidrógeno o el sustituyente opcional, y Alk es metil, etil o isopropilo.

1.44 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.42 y 1.43 en donde Alk es metil.

1.45 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.43 o Modalidad 1.44 en donde R^{2a} es-*$CH(Alk)CH_2$-Opt y el asterisco denota un centro quiral el cual está en la configuración-*R*.

1.45A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.43 o Modalidad 1.44 en donde R^{2a} es-*$CH(Alk)CH_2$-Opt y el asterisco denota un centro quiral el cual está en la configuración-*S*.

1.46 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.36 y 1.38 a 1.45 en donde R^{10} es seleccionado de hidrógeno y C_{1-2} alquilo.

1.47 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.46 en donde R^{10} es hidrógeno.

1.48 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.36 y 1.38 a 1.41 en donde $NR^{10}R^{11}$ forma un anillo heterocíclico no aromático que tiene un total de un anillo con 4 a 7 miembros de los cuales 1 ó 2 son átomos de nitrógeno y los otros son átomos de carbono o, dicho anillo heterocíclico no aromático siendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de hidroxi, ameno y C_{1-4} alquilo.

1.49 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.36 y 1.38 a 1.47 en donde R^{11} es seleccionado de hidrógeno; hidroxi; C_{1-4} alcoxi; ameno; mono- o di-C_{1-4} alquiloameno; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico no aromático de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S, el grupo carbocíclico o heterocíclico no aromático siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7f}; C_{1-2} alquilo no sustituido y C_{1-6} alquilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{12}.

1.49A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.49 en donde el alquilo C_{1-6} sustituido es un grupo alquilo sen ramificar (cadena leneal).

1.49B Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.36 y 1.38 a 1.47 en donde R^{11} es seleccionado de hidrógeno; hidroxi; metoxi; ameno; mono- o di-C_{1-4} alquilameno; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico no aromático de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O y N, el grupo heterocíclico no aromático siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7f}; y C_{1-6} alquilo, en donde el C_{1-6} alquilo es opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{12}.

1.49C Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.49B en donde el alquilo opcionalmente sustituido C_{1-6} es un grupo alquilo sen ramificar (cadena leneal).

1.50 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.49 o Modalidad 1.49A en donde R^{11} es seleccionado de hidrógeno; ameno; un grupo monocíclico heterocíclico no aromático de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 1 ó 2 miembro de heteroátomo cada uno de los cuales es seleccionado de O

y N; un alquilo C_{1-6} no sustituido; y alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{12}.

1.50A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.50 donde el alquilo C_{1-6} no sustituido y el alquilo C_{1-6} sustituido son cada uno un grupo alquilo sen ramificar (cadena leneal).

1.51 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.36, 1.38 a 1.47 y 1.49 a 1.50A en donde el alquilo C_{1-6} sustituido es sustituido con un sólo sustituyente R^{12}.

1.52 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.36, 1.38 a 1.47 y 1.49 a 1.51 en donde R^{12} es seleccionado de hidroxi; C_{1-4} alcoxi; ciano; C_{1-4} alcoxi carbonilo; C_{3-6} cicloalquiloameno; $CONH_2$; $CONH(C_{1-4}$ alquilo); $CON(C_{1-4}$ alquilo$)_2$ y un grupo $-NH-CH_2-Cyc$; donde Cyc es un anillo de benceno, furano, tiofeno o piridena.

1.52A Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.36, 1.38 a 1.47 y 1.49 a 1.51 en donde R^{12} es seleccionado de hidroxi; ciano; ameno; mono- o di-C_{1-4} alquiloameno; $CONH_2$; y un grupo $-NH-Bn$; donde Bn es un grupo bencilo.

1.52B Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.36, 1.38 a 1.47 y 1.49 a 1.51 en donde R^{12} es seleccionado de hidroxi; ciano; $CONH_2$; y un grupo –NH-Bn; donde Bn es un grupo bencilo.

1.53 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.49 en donde R^{11} es seleccionado de:

- **hidrógeno;**
- **hidroxi;**
- **metoxi;**
- **ameno;**
- **mono- o di-C_{1-4} alquiloameno;**
- **un grupo monocíclico heterocíclico no aromático de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O y N proporciona que al menos un anillo de un miembro de heteroátomo es nitrógeno, el grupo heterocíclico no aromático siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7f}; y**
- **C_{1-2} alquilo no sustituido;**
- **C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente R^{12} seleccionado de hidroxi; ciano; $CONH_2$; y un grupo –NH-CH_2-Cyc ; donde Cyc es un anillo de benceno.**

1.53A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.49 en donde R^{11} es seleccionado de:

- **hidrógeno;**
- **hidroxi;**
- **metoxi;**
- **ameno;**
- **mono- o di-C_{1-4} alquilo ameno;**
- **un grupo monocíclico heterocíclico no aromático de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O y N proporciona que al menos un anillo de un miembro de heteroátomo es nitrógeno, el grupo heterocíclico no aromático siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7f}; y**
- **C_{1-2} alquilo no sustituido; y**
- **C_{1-6} alquilo sustituido con un sustituyente R^{12} seleccionado de hidroxi; ameno; ciano; $CONH_2$; y un grupo $-NH-CH_2-Cyc$; donde Cyc es un anillo de benceno.**

1.54 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.53 en donde R^{11} es seleccionado de:

- **hidrógeno;**
- **hidroxi;**
- **metoxi;**

- ameno;
- mono- o di-C_{1-4} alquilo ameno;
- un grupo monocíclico heterocíclico no aromático de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O y N proporciona que al menos un anillo de un miembro de heteroátomo es nitrógeno, el grupo heterocíclico no aromático siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7f}; y
- C_{1-2} alquilo no sustituido;
- C_{1-4} alquilo sustituido con un sustituyente R^{12} seleccionado de hidroxi; ciano; $CONH_2$; y un grupo $-NH-CH_2-Cyc$; donde Cyc es un anillo de benceno.

1.54A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.53A en donde R^{11} es seleccionado de:

- hidrógeno;
- hidroxi;
- metoxi;
- ameno;
- mono- o di-C_{1-4} alquilo ameno;
- un grupo monocíclico heterocíclico no aromático de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O y N p

roporciona que al menos un anillo de un miembro de heteroátomo es nitrógeno, el grupo heterocíclico no aromático siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7f}; y

- C_{1-2} alquilo no sustituido;
- C_{1-4} alquilo sustituido con un sustituyente R^{12} seleccionado de hidroxi; ameno; ciano; $CONH_2$; y un grupo $-NH-CH_2-Cyc$; donde Cyc es un anillo de benceno.

1.54B Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.54A en donde R^{11} es seleccionado de hidrógeno y ameno-C_{2-3} alquilo.

1.54C Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.54A en donde R^{11} es seleccionado de hidrógeno y 2-amenoetil.

1.55 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.54 en donde R^{11} es hidrógeno.

1.55 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.54 en donde R^{11} es 2-amenoetil.

1.56 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.55 en donde R^{7a} es seleccionado de ameno; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y ameno-C_{1-3} alquilo.

1.56A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.56 en donde R^{7a} es seleccionado de ameno; hidroxi; hidr oxima til; amenometil y metil.

1.56B Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.55 en donde R^{7a} está ausente.

1.56C Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.56B en donde R^{7b} es seleccionado de ameno; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y ameno-C_{1-3} alquilo.

1.56D Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.56C en donde R^{7b} es seleccionado de ameno; hidroxi; hidr oxima til; amenometil y metil.

1.56E Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.56B en donde R^{7b} está ausente.

1.56F Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.55 en donde R^{7c} es seleccionado de ameno; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y ameno-C_{1-3} alquilo.

1.56G Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.56F en d

onde R^{7c} es seleccionado de ameno; hidroxi; hidroxi metil; ame nometil y metil.

1.56H Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.56E en donde R^{7c} está ausente.

1.56J Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.56H en donde R^{7d} es seleccionado de ameno; hidr oxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y ameno-C_{1-3} alquilo.

1.56K Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.56J en d onde R^{7d} es seleccionado de ameno; hidroxi; hidr oxima til; am enometil y metil.

1.56L Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.56H en donde R^{7c} está ausente.

1.56M Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.56L en donde R^{7e} es seleccionado de ameno; hidr oxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y ameno-C_{1-3} alquilo.

1.56N Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.56M en d onde R^{7e} es seleccionado de metil y etil.

1.56P Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.56L en donde R^{7e} está ausente.

1.56Q Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.56P en donde R^{7f} es seleccionado de ameno; hidroxi; C_{1-4} alquilo; hidroxi-C_{1-3} alquilo; y ameno-C_{1-3} alquilo.

1.56R Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.56Q en donde R^{7f} es seleccionado de ameno; hidroxi; hidroxima til; amenometil y metil.

1.56S Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.56R en donde R^{7f} es hidroxima til.

1.56T Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.56P en donde R^{7f} está ausente.

1.57 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.56T en donde R^4 es seleccionado de hidrógeno y un sustituyente R^{4a}; en donde R^{4a} es seleccionado de fluorita, cloro, ciano; C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluorita; C_{1-2} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluorita; hidroxi-C_{1-2} alquilo; y C_{1-2} alcoxi-C_{1-2} alquilo.

1.57A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.57 en donde R^{4a} es seleccionado de fluorita, cloro, ciano; metil, etil, difluorometil, trifluorometil, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroxima til, hidroxietil, metoxima til y metoxietil.

1.57B Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.57A en donde R^{4a} es seleccionado de fluorita, cloro, ciano; metil, etil, difluorometil, trifluorometil y metoxi.

1.57C Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.57B en donde R^{4a} es seleccionado de fluorita, cloro y metil.

1.57D Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.57C en donde R^{4a} es seleccionado de fluorita y cloro.

1.57E Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.57D en donde R^{4a} es fluorita.

1.57F Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.57D en donde R^{4a} es cloro.

1.57G Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal

idades 1.1 a 1.57F en donde R^4 es un sustituyente R^{4a}.

1.57H Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.57 en donde R^4 es hidrógeno.

1.58 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.57H en donde R^5 es seleccionado de hidrógeno y un sustituyente R^{5a}; y R^{5a} es seleccionado de fluorita, cloro, ciano, C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluorita; C_{1-2} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluorita; ciclopropilo; y ameno.

1.58A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.58 en donde R^{5a} es seleccionado de fluorita, cloro, ciano, metil, etil, difluorometil, trifluorometil, metoxi, trifluorometoxi y difluorometoxi.

1.58B Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.58A en donde R^{5a} es seleccionado de fluorita, cloro, metil y etil.

1.58C Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.58B en donde R^{5a} es fluorita o cloro.

1.58D Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.58C en d

onde R^{5a} es cloro.

1.58E Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.58C en d onde R^5 es fluorita.

1.58F Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.58E en donde R^5 es un sustituyente R^{5a}.

1.58G Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.58 en donde R^5 es hidrógeno.

1.59 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.58G en donde R^3 es seleccionado de grupos aril o y heteroarilo monocíclico de 6-miembros que contiene un ani llo de 0, 1 ó 2 miembros de nitrógeno y siendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}; los grupos heteroa rilo bicíclicos de 9-miembros que contiene un anillo de 1, 2, 3 ó 4 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S y sie ndo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}; los grupos heterocíclico bicíclico parcialmente aromáticos de 9- y 10- miembros que contiene un anillo de benceno fusionad o a un anillo heterocílico no aromático de 5- o 6- miembros q ue contiene 1 ó 2 heteroátomos selecciontodos de O, N y S, di chos grupos heterocíclico bicíclico parcialmente aromáticos s

iendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de oxo y R^{13}.

1.59A Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.59 en donde R^3 es seleccionado de fenil y piridil, cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}; y grupos heterocíclico bicíclico parcialmente aromáticos de 9-miembros que contiene un anillo de benceno fusionado a un anillo heterocíclico no aromático de 5-miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionado de O y N, dichos grupos heterocíclico bicíclico parcialmente aromáticos siendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.60 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.59A en donde R^3 es seleccionado de fenil y piridil, cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}; y grupos heterocíclico bicíclico parcialmente aromáticos de 9-miembros que contiene un anillo de benceno fusionado a un anillo heterocíclico no aromático de 5-miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionado de O y N, dichos grupos heterocíclico bicíclico parcialmente aromáticos siendo no sustituidos o siendo sustituido con uno o dos sustituyentes selecciontodos de C_{1-4} alquilo.

1.61 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.60 en do

nde R^3 es seleccionado de fenil y piridil, cada uno siendo op cionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.62 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.61 en do nde R^3 es seleccionado de fenil opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}.

1.63 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.61 en do nde R^3 es seleccionado de piridil opcionalmente sustituido co n uno o más sustituyentes R^{13}.

1.63A Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.61 y 1.63 en donde R^3 es otro que un grupo pir idona o pirimidona sustituido o no sustituido.

1.64 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.59 en do nde R^3 es un grupo bicíclico heterocíclico parcialmente aromá tico de 9-miembros que contiene un anillo de benceno fusionad o a un anillo heterocíclico no aromático de 5-miembros que co ntiene 1 ó 2 heteroátomos selecciontodos de O y N, dichos gru pos heterocíclico bicíclico parcialmente aromáticos siendo di chos grupos heterocíclico bicíclico parcialmente aromáticos s iendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13} .

1.65 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.64 en donde los grupos bicíclicos heterocíclicos parcialmente aromáticos siendo sustituido o no sustituido con 1 ó 2 sustituyentes metil.

1.66 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.64 en donde los sustituyentes R^{13} son seleccionado de halógeno; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b; y son opcionalmente seleccionado además de oxo;

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de hidroxi, oxo, halógeno, ciano, ameno, mono- o di-C_{1-4} alquiloameno, y un grupo cíclico R^d; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por O, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2, pero excluyendo la combinación en donde R^a es un enlace y R^b es hidrógeno;

el grupo cíclico R^d es un grupo monocíclico carbocícliclo o heterocíclico que tienen un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1, 2 ó 3 miembros de heter

oátomo seleccionado de O y N, el grupo carbocíclico o heteroc íclico siendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituy entes seleccionado de R^{14};

R^{14} es seleccionado de ciano; y R^a-R^e;

R^e es hidrógeno o un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíc lico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes sel eccionado de fenil e hidroxi

X^1 es O o NR^c;

X^2 es =O o =NR^c; y

R^c es hidrógeno o C_{1-4} alquilo.

1.67 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.66 en do nde los sustituyentes R^{13} son seleccionado de halógeno; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b; y son opcionalmente seleccio nado además de oxo;

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hid ro carbono o C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de hidroxi, halógeno, ciano, y un grupo cíclico R^d; en donde uno o dos pero no todos los át omos de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico pu ede opcionalmente ser reemplazado por O, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2, pero excluyendo la combinación en donde R^a es un enlace y R^b e

s hidrógeno;

el grupo cíclico R^d es un grupo monocíclico hetero cíclico que tiene un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos, el grupo carboc íclico o heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con un o o más sustituyentes seleccionado de R^{14}; y

R^{14} es R^a-R^e; y R^e es un grupo hidro carbono o C_{1-8} ac íclico sustituido con fenil.

1.68 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.67 en donde ya sea que los sustituyentes R^{13} no estén presente o 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{13} están presentes y son seleccionado de halógeno; ciano; nitro; CH=NOH; y un gru po R^a-R^b; y son opcionalmente selecciontodos además de oxo; en donde

R^a es un enlace, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hid ro carbono o C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes selecciontodos de hidroxi, halógeno, ciano, y un grupo cíclico R^d; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por O, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2

, pero excluyendo la combinación en donde R^a es un enlace y R^b es hidrógeno;

el grupo cíclico R^d es un grupo monocíclico hetero cíclico que tienen un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos, el grupo carbo cíclico o heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con u no o más sustituyentes seleccionado de R^{14}; y

R^{14} es R^a-R^e; y R^e es un grupo hidro carbono o C_{1-8} ac íclico sustituido con fenil.

1.69 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.68 en do nde ya sea que los sustituyentes R^{13} no estén presentes o 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{13} están presentes y son selecciontodos de fluorita; cloro; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b; y so n opcionalmente selecciontodos además de oxo;

en donde

R^a es un enlace, O, CO, $CONR^c$, NR^cCO, NR^c, SO_2NR^c o N R^cSO_2;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo alq uilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de hidroxi, fluorita, ciano, y un grupo cíclico R^d; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbono d e un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico puede opcionalmente s

er reemplazado por O, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2;

el grupo cíclico R^d es un grupo monocíclico hetero cíclico que tiene un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionados de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos, el grupo heter ocíclico siendo opcionalmente sustituido con uno o más sustit uyentes seleccionado de R^{14}; y

R^{14} es R^a-R^e; y R^e es bencil.

1.70 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.69 en do nde ya sea que los sustituyentes R^{13} no estén presentes o 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{13} están presentes y son seleccionados de fluorita; cloro; ciano; nitro; CH=NOH; y un grupo R^a-R^b; y son opcionalmente seleccionado además de oxo; en donde

R^a es un enlace, O, CO, $CONR^c$, NR^cCO, NR^c, SO_2NR^c o N R^cSO_2;

R^b es un grupo cíclico R^d; C_{2-3} alquenilo; o un grupo C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituye ntes seleccionado de hidroxi, fluorita, ciano, y un grupo cíc lico R^d; en donde uno o dos pero no todos los átomos de carbo no o de un grupo C_{1-6} alquilo puede opcionalmente ser reemplaz ado por NR^cSO_2 y en donde el grupo cíclico R^d es un grupo mono cíclico heterocíclico que tienen un anillo de 4-6 miembros, d e los cuales los anillos de 1 ó 2 miembros de heteroátomo sel

eccionado de O y N, el grupo heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionado de R^{14}; en donde R^{14} es R^a-R^e; y R^e es bencil.

1.71 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.68 a 1.70 en donde ya sea que los sustituyentes R^{13} no estén presente o 1 ó 2 sustituyentes R^{13} estan presente.

1.72 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.71 en donde los sustituyentes R^{13} no están presente.

1.73 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.71 en donde un sustituyente R^{13} está presente.

1.74 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.71 en donde dos sustituyentes R^{13} están presentes.

1.74A Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.65 en donde ya sea que los sustituyentes R^{13} no estén presentes o uno o dos sustituyentes R^{13} están presentes y son seleccionados de:

- **$-(CH_2)_yNHSO_2CH_3$ donde y es 0 ó 1;**
- **C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con ciano, hidroxi o metoxilo o con uno o más átomos de fluorita;**

- C_{1-2} alcoxi
- pirrolidenil carbono ilo;
- $C(O)NHR^{19}$; donde R^{19} es hidrógeno o C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con ciano;
- $C(O)NR^{20}R^{21}$ donde R^{20} es metil y R^{21} es pirazol-4-ilmetil o 1-bencilpirazol-4-ilmetil;
- $-CH(CH_3)OC(O)NHCH_2CH_3$;
- $CH_2OC(O)NHCH_2Cyp$ donde Cyp es ciclopropilo;
- halógeno;
- $C(O)NH_2$
- acetilameno;
- nitro;
- ciano;
- ameno en donde el ameno es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos de C_{1-2} alquilo;
- C_{1-2} alquilsufonil;
- $-NH(CO)NHCH_2CF_3$;
- $-CH_2NHC(O)CH_3$;
- metiloxadiazolil;
- oxazolil;
- $-SO_2NHCH_3$;
- ciclopropilo opcionalmente sustituido con ciano o hidr oxima til;
- CH=N-OH;

- etenil.

1.74B Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.74A en donde ya sea que los sustituyentes R^{13} no estén presente o uno o dos sustituyentes R^{13} están presente y son seleccionados de ameno; hidroxi-C_{1-3} alquilo; C_{1-4} alquilo; y halógeno.

1.74C Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.74A en donde ya sea que los sustituyentes R^{13} no estén presentes o uno o dos sustituyentes R^{13} están presente y son seleccionados de ameno; hidr oxima til; metil; y cloro.

1.74D Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.74A en donde ya sea que los sustituyentes R^{13} no estén presentes o un sustituyente R^{13} está presente y es seleccionado de ameno e hi dr oxima til.

1.75 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.74 en donde cuando A y E son CH, R^0 es hidróge no, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^3 es fenil y R^1 es hidrógeno, ento nces R^2 es otro que 2-ameno-piridena-3-il; 6-ameno-piridena-2 -il; 2-metil-piridena-4-il; aconjunto iden-3-il; y 5-ameno-pi ridena-2-il.

1.76 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.74 en donde cuando A y E son CH, R^0 es hidrógeno, R^4 y R^5 son fluorita, R^3 es fenil y R^1 es hidrógeno, entonces R^2 es otro que 6-ameno-piridena-2-il y piridena-2-il.

1.77 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.74 en donde cuando A y E son CH, R^0 es hidrógeno, R^4 y R^5 son fluorita, R^3 es 3-metanesulfonilameno-fenil y R^1 es hidrógeno, entonces R^2 es otro que 2-metilimidazol-4-il.

1.78 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.74 en donde cuando A y E son CH, R^0 es hidrógeno, R^4 y R^5 son hidrógeno, R^3 es piridena-2-il y R^1 es hidrógeno, entonces R^2 es otro que 4-amenociclohexil.

1.79 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.74 en donde cuando A y E son CH, R^0 es hidrógeno, R^1 es hidrógeno, R^4 y R^5 son fluorita y R^2 es 5-metil-piridena-2-il, entonces R^3 es otro que fenil y 4-ameno-3-metilfenil.

1.80 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.74 en donde cuando A y E son CH, R^0 es hidrógeno, R^4 y R^5 son fluorita, R^3 es fenil y R^2 es hidrógeno, enton

ces R^1 es otro que nitrometil; acetamidometil; ciano; y carba moilmetil.

1.81 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.74 en donde cuando A y E son CH, R^0 es hidróge no, R^4 y R^5 son fluorita, R^3 es fenil y R^1 es etil, entonces R^2 es otro que 2-piridona-6-il.

1.82 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.74 en donde cuando A y E son CH, R^0 es hidróge no, R^4 y R^5 son fluorita, R^3 es fenil, R^1 es etil y el átomo d e carbono o al cual R^1 está unido está en una configuración é stereoquímica *S*, entonces R^2 es otro que 2-(N-succenimida)-et il.

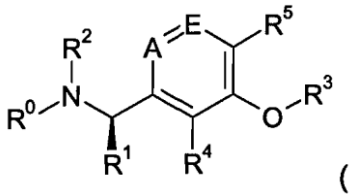
1.83 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.74 en donde cuando A y E son CH, R^0 es hidróge no, R^4 es fluorita, R^5 es isopropilo, R^3 es fenil y R^2 es hidr ógeno, entonces R^1 es otro que piperiden-4-ilmetil.

1.84 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modal idades 1.1 a 1.74 en donde cuando A y E son CH, R^0 es hidróge no, R^4 es fluorita y R^5 es cloro, R^3 es fenil, y R^1 es etil, e ntonces R^2 es otro que 2-oxopiperidena-4-il.

1.85 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.74 en donde cuando A y E son CH, R^0 es hidrógeno, R^4 es fluorita, R^5 es cloro, R^3 es fenil, R^1 es etil y el átomo de carbono o al cual R^1 está unido está en una configuración éstereoquímica *R*, entonces R^2 es otro que un grupo (pirazol-4-il)-$CH(CH_3)$-; o un grupo (morfolena-4-il)-C(=O)-$CH_2CH(CH_3)$- ; o un grupo (5-metil-pirazol-4-il)-$CH(CH_3)$-; o un grupo CH_3O-CH_2CH_2-NH-C(=O)-$CH_2CH(CH_3)$-; o un grupo $HOCH(CH_3)CH_2$-NH-C(=O)-$CH_2CH(CH_3)$-.

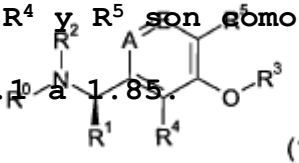
1.85A Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.74 en donde cuando A y E son CH, R^0 es hidrógeno, R^4 es fluorita, R^5 es cloro, R^3 es fenil, R^1 es etil y el átomo de carbono o al cual R^1 está unido está en una configuración éstereoquímica *S*, entonces R^2 es otro que un grupo (pirazol-4-il)-$CH(CH_3)$-; o un grupo (morfolena-4-il)-C(=O)-$CH_2CH(CH_3)$-; o un grupo (5-metil-pirazol-4-il)-$CH(CH_3)$-; o un grupo CH_3O-CH_2CH_2-NH-C(=O)-$CH_2CH(CH_3)$-; o un grupo $HOCH(CH_3)CH_2$-NH-C(=O)-$CH_2CH(CH_3)$-.

1.86 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.85 que tiene la forma isomérica (1a):



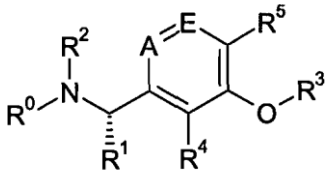
(1a)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo, en donde A, E, R^0, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.85.



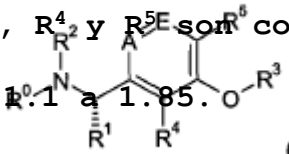
(1a)

1.87 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.85 que tiene la forma isomérica (1b):



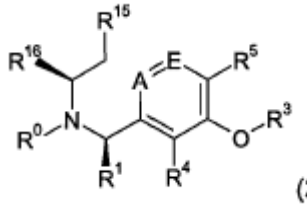
(1b)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo, en donde A, E, R^0, R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.85.



(1b)

1.88 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.86 que tiene la fórmula (2):



(2)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo, en donde:

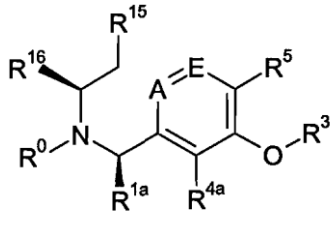
R^{15} es seleccionado de hidrógeno; un sustituyente R^8; un grupo hidro carbono o C_{1-3} acíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^8 en donde un átomo de carbono o del grupo hidro carbono o C_{1-3} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo o grupo seleccionado de O y NR^c proporciona que al menos un átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-3} acíclico permanece; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros son anillos de miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S; y un grupo heterocíclico de un anillo de 9 ó 10 miembros, de los cuales un anillo de 1 ó 2 miembros son átomos de nitrógeno, uno de los anillos del grupo bicíclico heterocíclico siendo un anillo que contiene nitrógeno no aromático; el grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico y el grupo bicíclico heterocíclico cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7b};

R^{16} es seleccionado de hidrógeno y alquilo C_{1-4}; y

A, E, R^0, R^1, R^3, R^4, R^5 y R^8 son como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.85;

en donde al menos uno de R^1 y R^2 es otro que hidrógeno.

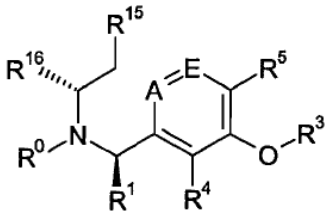
1.88A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.188 que tiene la fórmula (2a):



(2a)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo, en donde A, E, R^0, R^{1a}, R^3, R^{4a} y R^5 son como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.56G y 1.57 a 1.88, y R^{15} y R^{16} son como se define en la Modalidad 1.88.

1.89 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.86 que tiene la fórmula (3):



(3)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo, en donde:

R^{15} es seleccionado de hidrógeno; un sustituyente R^8; un grupo hidro carbono o C_{1-3} acíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^8 en donde un átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-3} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo o un grupo selecciona

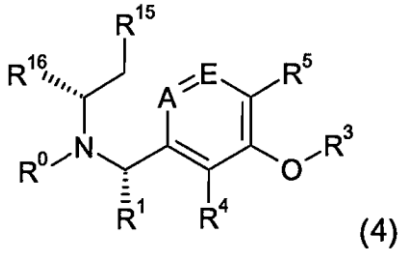
do de O y NR^c proporciona que al menos un átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-3} acíclico permanece; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros so n anillos de miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S ; y un grupo heterocíclico de un anillo de 9 ó 10 miembros, de los cuales un anillo de 1 ó 2 miembros son átomos de nitró geno, uno de los anillos del grupo bicíclico heterocíclico si endo un anillo que contiene nitrógeno no aromático; el grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico y el grupo bicíclico heterocíclico cada uno siendo opcionalmente sustituido con u no o dos sustituyentes R^{7b};

R^{16} es seleccionado de hidrógeno y C_{1-4} alquilo; y

A, E, R^0, R^1, R^3, R^4, R^5 y R^8 son como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.85;

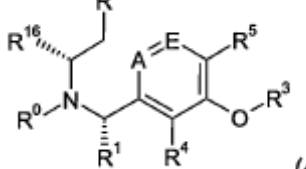
en donde al menos uno de R^1 y R^2 es otro que hidrógeno.

1.90 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.87 que t iene la fórmula (4):



(4)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo, en donde:



(4)

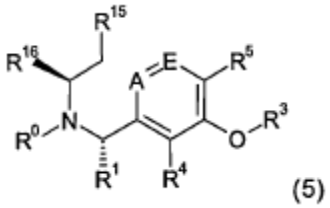
R^{15} es seleccionado de hidrógeno; un sustituyente R^8; un grupo hidro carbono o C_{1-3} acíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^8 en donde un átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-3} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo o grupo seleccionado de O y NR^c proporciona que al menos un átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-3} acíclico permanece; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros son anillos de miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S; y un grupo heterocíclico de un anillo de 9 ó 10 miembros, de los cuales un anillo de 1 ó 2 miembros son átomos de nitrógeno, uno de los anillos del grupo bicíclico heterocíclico siendo un anillo que contiene nitrógeno no aromático; el grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico y el grupo bicíclico heterocíclico cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7b};

R^{16} es seleccionado de hidrógeno y C_{1-4} alquilo; y

A, E, R^0, R^1, R^3, R^4, R^5 y R^8 son como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.85;

en donde al menos uno de R^1 y R^2 es otro que hidrógeno.

1.91 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.87 que tiene la fórmula (5):



(5)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo, en donde:

R^{15} es seleccionado de hidrógeno; un sustituyente R^8; un grupo hidro carbono o C_{1-3} acíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^8 en donde un átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-3} acíclico puede opcionalmente ser reemplazado por un heteroátomo o grupo seleccionado de O y NR^c proporciona que al menos un átomo de carbono o de un grupo hidro carbono o C_{1-3} acíclico permanece; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros son anillos de miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S; y un grupo heterocíclico de un anillo de 9 ó 10 miembros, de los cuales un anillo de 1 ó 2 miembros son átomos de nitrógeno, uno de los anillos del grupo bicíclico heterocíclico siendo un anillo que contiene nitrógeno no aromático; el grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico y el grupo bicíclico heterocíclico cada uno siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7b};

R^{16} es seleccionado de hidrógeno y C_{1-4} alquilo; y

A, E, R^0, R^1, R^3, R^4, R^5 y R^8 son como se define en cualquiera

de las Modalidades 1.1 a 1.85;

en donde al menos uno de R^1 y R^2 es otro que hidrógeno.

1.92 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.88 a 1.91A en donde R^{16} es C_{1-3} alquilo.

1.93 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.92 en donde R^{16} es metil.

1.94 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.88 a 1.93 en donde R^{15} es seleccionado de hidrógeno; R^8 y C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente R^8.

1.94A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.94 en donde R^{15} es seleccionado de R^8 y C_{1-2} alquilo sustituido con un sustituyente R^8.

1.94B Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.94A en donde R^{15} es seleccionado de hidrógeno y C_{1-3} alquilo.

1.94C Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.94A en donde R^{15} es seleccionado de R^8 en donde R^8 es $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.94D Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.94C en donde R^{10} es hidrógeno.

1.94E Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.94C o la Modalidad 1.94D en donde R^{11} es seleccionado de hidrógeno e hidroxi-C_{1-4}alquilo.

1.94F Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.94E en donde R^{11} es hidrógeno.

1.94G Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.94C o la Modalidad 1.94D en donde R^{11} es seleccionado de hidrógeno, ameno-C_{2-3} alquilo e hidroxi-C_{2-3}alquilo.

1.94H Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.94G en donde R^{11} es seleccionado de hidrógeno y 2-amenoetil.

1.95 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.88 en donde:

A es CH:

E es CH;

R^0 es hidrógeno;

R^1 es seleccionado de C_{1-6} alquilo (por ejemplo C_{1-4} alquilo), ciclopropilo, hidroxi-C_{1-4} alquilo y metoxi-C_{1-3} alquilo;

R^{16} es seleccionado de metil y etil;

R^{15} es seleccionado de $C(O)NH_2$ y $C(O)NH(CH_2)_2OH$;

R^4 es fluorita o cloro;

R^5 es fluorita o cloro; y

R^3 es como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 y 1.59 a 1.74D.

1.95A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.88 en donde:

A es CH:

E es CH;

R^0 es hidrógeno;

R^1 es seleccionado de C_{1-6} alquilo (por ejemplo C_{1-4} alquilo), ciclopropilo, hidroxi-C_{1-4} alquilo y metoxi-C_{1-3} alquilo;

R^{16} es seleccionado de metil y etil;

R^{15} es seleccionado de $C(O)NH_2$ y $C(O)NH(CH_2)_2OH$;

R^4 es fluorita o cloro;

R^5 es fluorita o cloro; y

R^3 es seleccionado de:

- **fenil opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de fluorita, cloro, ciano, ameno, C_{1-4} alquilsufonilameno, C_{1-4} acilameno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y grupos heteroarilos monocíclicos de cenco miembros que contiene uno o dos anillos de miembros de heter**

oátomo seleccionado de O, N y S;

- piridil opcionalmente sustituido con ameno o carba moil; y
- dihidrobenzofuranil.

1.95B Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.88 en do nde:

- A es CH:
- E es CH;
- R^0 es hidrógeno;
- R^1 es seleccionado de C_{1-6} alquilo (por ejemplo C_{1-4} alquilo), ciclopropilo, hidroxi-C_{1-4} alquilo y metoxi-C_{1-3} alquilo;
- R^{16} es seleccionado de metil y etil;
- R^{15} es seleccionado de $C(O)NH_2$, $C(O)NH(CH_2)_2OH$ y $C(O)NH(CH_2)_2NH_2$;
- R^4 es fluorita o cloro;
- R^5 es fluorita o cloro; y
- R^3 es como se define en cualquiera de las Modalidad es 1.1 y 1.59 a 1.74D.

1.96 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.95A en d onde:

A es CH:

E es CH;

R^0 es hidrógeno;

R^1 es seleccionado de metil, etil, ciclopropilo, metoxietil e hidroxietil;

R^{16} es seleccionado de metil y etil;

R^{15} es seleccionado de $C(O)NH_2$ y $C(O)NH(CH_2)_2OH$;

R^4 es fluorita;

R^5 es cloro; y

R^3 es seleccionado de:

- **fenil opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionado de fluorita, cloro, ciano, ameno, mesilameno, acetilameno, metil, metoxi, cianometil y oxazolil;**
- **piridil opcionalmente sustituido con ameno o carbamoil; y**
- **dihidrobenzofuranil.**

1.96A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.95B en donde:

A es CH:

E es CH;

R^0 es hidrógeno;

R^1 es seleccionado de metil, etil, ciclopropilo, metoxietil y hidroxietil;

R^{16} es seleccionado de metil y etil;

R^{15} es seleccionado de $C(O)NH_2$, $C(O)NH(CH_2)_2OH$ y $C(O)NH(CH_2)_2NH_2$;

R^4 es fluorita;

R^5 es cloro; y

R^3 es seleccionado de:

- **fenil opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionado de fluorita, cloro, ciano, ameno, mesilameno, acetilameno, metil, hidr oxima til, metoxi, cianometil y oxazolil;**
- **piridil opcionalmente sustituido con ameno o carbamoil; y**
- **dihidrobenzofuranil.**

1.97 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.95 en donde:

A es CH:

E es CH;

R^0 es hidrógeno;

R^1 es seleccionado de metil, etil, ciclopropilo y metoxietil;

R^{16} es seleccionado de metil y etil;

R^{15} es $C(O)NH_2$;

R^4 es fluorita;

R^5 es cloro; y

R^3 es seleccionado de:

- **fenil opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionado de fluorita, ciano, ameno, acetilameno y metil; y**
- **piridil opcionalmente sustituido con ameno o carbamoil.**

1.97A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.95B en donde:

A es CH:

E es CH;

R^0 es hidrógeno;

R^1 es seleccionado de etil y ciclopropilo;

R^{16} es metil;

R^{15} es seleccionado de $C(O)NH_2$ y $C(O)NH(CH_2)_2NH_2$;

R^4 es fluorita;

R^5 es cloro; y

R^3 es seleccionado de:

- **fenil no sustituido o hidroximatilfenil; y**
- **amenopiridil.**

1.98 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 en donde:

A es CH;

E es CH;

R^0 es hidrógeno o C_{1-2} alquilo;

R^1 es seleccionado de:

- **C_{1-5} alquilo no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de:**
  - **ameno;**
  - **hidroxi;**
  - **metoxi;**
  - **fluorita;**
  - **isopropiloameno;**
  - **piridilameno carbono il; y**
  - **$C(O)NH_2$;**
- **tetrahidropiridil;**
- **piridil;**
- **piperidenil;**
- **piperidenilmetil;**
- **ciclohexenil;**
- **ciclopropilo;**
- **tetrahidrofuranil;**
- **tetrahidropiranil;**
- **tetrahidropiranilmetil; y**
- **dihidroimidazolil;**

R^2 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{2a};

R^{2a} es seleccionado de:

- C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con:
  - un grupo heteroaril monocíclico de cenco miembros que contiene uno o dos anillos de nitrógeno de miembros,en donde el grupo heteroaril es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos de metil o etil;
  - un grupo heterocíclico monocíclico saturado de cuatro a seis miembros que contiene un solo anillo de nitrógeno de miembros de heteroátomo
  - ciclopropilo;
  - endolil;
  - piridil;
  - hidroxi;
  - SH;
  - ciano; y
  - metoxi;
- alilo;
- dihidroxipropilo;
- C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con ameno;
- piperidenil;
- amenometilpirimidenil;
- $CH(R^{17})(CH_2)_aC(O)NR^{18a}R^{18b}$ donde a es 0 o 1; R^{17} e

s hidrógeno, C_{1-3} alquilo o ciclopropilo; R^{18a} e s hidrógeno o metil y R^{18b} es seleccionado de:

- hidrógeno;
- metil;
- ciclopropilo;
- cianometil;
- hidroxi-C_{2-4} alquilo;
- piridil;
- $CH_2C(O)OCH_3$;
- $CH_2C(O)NH_2$;
- ameno;
- metoxi;
- un anillo heterocíclico monocíclico saturado de cuatro a seis miembros que contiene un solo anillo de miembro de heteroátomo seleccionado de O y N;
- amenociclobutil;
- bencilamenoetil;

o $NR^{18a}R^{18b}$ forma un anillo de piperazena o diazepena;

- piridil opcionalmente sustituido con ameno;
- tetrahidroisoquenolenila;
- dihidroisoendolil; y
- imidazolil;

R^3 es seleccionado de:

- un sustituido fenil;
- fenil sustituido con uno o dos sustituyentes selec cionados de :
  - $-(CH_2)_yNHSO_2CH_3$ donde y es 0 ó 1;
  - C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con ciano, hid roxi o metoxilo o con uno o más átomos de fluorita;
  - C_{1-2} alcoxi
  - pirrolidenil carbono ilo;
  - $C(O)NHR^{19}$; donde R^{19} es hidrógeno o C_{1-2} alquilo opci onalmente sustituido con ciano;
  - $C(O)NR^{20}R^{21}$ donde R^{20} es metil y R^{21} es pirazol-4-ilme til o 1-bencilpirazol-4-ilmetil;
  - $-CH(CH_3)OC(O)NHCH_2CH_3$;
  - $CH_2OC(O)NHCH_2Cyp$ donde Cyp es ciclopropilo;
  - halógeno;
  - $C(O)NH_2$
  - acetilameno;
  - nitro;
  - ciano;
  - ameno en donde el ameno es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos C_{1-2} alquilo;
  - C_{1-2} alquilsulfonil;
  - $-NH(CO)NHCH_2CF_3$;
  - $-CH_2NHC(O)CH_3$;

- metiloxadiazolil;
- oxazolil;
- $-SO_2NHCH_3$;
- ciclopropilo opcionalmente sustituido con ciano o hidr oxima til;
- CH=N-OH;
- etenil;

- piridena no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de ameno, acetilameno, cloro, ciano, metil, $C(O)NH_2$ e hidr oxima til;
- piridazena sustituida con cloro;
- dihidrobenzofurano;
- dihidroendol sustituido con dos grupos metil; y
- piridona;

R^4 es seleccionado de fluorita y cloro; y
R^5 es seleccionado de fluorita; cloro; metil y etil

.

1.98A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 en donde:

A es CH;

E es CH;

R^0 es hidrógeno o C_{1-2} alquilo;

R^1 es seleccionado de:

- **C_{1-5} alquilo no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de :**
  - **ameno;**
  - **hidroxi;**
  - **metoxi;**
  - **fluorita;**
  - **isopropiloameno;**
  - **piridilameno carbono ilo; y**
  - **$C(O)NH_2$;**
- **tetrahidropiridil;**
- **piridil;**
- **piperidenil;**
- **piperidenilmetil;**
- **ciclohexenil;**
- **ciclopropilo;**
- **tetrahidrofuranil;**
- **tetrahidropiranil;**
- **tetrahidropiranilmetil; y**
- **dihidroimidazolil;**

R^2 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{2a};

R^{2a} es seleccionado de:

- **C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con:**
  - **un grupo heteroaril monocíclico de cenco**

miembros que contiene uno o dos anillos de nitrógeno de miembros,en donde el grupo heteroaril es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metil o etil;

- un grupo heterocíclico monocíclico saturado de cuatro a seis miembros que contiene un solo anillo de nitrógeno de miembros
- ciclopropilo;
- endolil;
- piridil;
- hidroxi;
- SH;
- ciano; y
- metoxi;

- alilo;
- dihidroxipropilo;
- C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido con ameno;
- piperidenil;
- amenometilpirimidenil;
- $CH(R^{17})(CH_2)_aC(O)NR^{18a}R^{18b}$ donde a es 0 o 1; R^{17} es hidrógeno, C_{1-3} alquilo o ciclopropilo; R^{18a} es hidrógeno o metil y R^{18b} es seleccionado de:
  - hidrógeno;

- metil;
- ciclopropilo;
- cianometil;
- hidroxi-C_{2-4} alquilo;
- piridil;
- $CH_2C(O)OCH_3$;
- $CH_2C(O)NH_2$;
- ameno;
- metoxi;
- un anillo heterocíclico monocíclico saturado de cuatro a seis que contiene un anillo de un miembro de heteroátomo seleccionado de O y N;
- amenociclobutil;
- bencilamenoetil;

o $NR^{18a}R^{18b}$ forma un anillo de piperazena o diazepena;

- piridil opcionalmente sustituido con ameno;
- tetrahidroisoquenolenila;
- dihidroisoendolil; y
- imidazolil;

R^3 es seleccionado de:

- fenil no sustituido;
- fenil sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de :

- $-(CH_2)_yNHSO_2CH_3$ donde y es 0 ó 1;
- C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con ciano, hidroxi o metoxilo o con uno o más átomos de fluorita;
- C_{1-2} alcoxi
- pirrolidenil carbono ilo;
- $C(O)NHR^{19}$; donde ^{19} es hidrógeno o C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con ciano;
- $C(O)NR^{20}R^{21}$ donde R^{20} es metil y R^{21} es pirazol-4-ilmetil o 1-bencilpirazol-4-ilmetil;
- $-CH(CH_3)OC(O)NHCH_2CH_3$;
- $CH_2OC(O)NHCH_2Cyp$ donde Cyp es ciclopropilo;
- halógeno;
- $C(O)NH_2$
- acetilameno;
- nitro;
- ciano;
- ameno en donde el ameno es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos C_{1-2} alquilo;
- acetilameno;
- dimetilureido;
- C_{1-2} alquilsulfonil;
- $-NH(CO)NHCH_2CF_3$;
- $-CH_2NHC(O)CH_3$;
- metiloxadiazolil;

- oxazolil;
- pirazolil;
- $-SO_2NHCH_3$;
- ciclopropilo opcionalmente sustituido con ciano o hidr oxima til;
- CH=N-OH;
- etenil;

- piridena no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de ameno, acetilameno, cloro, ciano, metil, $C(O)NH_2$ e hidr oxima til;
- pirimidena opcionalmente sustituido con ameno;
- piridazena opcionalmente sustituido con cloro;
- pirazena opcionalmente sustituido con carboxi, $C(O)NH_2$ o ameno;
- oxadiazola sustituido con metil;
- tiadiazola sustituido con metil;
- dihidrobenzoxazena opcionalmente sustituido con oxo;
- 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxena;
- benzotiazola opcionalmente sustituido con ameno;
- piridotiazola
- dihidrobenzofurano;
- dihidroendol sustituido con dos grupos metil; y
- piridona;

R^4 es seleccionado de fluorita y cloro; y

R^5 es seleccionado de fluorita; cloro; metil y etil

.

1.99 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.98 en do nde:

A es CH;

E es CH;

R^0 es hidrógeno o etil;

R^1 es seleccionado de:

- **C_{1-5} alquilo no sustituido o sustituido con un susti tuyente seleccionado de:**
  - **ameno;**
  - **hidroxi;**
  - **metoxi;**
  - **fluorita;**
  - **isopropiloameno;**
  - **piridilameno carbono ilo; y**
  - **$C(O)NH_2$;**
- **tetrahidropiridil;**
- **piridil;**
- **piperidenil;**
- **piperidenilmetil;**
- **piperidenil;**

- **ciclohexenil;**
- **ciclopropilo;**
- **tetrahidrofuranil;**
- **tetrahidropiranil;**
- **tetrahidropiranilmetil; y**
- **dihidroimidazolil;**

R^2 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{2a};

R^{2a} es seleccionado de:

- **C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con:**
  - **pirrolil;**
  - **pirazolil;**
  - **imidazolil en donde el imidazolil es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metil o etil;**
  - **ciclopropilo;**
  - **aconjunto idenil;**
  - **piperidenil;**
  - **endolil;**
  - **piridil;**
  - **hidroxi;**
  - **SH;**
  - **ciano; y**
  - **metoxi;**

- alilo;
- dihidroxipropilo;
- ciclobutil;
- ciclopentil;
- amenociclohexil;
- amenociclobutil;
- piperidenil;
- amenometilpirimidenil;
- $CH(R^{17})(CH_2)_aC(O)NR^{18a}R^{18b}$ donde a es 0 ó 1; R^{17} es hidrógeno, C_{1-3} alquilo o ciclopropilo; R^{18a} es hidrógeno o metil y R^{18b} es seleccionado de:
  - hidrógeno;
  - metil;
  - ciclopropilo;
  - dimetilamenoetil;
  - etilamenoetil;
  - cianometil;
  - hidroxi-C_{2-4} alquilo;
  - piridil;
  - $CH_2C(O)OCH_3$;
  - $CH_2C(O)NH_2$;
  - ameno;
  - metoxi;
  - oxetanil;

- aconjunto idenil;
- amenociclobutil;
- pirrolidenil;
- piperidenil;
- bencilamenoetil;

o $NR^{18a}R^{18b}$ forma un anillo de piperazena o diazepena;

- piridil opcionalmente sustituido con ameno;
- tetrahidroisoquenolenila;
- dihidroisoendolil; y
- imidazolil;

en donde al menos uno de R^1 y R^2 es otro que hidrógeno;

R^3 es seleccionado de:

- fenil no sustituido;
- fenil sustituido con un sustituyente seleccionados de:
  - $-(CH_2)_yNHSO_2CH_3$ donde y es 0 ó 1;
  - etil;
  - hidr oxima til;
  - hidroxietil;
  - metoxietil;
  - pirrolidenil carbono ilo;
  - $C(O)NHR^{19}$; donde R^{19} es hidrógeno o cianoetil;
  - $C(O)NR^{20}R^{21}$ donde R^{20} es metil y R^{21} es pirazol-4-ilmetil o 1-bencilpirazol-4-ilmetil;

- -$CH(CH_3)OC(O)NHCH_2CH_3$;
- $CH_2OC(O)NHCH_2$Cyp donde Cyp es ciclopropilo;
- fluorita;
- cloro;
- nitro;
- ciano;
- dimetilameno;
- cianometil;
- trifluorometil;
- metilsulfonil;
- $-NH(CO)NHCH_2CF_3$;
- $-CH_2NHC(O)CH_3$;
- metiloxadiazolil;
- oxazolil;
- $-SO_2NHCH_3$;
- cianociclopropilo;
- hidr oxima tilciclopropilo;
- CH=N-OH;
- etenil;

- fenil disustituido en donde los dos sustituyentes son seleccionados de ciano, fluorita, cloro, metil, metoxi, nitro, oxazolil, $C(O)NH_2$, trifluorometil, acetilameno y ameno;
- piridena no sustituido o sustituido con un sustitu

yente seleccionado de ameno, acetilameno, cloro, ciano, metil, $C(O)NH_2$ e hidr oxima til;

- piridazena sustituido con cloro;
- dihidrobenzofurano;
- dihidroendol sustituido con dos grupos metil; y
- piridona;

R^4 es seleccionado de fluorita y cloro; y

R^5 es seleccionado de fluorita; cloro; metil y etil

.

1.99A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.98A en d onde:

A es CH;

E es CH;

R^0 es hidrógeno o etil;

R^1 es seleccionado de:

- C_{1-5} alquilo no sustituido o sustituido con un susti tuyente seleccionados de :
  - ameno;
  - hidroxi;
  - metoxi;
  - fluorita;
  - isopropiloameno;
  - piridilameno carbono ilo; y

- $C(O)NH_2$;

- tetrahidropiridil;
- piridil;
- piperidenil;
- piperidenilmetil;
- piperidenil;
- ciclohexenil;
- ciclopropilo;
- tetrahidrofuranil;
- tetrahidropiranil;
- tetrahidropiranilmetil; y
- dihidroimidazolil;

R^2 es seleccionado de hidrógeno y un grupo R^{2a};

R^{2a} es seleccionado de:

- C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con:
  - pirrolil;
  - pirazolil;
  - imidazolil en donde el imidazolil es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metil o etil;
  - ciclopropilo;
  - aconjunto idenil;
  - piperidenil;

- endolil;
- piridil;
- hidroxi;
- SH;
- ciano; y
- metoxi;

- alilo;
- dihidroxipropilo;
- ciclobutil;
- ciclopentil;
- amenociclohexil;
- amenociclobutil;
- piperidenil;
- amenometilpirimidenail;
- $CH(R^{17})(CH_2)_aC(O)NR^{18a}R^{18b}$ donde a es 0 ó 1; R^{17} es hidrógeno, C_{1-3} alquilo o ciclopropilo; R^{18a} es hidrógeno o metil y R^{18b} es seleccionado de:
  - hidrógeno;
  - metil;
  - ciclopropilo;
  - dimetilamenoetil;
  - etilamenoetil;
  - cianometil;
  - hidroxi-C_{2-4} alquilo;

- piridil;
- $CH_2C(O)OCH_3$;
- $CH_2C(O)NH_2$;
- ameno;
- metoxi;
- oxetanil;
- aconjunto idenil;
- amenociclobutil;
- pirrolidenil;
- piperidenil;
- bencilamenoetil;

o $NR^{18a}R^{18b}$ forma un anillo de piperazena o diazepena;

- piridil opcionalmente sustituido con ameno;
- tetrahidroisoquenolenila;
- dihidroisoendolil; e
- imidazolil;

en donde al menos uno de R^1 y R^2 es otro que hidrógeno;

R^3 es seleccionado de:

- fenil no sustituido;
- fenil sustituido con un sustituyente seleccionado de:
  - $-(CH_2)_yNHSO_2CH_3$ donde y es 0 ó 1;
  - etil;
  - hidr oxima til;

- hidroxietil;
- metoxietil;
- pirrolidenil carbono ilo;
- C(O)NHR^{19}; donde R^{19} es hidrógeno o cianoetil;
- C(O)NR^{20}R^{21} donde R^{20} es metil y R^{21} es pirazol-4-ilmetil o 1-bencilpirazol-4-ilmetil;
- -CH(CH$_3$)OC(O)NHCH$_2$CH$_3$;
- CH$_2$OC(O)NHCH$_2$Cyp donde Cyp es ciclopropilo;
- fluorita;
- cloro;
- nitro;
- ciano;
- ameno
- dimetilameno;
- acetilameno;
- dimetilureido;
- cianometil;
- trifluorometil;
- metilsulfonil;
- –NH(CO)NHCH$_2$CF$_3$;
- –CH$_2$NHC(O)CH$_3$;
- metiloxadiazolil;
- oxazolil;
- pirazolil;

- $-SO_2NHCH_3$;
- cianociclopropilo;
- hidr oxima tilciclopropilo;
- CH=N-OH;
- etenil;

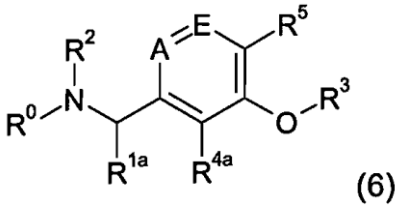
- fenil disustituido en donde los dos sustituyentes son seleccionados de ciano, fluorita, cloro, metil, metoxi, nitro, oxazolil, $C(O)NH_2$, metilcarbamoil, dimetilcarbamoil, morfolenil carbono ilo, trifluorometil, acetilameno y ameno;
- piridena no sustituida o sustituido con un sustituyente seleccionado de ameno, dimetilameno, acetilameno, cloro, ciano, metil, $C(O)NH_2$ e hidroximatil;
- pirimidena opcionalmente sustituido con ameno;
- piridazena opcionalmente sustituido con cloro;
- pirazena opcionalmente sustituido con carboxi, $C(O)NH_2$ o ameno;
- oxadiazola sustituido con metil;
- tiadiazola sustituido con metil;
- dihidrobenzofurano;
- dihidroendol sustituido con dos grupod metil;
- dihidrobenzoxazena opcionalmente sustituido con oxo;

- 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxena;
- benzotiazola opcionalmente sustituido con ameno;
- piridotiazola; y
- piridona;

R^4 es seleccionado de fluorita y cloro; y

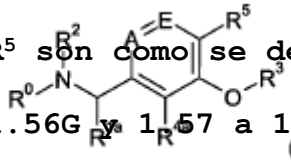
R^5 es seleccionado de fluorita; clor; metil y etil.

1.100 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 que tiene la fórmula (6):



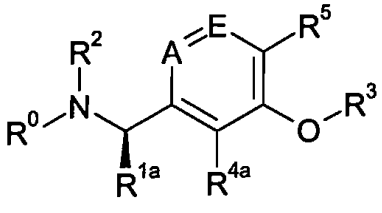
(6)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo, en donde A, E, R^0, R^{1a}, R^2, R^3, R^{4a} y R^5 son como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.56G y 1.57 a 1.99.



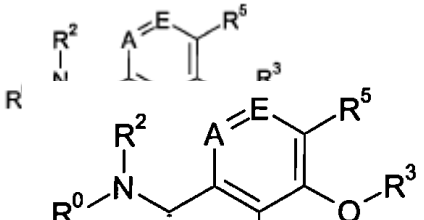
(6)

1.101 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.100 que tiene la forma éstereoquímica (6a):



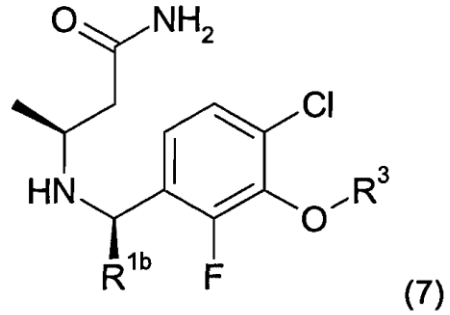
(6a)

1.102 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.100 que



tiene la forma éstereoquímica (6b):

1.102A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.100 que tiene la fórmula (7):



(7)

o una sal, N-óxido, tautómero o ésteroisómero de los mismos,



(7)

en donde R^{1b} es seleccionado de etil y ciclopropilo y R3 es como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.102.

1.103 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.102 el cual es otro que (S)-3-[(R)-1-(4- cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilameno]-N-isopropilo-butiramida.

1.103A Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.102 el cual es otro que (*S*)-3-[(*R*)-1-(4-cloro-2-fluoro 3-fenoxi-fenil)propilameno]-2- hidroxi-1,1,dimetiletil-butiramida.

1.104 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.103A que tiene un peso molecular arriba de 1000.

1.104A Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.104 que tiene un peso molecular de menos de 750.

1.105 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.104A que tiene un peso molecular de menos de 700.

1.106 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.105 que tiene un peso molecular de menos de 650.

1.107 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.106 que tiene un peso molecular de menos de 600 o menos de 550.

1.108 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.107 que tiene un peso molecular de menos de 525, por ejemplo, 500 o menos.

1.109 Un compuesto seleccionado de los compuestos base de cualquiera de los Ejemplos 1 a 518.

Defeniciones

En esta solicitud las siguientes defeniciones apli puede, a menos que se endique lo contrario.

Las referirse encias en el presente documento a la fórmula (1) incluye fórmula (0) a menos que el contexto endiq ue lo contrario.

El término " tratamiento " como se utiliza en el pr esente documento en relación con las enfecciones del virus de la hepatitis C como se utiliza en un sentido general para de scribir cualquier forma de entervención donde un compuesto es admenistrado a un sujeto que sufre de, o está en riesgo de s ufrir de, o tienen riesgo potencial de sufrir de la enfección con VHC. Por consiguiente el término tratamiento cubre ambos tratamientos el preventivo (profiláctico) (por ejemplo donde puede haber riesgo de una enfección pero no se ha detectado una enfección actual) y el tratamiento donde un sujeto se ha enfectado con VHC. Cuando un sujeto (por ejemplo un sujeto hu

mano) se ha enfectado, el tratamiento puede comprender el man ejo de la enfección o la elimenación de la enfección.

El término "sujeto" como se utiliza en el presente documento puede referirse a un sujeto humano o un sujeto no h umano. En una modalidad preferida, el sujeto es un sujeto hum ano. Donde el sujeto es un sujeto no humano, puede ser por ej emplo otras especies mamíferas o especies aviares. Las especi es mamíferas pueden ser, por ejemplo, un animal doméstico tal como un perro o un gato, o animales de granja tales como gan ado, cerdos, ovejas, caballos y cabras. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser utilizados en humanos o en la medicena veterenaria.

Como se utiliza en el presente documento, el términ o "combinación ", como se aplica a dos o más compuestos y/o a gentes (también referido en el presente documento como los co mpuestos),tienen la entención de defenir material en el cual los dos o más compuestos/agentes están asociados. Los térmeno s "combenado" y "que combena" en este contexto deben ser ente rpretados de acuerdo al mismo.

La asociación de dos o más compuestos/agentes en un a combinación puede ser física o no física. Los ejemplos de l

os compuestos/agentes combenados asociados fisicamente incluye:

- **composiciones (por ejemplo formulaciones unitarias) que comprenden los dos o más compuestos/agentes en la mezcla (por ejemplo dentro de la misma unidad de dosis);**
- **composiciones que comprenden material en el cual los dos o más compuestos/agentes son químicamente/fisioquímicamente unidos (por ejemplo mediante reticulación, aglomeración molecular o una unión a una fracción de un vehículo común);**
- **composiciones que comprenden material en el cual los dos o más compuestos/agentes son co-empacados quimicamente/fidioquimicamente (por ejemplo, dispuesto en o dentro de las vesículas de lípidos, partículas (por ejemplo micro- o nano partículas) o gotitas de emulsión);**
- **equipos farmacéuticos, paquetes farmacéuticos o paquetes de pacientes en los cuales los dos o más compuestos/agentes son co-empacados o co-presentados (por ejemplo como parte de un conjunto de unidad de dosis);**

Ejemplos de compuestos/agentes combenados asociados no fisicamente que incluye:

- **material (por ejemplo una formulación no unitaria) que comprende al menos uno de dos o más compuestos/agentes ju**

nto con enstrucciones para la asociación extemporánea de al menos un compuesto para formar una asociación física de dos o más compuestos/agentes;

- material (por ejemplo una formulación no unitaria) que comprende al menos uno de dos o más compuestos/agentes junto con enstrucciones para la terapia de combinación con los dos o más compuestos/agentes;
- material que comprende al menos uno de dos o más compuestos/agentes junto con enstrucciones para la admenistración a una población de pacientes en el cual el otro de dos o más compuestos/agentes han sido (o están siendo) administrados;
- material que comprende al menos uno de dos o más compuestos/agentes en una puede tidad o en una forma la cual es específicamente adaptada para uso en la combinación con el otro(s) de dos o más compuestos/agentes.

Como se utiliza en el presente documento, el término "terapia de combinación " está entencionado para defenir las terapias las cuales comprenden el uso de una combinación de dos o más compuestos/agentes (como se define más adelante). Por consiguiente las referencias a la "terapia de combinación ", "combenaciones" y el uso de compuestos/agentes "en combin

ación ” en esta aplicación puede referir a los compuestos/age ntes que son admenistrados como parte del régimen de tratamie nto sobretodo el mismo. Como tal, la posología de cada uno de dos o más compuestos/agentes puede diferir: cada uno puede s er admenistrado al mismo rtiempo o en tiempos diferentes. Ser á por lo tanto apreciado que los compuestos/agentes de la com binación pueden ser admenistrados secuencialmente (por ejempl o antes o después) o simultáneamente, ya sea en la misma form ulación farmacéutica (es decir, juntos), o en formulaciones f armacéutica diferentes (es decir, por separado). La admenistr ación simultáneamente en la misma formulación conllevaría la admenistración de una formulación unitaria mientras que la ad menistración simultáneamente en diferentes formulaciones farm acéuticas conllevarían formulaciones no unitarias. Las posolo gías de cada uno de los dos o más compuestos/agentes en una t erapia de combinación puede también diferir respecto a la vía de admenistración.

Como se utiliza en el presente documento, el términ o “equipo farmacéutico” define un conjunto de una o más unida des de dosis de una composición farmacéutica junto con los me dios de dosificación (por ejemplo un dispositivo de medición) y/o un medio de admenistración (por ejemplo enhalador o jere nga), opcionalmente todo contenido dentro de un embalaje exte

rior común. En los equipos fermacéuticos que comprende una co mbinación de dos o más compuestos/agentes, los compuestos/ag entes endividuales pueden ser formulaciones unitarias o no un itarias. La unidad de dosis puede estar contenida dentro de u n empaque blister. El equipo farmacéutico puede opcionalmente comprender además enstrucciones para su uso.

Como se utiliza en el presente documento, el término "paquete farmacéutico" define un conjunto de una unidad de dosis o más de una composición farmacéutica, opcionalmente co ntenida dentro del empaque exterior común. En los paquetes fa rmacéuticos que comprenden una combinación de dos o más compu estos/agentes, los compuestos/agentes endividuales pueden ser formulaciones unitarias o no unitarias. La unidad de dosis p uede estra contenida dentro de un empaque blister. El paquete farmacéutico puede opcionalmente comprender además enstrucci ones para su uso.

Como se utiliza en el presente documento, el término "paquete del paciente" define un paquete, preescrito a un p aciente el cual contiene composiciones farmacéuticas para el transcurso completo del tratamiento. Los paquetes del pacient e contienen normalmente uno o más empaques blister. Los paque tes del paciente tiene una ventaja sobre las prescripciones t

radicionales, donde el farmacólogo divide el sumenistro del p aciente de una farmacéutica de un sumenistro al mayoreo, en q ue el paciente tiene acceso al prospecto contenido en el paqu ete del paciente, normalmente faltante en las prescripciones del paciente. La enclusión de un prospecto se ha mostrado que mejora el cumplimiento del paciente con las enstrucciones de l médico.

El término "grupo hidro carbono o acíclico" (como e n "grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico" o "grupo hidro carbono o C_{1-6} hidro carbono o" o "grupo hidro carbono o C_{1-5} acíclico ") se refiere a un grupo no cíclico que consiste de átomos de carbono o e hidrógeno. El grupo de hidro carbono o puede est ar completamente saturado o puede contener uno o más doble en laces carbono o- carbono o o triple enlaces carbono o- carbon o o, o mezclas de doble y triple enlaces. El grupo hidro carb ono o puede ser de cadena leneal o un grupo de cadena ramific ada.

Ejemplos de grupos hidro carbono o C_{1-8} acíclicos so n grupos alquilo, alquenil y alquenilo.

En cada instancia donde el término "grupo hidro car bono o C_{1-8} acíclico" aparece en cualquiera de las Modalidades

1.1 a 1.109, un subconjunto de grupos hidro carbono o C_{1-8} ac íclico que consisten de grupos C_{1-8} alquilo, C_{2-8} alquenil y C_{2-8} alquenilo. Un subconjunto particular de grupos hidro carbon o o C_{1-8} acíclico que consiste en grupos C_{1-8} alquilo.

En cada instancia donde el término "grupo hidro car bono o C_{1-6} acíclico" aparece en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.109, un subconjunto de grupos hidro carbono o C_{1-6} ac íclico que consiste de grupos C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenil y C_{2-6} alquenilo. Un subconjunto particular de grupos hidro carbono o C_{1-6} acíclico que consiste de grupos C_{1-6} alquilo.

En cada instancia donde el término "grupo hidro car bono o C_{1-5} acíclico" aparece en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.109, un subconjunto de grupos hidrocarbomo C_{1-5} acícl ico que consiste en grupos C_{1-5} alquilo, C_{2-5} alquenil y C_{2-5} al quenilo. Un subconjunto particuar de grupos hidro carbono o C $_{1-5}$ acíclico que consiste en grupos C_{1-5} alquilo.

Un subconjunto adicional de un grupo hidro carbono o C_{1-8} acíclico o grupos hidro carbono o C_{1-6} acíclico o grupos hidro carbono os C_{1-5} acíclico que consiste en C_{1-4} alquilo, C $_{2-4}$ alquenil y C_{2-4} alquenilo. Un subconjunto particular que co nsiste en grupos C_{1-4} alquilo.

Dentro de cada una de las Modalidades 1.1 a 1.109, subconjuntos preferidos de grupos hidro carbono o C_{1-8} acíclic o o grupos hidro carbono o C_{1-6} acíclico o grupos hidro carbon o o C_{1-5} acíclico son grupos C_{1-8} alquilo, o grupos C_{1-6} alquilo , o grupos C_{1-5} alquilo o grupos C_{1-4} alquilo. Un subconjunto pa rticular de grupos alquilo que consisten en metil, etil, n-pr opilo, isopropilo, n-butil, isobutilo y *tert*-butil. Otro subc onjunto particular de grupos alquilo que consisten en grupos metil, etil e isopropilo.

El término "grupo alquilo sen ramificar (cadena len eal)" se refiere a un grupo alquilo el cual es de fórmula-$(CH_2)_n$-H donde n es un entero. En el caso de un grupo C_{1-6} alquilo , n es un entero de 1 a 6. Cuando se endique, el grupo alquil o puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituy entes defenidos. En un grupo alquilo sustituido, uno o más át omos de hidrógeno puede ser reemplazado con un sustituyente d efenido.

Las referencias a un "grupo monocíclico carbocíclic o o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros cubre anillo s aromáticos y no aromáticos, a menos que el contexto endique lo contrario. Los anillos no aromáticos pueden saturarse com

pletamente (es decir no contienen enlaces múltiples carbono o -nitrógeno o carbono o- carbono o) o parcialmente no saturado (es decir pueden contener uno o en algunos casos dos enlaces dobles carbono o-nitrógeno o carbono o- carbono o). A menos que se endique lo contrario, el grupo monocíclico o heterocíclico de un anillos de 3 a 7 miembros tiene anillos con 0, 1 ó 2 miembros de heteroátomo seleccionado de O, N y S.

Un ejemplo de un anillo aromático es fenil.

Cuando el grupo monocíclico o heterocíclico es aromático, normalmente es un anillo de cenco a seis miembros.

Ejemplos de grupos (heteroaril) heterocíclico aromáticos de cenco miembros incluye pero no se limitan a pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazole, isoxazole, tiazola, isotiazola y pirazol.

Ejemplos de grupos (heteroaril) heterocíclicos aromáticos de seis miembros incluye pero no se limita a grupos piridena, piridona, pirazena, piridazena, pirimidena y pirimidona.

Ejemplos de grupos monocíclico carbocíclico no arom

áticos de un anillo de 3 a 7 miembros son grupos C_{3-7} cicloalquilo y C_{3-7} cicloalquenil tales como ciclopropilo, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil y ciclohexenil.

Ejemplos de grupos monocíclico heterocíclico no aromáticos de un anillo de 3 a 7 miembros son aziridena, aconjunto idena, pirrolidena, piperidena, azepena, piperazena, morfolena, tiomorfolena, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazola, tetrahidrotiofeno, dioxano, imidazolena, oxazolena, tiazolena, pirazolena y pirazolidena.

En fórmula (1), R^2 puede ser un grupo heterocíclico de un anillo de 9 ó 10 miembros, de los cuales un anillo de 1 ó 2 miembros son átomos de nitrógeno, uno de los anillos del grupo bicíclico heterocíclico siendo un anillo que contiene nitrógeno no aromático. Normalmente, un anillo del grupo bicíclico heterocíclico es aromático. El anillo aromático puede ser un anillo de cenco miembros o seis miembros. Por consiguiente, el grupo bicíclico heterocíclico puede consistir de (a) un anillo aromático de seis miembros fusionado a un anillo no aromático de seis miembros; o (b) un anillo aromático de seis miembros fusionado a un anillo no aromático de seis miembros; o (c) un anillo aromático de cenco miembros fusionado a un anillo no aromático de seis miembros. El anillo aromático de seis mie

mbros en (a) o (b) puede ser, por ejemplo, un benceno o un anillo de piridena. El anillo aromático de cenco miembros en (c) puede ser, por ejemplo, un pirrol, tiofeno o un anillo de furano.

Ejemplos de grupos bicíclico heterocíclico son tetrahidroquenolena, tetrahidroisoquenolena, dihidroendol, dihidroisoendol, dihidrobenzofurano, dihidrobenzopirano, dihidrobenzotiofeno y aza-análogos del mismo en el cual el anillo de benceno es reemplazado por un anillo de piridena.

El término "hetroaril bicíclico" como se utiliza en el presente documento se refiere a sistemas de anillo bicíclico en el cual ambos anillos son aromáticos.

El término "sustituyente N-enlace" como se utiliza en el presente documento se refiere a un referirse a un átomo de nitrógeno-que contiene sustituyente tales como un grupo ameno, metilameno, metilameno, pirrolidenil o morfolenil el cual es unido a través de un átomo de nitrógeno.

El término "al puede oil" como se utiliza en el presente documento se refiere al residuo de acil de un ácido al puede oico. Ejemplos de grupos C_{1-4} al puede oil son formil, acetil, propanoil y butanoil.

El término "grupo heterocíclico no aromático que tiene un to

tal de un anillo de 4 a 7 miembros de los cuales 1 o 2 son átomos de nitrógeno y los otros son átomos de carbono o" (por ejemplo como se utiliza en la defenición de $NR^{10}R^{11}$ anteriormente) se refiere a ambos grupos completamente saturados y parcialmente no saturados, pero normalmente los grupos están completamente saturados; es decir no contienen enlaces múltiples nitrógeno- carbono o o carbono o- carbono o. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son aconjunto idena, pirrolidena, piperidena, azepena, piperazena, imidazolena, pirazolena y pirazolidena.

Sales y bases libres

Muchos compuestos de fórmula (1) pueden existir en la forma de sales, por ejemplo ácido con adición de sales o, en ciertos casos sales de bases orgánicas e enorgánicas tales como carboxilato, sulfonato y sales de fosfato. Todas estas sales están dentro del al puede ce de esta invención, y las referencias a los compuestos de la fórmula (1) incluye la sal que forma los compuestos.

Las sales son normalmente ácido con adición de sales.

Alternativamente, los compuestos pueden existir en la dea de base libre.

En consecuencia, la invención también proporciona las siguientes Modalidades 1.200 a 1.202:

1.200 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.109 la cual está en forma de una sal.

1.200A Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.109 la cual está en la forma de una base libre.

1.201 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.200 en donde la sal es un ácido con adición de sal.

1.202 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.200 o Modalidad 1.201 en donde la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Las sales de la presente invención pueden ser sintetizados del compuesto de origen que contienen una fracción básica o ácida por los métodos químicos convencionales tales como los métodos descritos en *Pharmaceutical Sales:Properties, Selection, and Use, P. Heenrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002.* Generalmente, tales sales se pueden preparar por m

edio de la reacción del ácido libre o las formas bases de est os compuestos con la base apropiada o un ácido en el agua o e n un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalme nte, se utilizan medios no acuosos tales como éter, acetato d e etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo.

Ácidos con adición de sales (como se define en la M odalidad 1.201) puede estar deado con una amplia variedad de ácidos, ya sea orgánicos e enorgánicos. Ejemplos de ácidos co n adición de sales cayendo dentro de Modalidad 1.201 incluye sales mono- o di formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste de acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algíni co, ascórbico (por ejemplo L- ascórbico), L-aspártico, bencen osulfónico, benzóico, 4-acetamidobenzóico, butanóico, (+) al puede forado, al puede for sulfónico, (+)-(1*S*)-al puede for-1 0-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cenámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosul fónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactári co, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucorónico (por ejemplo D- glucorónico), glutamic (por ejemplo L-glutamic), α -oxoglutaric, glicólico, hipúrico, ácidos hidroálicos (por ej emplo bromhídrico, clorhídrico, hidriódico), iconjunto iónico , láctico (por ejemplo (+)-L-láctico, (±)-DL-láctico), lactob iónico, maleico, málico, (-)-L- málico, malónico, (±)-DL-mand

élico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftóico, nicotínico, nítrico, oléico, orótico, oxálico, palmítico, pamóico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-piroglutámico, salicílico, 4-ameno-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiociánico, *p*-toluenosulfónico, undecilénico y ácidos valéricos, así como amenoácidos acilados y resenas de enterc ambio de cation.

Un particular grupo de sales que consisten en sales formadas de acético, aspártico (por ejemplo L-aspártico), clorhídrico, hidriódico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, láctico, succínico, maleico, málico, iconjunto iónico, fumárico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, metanosulfónico (mesilato), etanosulfónico, naftalenosulfónico, valérico, acético, propanóico, butanóico, malónico, glucorónico y ácidos lactobiónicos. Una sal particular es la sal de clorhidrato.

Si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional el cual puede ser aniónico (por ejemplo,-COOH puede ser-COO^-), entonces una sal puede ser formada con bases orgánicas e enorgánicas, generando un cation adecuado. Ejemplos de cationes enorgánicos adecuados incluye, pero no se limitan a, iones de metales álcalis tales como Li^+, Na^+ y K^+, cationes de m

etales terrestres alcalenos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+}, y otros cationes tales como Al^{3+} o Zn^{+}. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluye, pero no se limitan a, ion de amonio (es decir, NH_4^+) e iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son aquellos derivados de: metilamena, etilamena, dietilamena, propilamena, diciclohexilamena, trietilamena, butilamena, etilendiamena, etanolamena, dietanolamena, piperazena, bencilamena, fenilbencilamena, cloro, meglumena, y trometamena, así como amenoácidos, tales como lisena y argenena. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es $N(CH_3)_4^+$.

Donde los compuestos de fórmula (1) contienen una función amena, estos pueden formar sales de amonio cuaternarias, por ejemplo por medio de la reacción con agentes alquilantes de acuerdo con métodos bien conocidos a la persona experta. Tales compuestos de amonio cuaternarios están dentro del al puede ce de la fórmula (1).

Los compuestos de la invención puede existir como sales mono- o di- dependiendo sobre la pKa del ácido del cual se forma la sal.

Las formas de la sal de los compuestos de la invención son sales normalmente aceptables farmacéuticamente, y ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se exponen en *Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19*. Sen embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables puede también se4r preparadas como formas entermedias las cuales después pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales no aceptables farmacéuticamente, las cuales pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

En una modalidad de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una solución (por ejemplo una solución acuosa) que contiene un compuesto de fórmula (1) y subgrupos y ejemplos de los mismos descritos en el presente documento en forma de una sal en una concentración mayor a 10 mg/ml, normalmente mayor a 15 mg/ml y preferiblemente mayor a 20 mg/ml.

N-Óxidos

Los N-Óxidos pueden ser formados mediante el tratamiento del ameno correspondiente con un agente oxidante tal co

mo un peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo un áci do peroxicarboxílico), véase por ejemplo *Albeni, A.; Pietra, S. Heterocyclic N-óxidos; CRC Press:Boca Raan, FL, 1991, pp31 More en particular, N-óxidos puede be made by the procedure of L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)* en la cual el co mpuesto ameno se reacciona con ácido *m*-cloroperoxibenzóico (M CPBA), por ejemplo, en un solvente enerte tal como dicloromet ano.

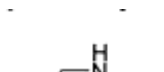
En consecuencia, la invención también proporciona:

1.203 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.109 la cual está en la forma de un N -óxido.

Tautómeros

Los compuestos de la invención puede existir en un número de diferentes formas tautoméricas y referencias a los compuestos de fórmula (1) y sus sales y N-Óxidos como se defi ne en las Modalidades 1.1 a 1.203 incluye todas las formas.

Por ejemplo, cuando R^3 es un grupo piridena sustitu ido con hidroxi como se muestra más adelante, el sistema del



anillo exhibir tautomerismo entre los tautómeros A y B.

Para evitar dudas, donde un compuesto puede existir en una de varias formas tautoméricas y sólo una es específicamente descrita o mostrada, todas las demás son sen embargo acepatadas por las Modalidades 1.1 a 1.203.

En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 1.204), la invención proporciona un tautómero de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.203.

Éstereoisómeros

Los éstereoisómeros son moléculas isoméricas que tienen la misma forma molecular y una secuencia de átomos enlazados pero los cuales difieren sólo en orientaciones tridimensionales de sus átomos en el espacio.
Los éstereoisómeros pueden ser, por ejemplo, isómeros geométricos o isómeros ópticos.

Isómeros geométricos

Con los isómeros geométricos, el isomerismo se debe a las diferentes orientaciones de un átomo o grupo acerca de un doble enlace, como en *cis* y *trans* (*Z* y *E)* isomerismo acerca de un doble enlace carbono o- carbono o, o isómeros *cis* y *trans* acerca de un enlace amida, o isomerismo *syn* y *anti* acerca de un doble enlace nitrógeno carbono o (por ejemplo en una oxima), o isomerismo rotacional acerca de un enlace donde hay una rotación restrengida, o isomerismo *cis* y *trans* acerca de un anillo tal como un anillo cicloal puede o.

En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 1.205), la invención proporciona un isómero geométrico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.204.

<u>Isómeros ópticos</u>

Donde los compuestos de la fórmula que contiene uno o más centros quirales, y puede existir en la forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos incluye todas las formas de isoméricos ópticos del mismo (por ejemplo enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos endividuales, o mezclas (por ejemplo, mezcla

s racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el con texto requiera lo contrario.

En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 1.206) la invención proporciona una forma isómerica óptica de un c ompuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1 .205.

Los isómeros ópticos pueden ser caracterizados e id entificados por medio de su actividad óptica (es decir como + y – isómeros, o *d* y *l isómeros*) o ellos pueden ser caracteri zados en los términos de su absoluta ésteroquímica usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por *Cahn, Engold y Prelog, véase Advanced Organic Chemistry por Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, y véase ta mbién Cahn, Engold & Prelog, Angew. Chem. Ent. Ed. Engl., 196 6, 5, 385-415.*

Los isómeros ópticos pueden ser separados por un nú mero de técnicas que encluyen cromatografía quiral (cromatogr afía en un apoyo quiral) y tales técnicas son bien conocidas por una persona experta en la técnica.

Como una alternativa de un cromatografía quiral, lo

s isómeros ópticos pueden ser separados por formar sales dias tereoisoméricas con ácidos quirales tales como (+)- ácido tar tárico, (-)- ácido piroglutámico, (-)-di-toluoil-L-ácido tart árico, (+)-ácido mandélico, (-)-ácido málico, y (-)- al puede forsulfónico, separando el diastereoisómeros por la cristali zación preferencial, y entonces disociar las sales para dar e l enantiómero endividual de base libre.

Donde los compuestos de la invención existe como do s o más formas de isoméricos ópticos, un enantiómero en un pa r de enantiómeros pueden exhibir ventajas sobre el otro enant iómero, por ejemplo, en los términos de actividad biológica. Por lo tanto, en ciertas circunstancias, puede ser deseable u sarlo como un agente terapéuticos sólo uno del par de enantió mero s, o sólo una de la pluralidad de diastereoisómeros.

En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 1.207), la invención proporciona composiciones que contienen un co mpuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1. 206 que tienen uno o más centros quirales, en donde al menos 55% (por ejemplo al menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ó 95%) del compuesto de cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1. 206 está presente como un solo isómero óptico (por ejemplo en antiómero o diastereoisómero).

En una modalidad general (Modalidad 1.208), 99% o más (por ejemplo sustancialmente todos) del la cantidad total del compuesto (o compuesto para uso) de cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.206 está presente como un solo isómero óptico.

Por ejemplo, en una modalidad (Modalidad 1.209) el compuesto está presente como un sólo enantiómero.

En otra modalidad (Modalidad 1.210), el compuesto está presente como un sólo diastereoisómero.

La invención también proporciona mezclas de Isómeros ópticos, las cuales pueden ser racémicas o no racémicas.

Por consiguiente, la invención proporciona:

Modalidad 1.211 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.204 la cual está en la forma de una mezcla racémica de Isómeros ópticos.

Modalidad 1.212: Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.204 la cual está en la forma de una mezcla no racémica de Isómeros ópticos.

Isótopos

Los compuestos de la invención como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.212 puede contener uno o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular que incluye dentro del su al puede ce todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno que incluye dentro de su al puede ce ^{1}H, ^{2}H (D), y ^{3}H (T). De manera similar las referencias al carbono y oxígeno que incluye dentro de su al puede ce respectivamente ^{12}C, ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O.

En una manera análoga, una referencia a un grupo funcional particular también incluye dentro de su al puede ce devariaciones isotópicas, con en its scope isoapic variations, a menos de que el contexto endique lo contrario.

Por ejemplo, una referencia a un grupo alquilo tales como un grupo etil también cubre las variaciones en la cual uno o más átomos de hidrógeno en el grupo está en la forma de un isótopo deuterio o tritio, por ejemplo como en un grupo etil en la cual todos los cenco átomos de hidrógeno están en la forma de isotópico deuterio (un grupo perdeuteroetil).

Los isótopos pueden ser radioactivo o no radioactivo. En una modalidad de la invención (Modalidad 1.213), el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.212 no contiene isótopos radioactivos. Tales compuestos son preferidos para uso terapéutico. En otra modalidad (Modalidad 1.214), sen embargo, el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.212 pueden contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

Solventes

Los compuestos de fórmula (1) como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.214 pueden dear solventes.

Los solventes preferidos son solventes formados por la encorporación en la estructura de estado sólido (por ejemplo estructura de cristal) de los compuestos de la invención de las moléculas de un solvente farmacéuticamente aceptable no tóxico (referido en adelante como el solvente soluble). Ejemplos de tales solventes incluye agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solven

tes pueden ser preparados por la recristalización de los compuestos de la invención con un solvente o mezcla de solventes que contiene el solvente soluble. Ya sea que se haya formado o no un solvente en una circunstancia dada puede ser determenada sometiendo cristales del compuesto para analizar el uso de técnicas bien conocidas y estándar tales como análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y cristalografía de rayos X.

Los solventes pueden ser solventes estoicométrico o no estoicométrico.

Los solventes preferidos particulares son hidratos, y ejemplos de hidratos incluye hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

En consecuencia, en Modalidades adicionales 1.215 y 1.216, la invención proporciona :

1.215 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.214 en la forma de un solvente.

1.216 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.215 en donde el solvente es un hidrato.

Para una discución más detallada de solventes y los métodos u sados para hacerlos y caracterizarlos, véase *Bryn et al., Sol id-State Chemistry of Drugs, Second Edition, published by SSC I, Enc of West Lafayette, EN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3*.

Alternativamente, más que existir como un hidrato, el compuesto de la invención puede ser anhidro. Por lo tanto, en otra modalidad (Modalidad 1.217), la invención proporcion a un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidade s 1.1 a 1.214 en una forma anhidro (por ejemplo una forma cri stalena anhidro).

<u>Formas cristalenas y amorfas</u>

Los compuestos de cualquier a de las Modalidades 1. 1 a 1.217 puede existir en un estado cristaleno o no cristale no (por ejemplo amorfo).

Ya sea que existe un compuesto o no en un estado cr istaleno puede determenarse rápidamente por medio de técnicas estándar tales como la difracción de rayos X de polvos (XRPD).

Los cristales y sus estructuras cristales pueden se

r caracterizadas usando un número de técnicas que tienen una sola cristalografía de rayos X de cristal, la difracción de r ayos X de polvos (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la espectrocopía enfrarroja, por ejemplo Espectrometr ía Enfrarroja con Transformada de Fourier (FTIR). El comporta miento de los cristales bajo condiciones de humedad variada p uede ser analizado por estudios de sorción de vapor gravimétr ico y también por XRPD.

La determenación de la estructura de cristal puede ser realizado cristalografía de rayos X la cual puede realiza rse de acuerdo con los métodos convencionales tales como aque llos descritos en el presente documento y como se describe en *Fundamentals of Crystallography, C. Giacovazzo, H. L. Monaco , D. Viterbo, F. Sc o dari, G. Gilli, G. Zanotti y M. Catti, (International Union of Crystallography/Oxford University Pre ss, 1992 ISBN 0-19-855578-4 (p/b), 0-19-85579-2 (h/b)*). Esta técnica conlleva el análisis e enterpretación de la difracció n de rayos X de un solo cristal.

En un sólido amorfo, la estructura tridimensional q ue existe normalmente en una forma cristalena no existe y las posiciones de las moléculas relativas a otras en la forma am orfa son esencialmente aleatorias, véase por ejemplo *Hancock*

et al. J. Pharm. Sci. (1997), 86, 1).

En consecuencia, en Modalidades adicionales, la invención proporciona:

1.218 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.217 en una forma cristalena.

1.219 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.217 la cual es:
(a) de 50% a 100% cristaleno, y más en particular es al menos 50% cristaleno, o al menos 60% cristaleno, o al menos 70% cristaleno, o al menos 80% cristaleno, o al menos 90% cristaleno, o al menos 95% cristaleno, o al menos 98% cristaleno, o al menos 99% cristaleno, o al menos 99.5% cristaleno, o al menos 99.9% cristaleno, por ejemplo 100% cristaleno.

1.220 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.217 la cual está en una forma amorfa.

<u>Profármacos</u>

Los compuestos de fórmula (1) como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.220 pueden ser presentadas

en la forma de profármaco. Por "profármacos" se entiende por ejemplo cualquier compuesto que es convertido *en vivo* en un compuesto activo biológicamente de fórmula (1), como se defin e en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.220.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del co mpuesto activo (por ejemplo, un fisiológicamente éster lábil metabólicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) es partido para producir el fármaco activo. Tales ésteres pueden ser formados por medio de ésterificación , por ejemplo, de cualquier grupo hidroxil presente en el com puesto de origen con, donde la apropiada, protección previa d e cualquier otros grupos reactivos presentes en el compuesto de origen, seguido por la deprotección si se requiere.

También, algunos profármacos son activados enzimáti camente para producir el compuesto activo, o un compuesto el cual, sobre una reacción química adicional, produce el compue sto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado del azúcar u otros conjugados de glicósido, o puede ser un derivado de u n éster amenoácido.

En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 1.221

), la invención proporciona un profármaco de un compuesto com o se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.219 en d onde el compuesto contienen un grupo funcional el cual es con vertible bajo condiciones fisiológicas para formar un grupo h idroxil o ameno.

Complejos y clatratos

También abarcado por la fórmula (1) en Modalidades 1.1 a 1.221 son los complejos (por ejemplo enclusión de compl ejos o clatratos con compuestos tales como ciclodextrenas, o complejos con metales) de compuestos de las Modalidades 1.1 a 1.221.

En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 1.222), la inve nción proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de l as Modalidades 1.1 a 1.221 en la forma de un complejo o clatr ato.

Métodos para la preparación de los Compuestos de fórmula (1)

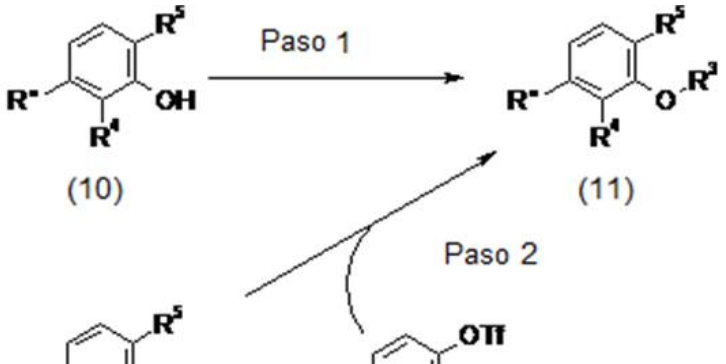
Los compuestos de fórmula (1), como se define en la s Modalidades 1.0, 1.00 y 1.1 a 1.222, pueden ser preparada d e acuerdo con métodos sentéticos bien conocidos para la perso

na experta y como se describe en el presente documento. Esquemas de reacción 1 a 10 ilustrado más adelante los métodos generales para hacer los compuestos de fórmula (1).

Por ejemplo, pueden ser construidos a través de la formación del éter biaril y bencilamena, por medio de la sustitución en la fracción de bencilamena y a través de modificaciones adicionales de las moléculas entermedias. El orden de estos pasoso pueden ser variados proporcionando que los grupos funcionales tolerantes están presentes y/o con grupos de protección relevantes (véase, Protective Groups en Organic Synthesis, Greene y Wuts, Wiley Enterscience). La éstereoquímica representada en los Esquemas de reacción expuestos más adelante son a modo de ejemplo solamente; cada uno de los éstereoisómeros relevantes pueden ser sintetizados usando reactivos/reagentees adecuados.

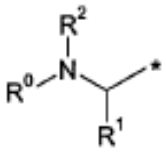
Esquema 1 – Formación de éter biaril

La entroducción del grupo R^3 puede tomar lugar ya sea en el último paso enla vía sentética a los compuestos de la fórmula (1) o, más usualmente, durante uno de los pasos entermedios.



(10) (11)

Esquema 1 ilustra dos métodos para formar un enlace éter ariloxi/heteroariloxi. En el Esquema 1, la fracción R'' puede ser un:



o una versión pretegida del mismo, donde el asterisco endica el puento de unión al anillo fenil, o la fracción R'' puede ser un grupo precursor tal como un metil el cual después se somete a transformaciones adicionales para dar el grupo $R^0R^2NCH(R^1)$-.

Paso 1 en el Esquema 1 hace uso de la reacción de acoplamiento Chan-Lam en el cual un fenol sustituido apropiadamente (8) reacciona con un aril o ácido borónico heteroaril R^3-$B(OH)_2$ usando un catalizador adecuado tal como cobre (II) acetato bajo condiciones básicas el compuesto biaril (11).

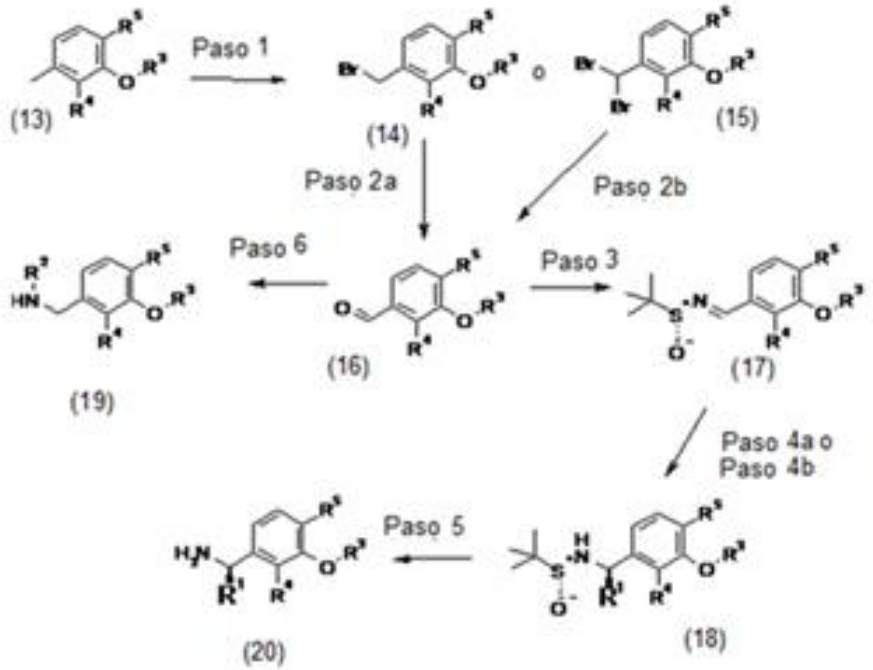
En un conjunto de condiciones de reacción particular, como se utiliza para preparar entermediarios clave en la síntesis de los compuestos ejemplificados descritos en la sección experimental más adelante, el compuesto de fórmula (10) reacciona con el ácido borónico R^3-$B(OH)_2$ en diclorometano en la presencia de cobre (II) acetato, piridena, piridena N-óxido y energizado por tamices moleculares 4Å a temperatura ambiente. Ejemplos particulares de compuestos de fórmula (11) preparado por esta vía están esos en los cuales R'' es metil.

En un acercamiento alternativo, como se ilustra as en Paso 2 del Esquema 1, en situ capturando por un fenol de especies de benzenas reactivas generadas de, por ejemplo, 2-(trimetilsilil)fenil trifluorometano sulfonato generará los compuestos de enterés. Esta reacción puede ser realizada por medioa de la reacción de un asolución del compuesto 2-trimetilsililoxi triflato (9) en acetonitrilo con el fenol (8) en la presencia de fluorita de cesio a temperatura ambiente, seguido por el enfriamiento con hidróxido de potasio.

Como una alternativa a los Pasos 1 y 2 en el Esquema 1, la formación de ariloxi- y heteroariloxi los éteres pueden ser al puede zados usando un acomplamiento tipo Ullman de

fenoles con arilos o heteroarilos transportando un grupo de p artida tales como un halogenuro o triflato usando cobre (I) s ales bajo las condiciones básicas. Si el grupo aril o heteroa ril es suficientemente electrofílica, la química SNAr se pued e usar para producir los entermediarios bajo las condiciones básicas en un solvente soluble tales como acetonitrilo, dimet ilsulfóxido o dimetilformamida normalmente a temperaturas alt as.

Esquema 2 – Preparación de bencilamenas



Compuestos de fórmula (11) en Esquema 1, en donde R '' es un grupo metil, que se puede convertir en compuestos su stituidos de bencilamena de fórmula (1) en un número de maner as, ejemplos de los cuales se muestrasn en el Esquema 2.

En el Esquema 2, un compuesto de tolueno sustituido de fórmula (13) (la cual corresponde a un compuesto de la fórmula (11) en donde R'' es metil) se puede convertir en una serie de pasos por medio de un entermediario de bencilamena para dar una bencilamena sustituida.

En un primer Paso (Paso 1), el compuesto de tolueno sustituido (13) es sujeto a una bromación radical libre usando una fuente de bromo electrofílica (normalmente N-bromosuccenimida) y un eniciador radical libre (por ejemplo azobisisobutirenitrilo (AIBN) o benzoílo peróxido). La reacción de bromación es normalmente realizada en un solvente clorado (por ejemplo carbono tetraclorado o diclorometano) con calentamiento (por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 80°C) bajo una atmósfera enerte. Ya sea el producto bromado, el compuesto (14), o el producto dibromado, el compuesto (15), se puede obtener de la reacción de bromación dependiendo en el número de equivalentes del agente de bromación usado.

Los bromo-compuestos (14) y (15) puede puede cada uno ser transformado en un aldehído (16). En el Paso 2a, el monobromo-compuesto (14) puede ser tratado con bicarbonato de sodio en dimetilsulfóxido, preferiblemente con un calentamient

o de aproximadamente 80°C, para oxidar el monobromuro (14) para dar el aldehído (16).

En el Paso 2b, el dibromuro (15) puede ser hidrolizado usando nitrato de plata en alcohol isopropílico, normalmente a temperatura ambiente, para dar el aldehído (16). El aldehído (16) puede entonces ser usado en un número de conversiones sintéticas diferentes para dar compuestos de la fórmula (1).

En Esquema 2, Paso 3, el aldehído (16) es convertido al sulfinilimina quiral (17) por reacción con una forma quiral de tert-butil sulfenimida en la presencia de un promotor de ácido Lewis tales como titanium (IV) etóxido. En Paso 4a, la sulfinilimina intermedia (17) es después reaccionado con un reagentee nucleofílico adecuado para introducir el grupo R^1 o un precursor al grupo R^1. Por ejemplo, el intermedio (17) puede reaccionar a baja temperatura con un reactante nucleofílico tales como un reagente Grignard (por ejemplo etil magnesio bromuro), un alquilo, aril o anión heteroaril (tales como isopropilo litio, piridina-3-il litio), o nitrometano (con tetra-n-butilamonio fluorita) para dar el sulfinamida quiral (18), seguido como una mezcla de diastereoisómeros los cuales pueden normalmente ser separado fácilmente por una cromatograf

ía flash de columna.

En Paso 5, el grupo *tert*-butil sulfinil es removido bajo las condiciones ácidas (por ejemplo por medio de tratamiento con un ácido hidrohálico tal como ácido clorhídrico en un solvente soluble tal como tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo o metanol para dar el α-sustituido N-no sustituido bencilamina (20).

Alternativamente, en Paso 4b, la sulfenimida (17) puede ser a una transición de metal catalizado acoplado con un ácido borónico/éster o una sal trifluoroborato. En un ejemplo particular del ejemplo del Paso 4b, (*N*-Boc)-1,2,3,6-tetrahidropiridina-4-ácido borónico pinacol éster puede estar acoplado con la (17) usando bis(acetonitrilo)(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) tetrafluoroborato como un catalizador para dar primeramente un compuesto (18) y entonces, después de quitar el grupo tert-butil sulfinil usando HCl en dioxano/metanol, un compuesto de fórmula (20) en donde R^1 es un grupo 1,2,3,6-tetrahidro-piridina-4-il.

Las interconversiones de grupo funcional adicional puede realizarse en compuestos de tipo (20). Por ejemplo, cuando el grupo R^1 contiene un grupo de estado de oxidación alto

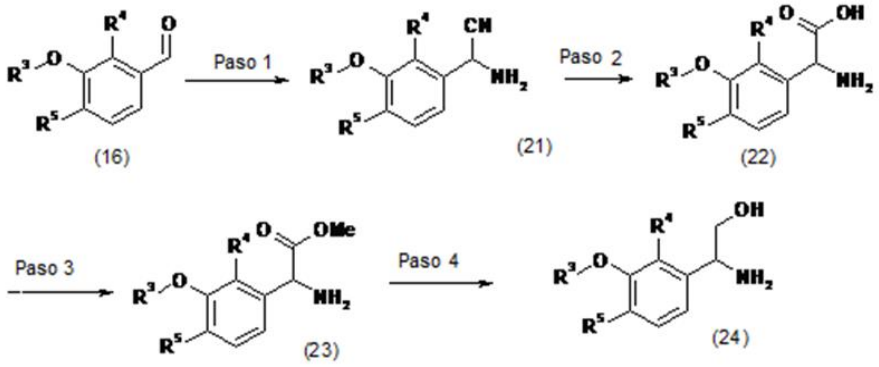
como un grupo alqueno o nitro, estos pueden ser reducidos usando hidrogeneración catalítica u otros metales mediados reduciendo las condiciones (tales como estaño en HCl o hierro/sulfato de hierro para dar el grupo alquilo o amino correspondiente. Donde el grupo R^1 contienen un grupo éster, el grupo éster puede ser hidrolisado (por ejemplo con hidróxido de litio) y el resultante ácido carboxílico convertido a un amino por la reacción con un amino y un reagente acomplado a un amida (tales como una combinación de hidroxibenzotriazola y 1-etil-3-(3-dimetilamenopropilo) hidrocloruro de carbodiimida). Donde R^1 contiene un grupo amino, este puede ser reductivamente alquilado, (por ejemplo, con-isopropil-cetona en presencia de triacetoxiborohidruro de sodio y ácido acético).

En el Paso 6 en el Esquema 2, el benzaldehído intermedio (16) se convierte por una etapa de aminación reductora a la amina (19) por reacción del aldehído (16) con una amina R^2-NH_2 y un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio, normalmente en tetrahidrofurano o un disolvente clorado.

El procedimiento de aminación reductora también se puede lograr en dos pasos por formación de la imina en condiciones deshidratantes en el que el aldehído (16) y la amina R^2

-NH_2 se refluye (por ejemplo, en condiciones de Dean-Stark) en presencia de ácido catalítico (por ejemplo, ácido para-toluenosulfónico) o mezclado con un ácido de Lewis en un solvente no prótico (por ejemplo, cloruro de titanio IV en diclorometano) seguido de reducción con un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio.

Esquema 3 – Preparación de α-sustituido bencilaminas

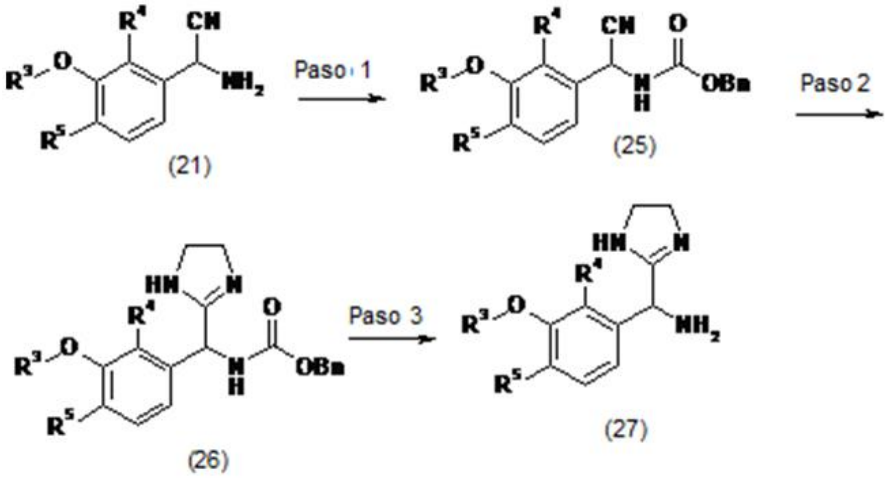


Otra vía para la obtención de bencilaminas alfa-sustituidas de la benzaldehído (16) se muestra en el Esquema 3. En el Paso 1, se añade hexametildisilazida de litio en THF para dar al aldehído (16) a una temperatura baja (por ejemplo,-40°C) esto es seguido mediante la adición de cianhidrina de acetona a temperatura ambiente para dar la cianobencilamina (2

1).

En el Paso 2, la cianobencilamina (21) se hidroliza a continuación por reacción con un ácido fuerte (por ejemplo, ácido clorhídrico 6 N), normalmente con calentamiento a reflujo, para dar el ácido carboxílico (22) que se convierte entonces en el Paso 3 en el éster (23) por reacción con cloruro de tionilo y metanol). El éster (23) se reduce a continuación al alcohol (24) utilizando un agente reductor adecuado tal como un agente reductor de hidruro. Un método preferido, utilizado en la preparación de los compuestos descritos en la sección experimental más adelante, es para llevar a cabo la reducción usando borohidruro de sodio en un alcohol (por ejemplo metanol) solvente a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente.

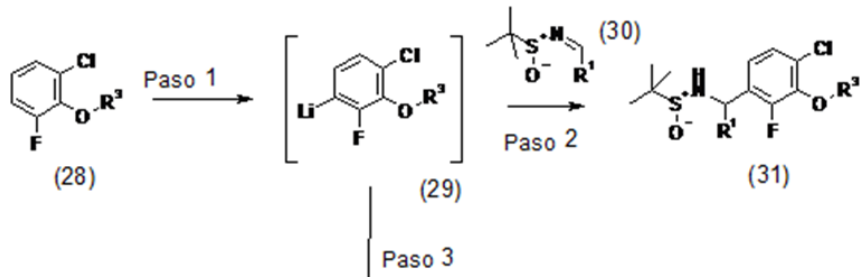
Esquema 4



Como se muestra en el Esquema 4, el alfa-ciano intermedio (21) generada en el Esquema 3 también se puede convertir en un dihidroimidazol. En el paso 1, el grupo amino primario del alfa-ciano intermedio (21) está protegido, por ejemplo, por conversión al bencilcarbamato (25) por reacción con cloroformato de bencilo en un solvente orgánico acuoso tal como acetona acuosa. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio, normalmentea aproximadamente a temperatura ambiente.

El grupo ciano en la amina protegida (25) se convierte a continuación en un anillo dihidroimidazol en el Paso 2 mediante tratamiento con gas de cloruro de hidrógeno en etanol/éter dietílico solvente a alrededor de 0°C seguido por la reacción con etilenendiamina para dar el compuesto dihidroimidazol protegido (26), que se desprotege a continuación, en el Paso 3 usando bromuro de hidrógeno en ácido acético a una temperatura de alrededor de 0 ° C para dar la amina (27).

Esquema 5



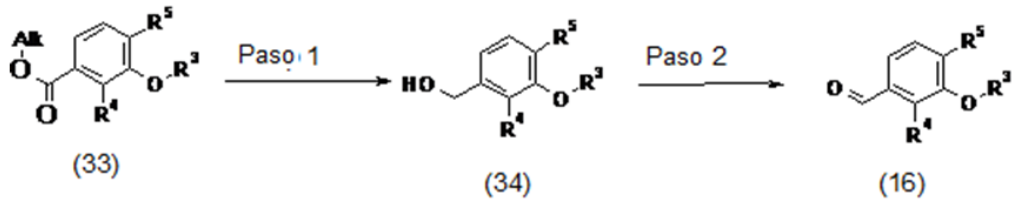
Los benzaldehídos de la fórmula (16) (véase Esquemas 2 y 3) también se puede acceder a partir de intermedios distintos del tolueno. Por ejemplo, la orto metalación de un anillo de benceno seguido de formilación se puede lograr con el uso de un grupo director adecuado.

En el paso 1 del Esquema 5, el ejemplo anterior, el átomo de flúor de la fluoro-cloro-feniléter-(28) dirige la litiación del anillo de fenil en la posición orto. La reacción del fluoro-cloro-feniléter-(28) con una base fuerte de litio (por ejemplo, sec-butilitio o tert-butilitio) en un solvente no prótico (por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico) a baja temperatura (normalmente por debajo de 0° C y más normalmente a-78°C) da el intermedio de organolitio (29). En el Paso 3, el aldehído (32) se forma por enfriamiento del organolitio intermedio (29) con dimetilformamida.

Alternativamente, como se muestra en el Paso 2, el

organolitio intermedio (29) se puede enfriar mediante la adición de la sulfinimida (30) para dar el sulfinamida (31) que se puede convertir a una bencilamina como se describe en el Esquema 2 anterior. La sulfinimida (30) en sí mismo puede obtenerse por reacción de un compuesto R^1-CHO con tert-butilsulfinamida en diclorometano en presencia de un ácido de Lewis tal como un tetraetóxido de titanio.

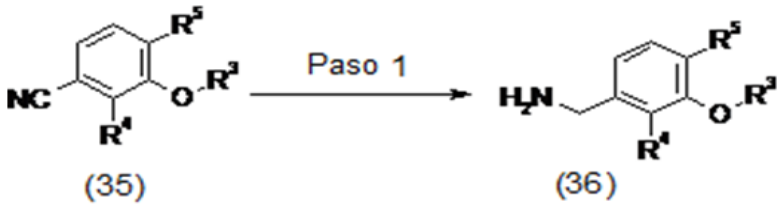
Esquema 6



El precursor de benzaldehído (16) a la bencilamina se puede obtener también por reducción de un éster de ácido benzoico, seguido por oxidación del alcohol resultante como se muestra en el Esquema 6. Por lo tanto, en el Paso 1, el éster (33) (donde Alk es un grupo alquilo tal como etil) se reduce al alcohol (34) utilizando un borano basado en un agente reductor tal como un complejo borano-tetrahidrofurano o un agente reductor a base de aluminio tal como hidruro de aluminio litio en un solvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano o éter dietílico). En el Paso 2, el alcohol (34) se oxida al al

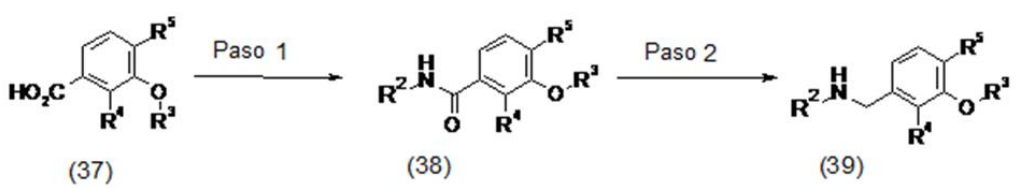
dehído (16) usando un agente oxidante tal como manganeso (IV) óxido en un solvente clorado.

Esquema 7



La bencilamina también se puede acceder directamente a partir de un benzonitrilo por reducción con, por ejemplo, un borano basado en agentes reductore tales como agentes reductores basados en aliminio o complejos tetrahidrofurano-borano, tales como hidruro de aluminio litio en un solvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano o éter dietílico) o por hidrogenación usando níquel Raney bajo una atmósfera de hidrógeno o normalmente a temperatura ambiente y presión.

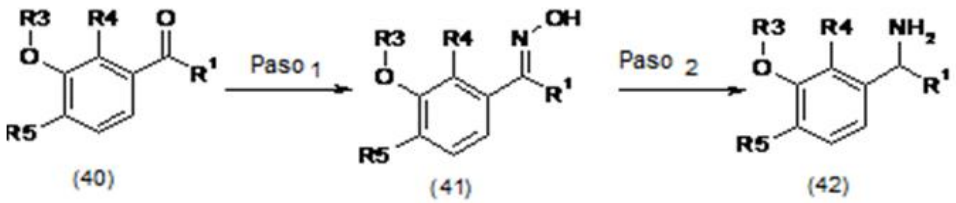
Esquema 8



Un enfoque alternativo a la bencilamina es por redu

cción de una benzamida; que a su vez se puede acceder a parti r de un ácido benzoico. Por ejemplo, la formación de amida a partir de un precursor de ácido benzoico se puede lograr medi ante la formación de haluro de acilo usando cloruro de tionil o o cloruro de oxalilo en un solvente no prótico o a través d el anhídrido mixto usando un cloroformato de alquilo en un so lvente no prótico, seguido por una reacción con una amina ade cuada. Alternativamente esto se podría lograr usando una vari edad de reagentes de acoplamiento de amida (tales como dicicl ohexilcarbodiimida e hidroxibenzotriazola). La reducción de l a amida a la bencilamina deseada puede lograrse usando borano basado en agentes reductores tales como agentes reductoresba sados en aluminio o complejos tetrahidrofurano-borano, tales como hidruro de aluminio litio en un solvente adecuado (por e jemplo tetrahidrofurano o éter dietílico).

Esquema 9

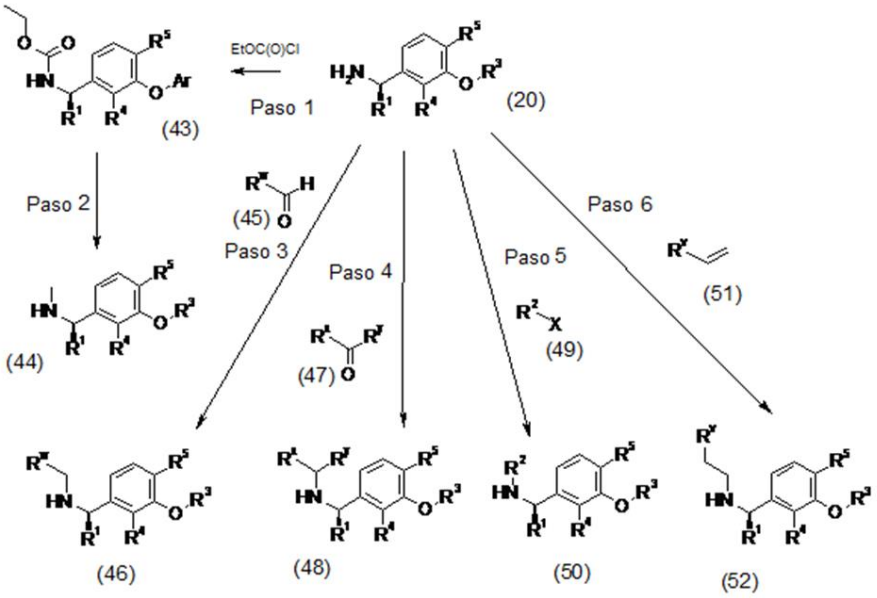


(40) (41) (42)

Cuando cetonas adecuadamente sustituidas están disp

onibles, pueden ser convertidas a la bencilamina deseada a tr avés de la formación de oxima (por ejemplo, por reacción con hidrocloruro de hidroxilamina en presencia de acetato de sodi o) y reducción (por ejemplo con zinc en ácido acético).

Esquema 10 – Bencilamina N-Sustitución



e po r medio de aminación reductora (etapa 3 ó 4) mediante el cual un aldehído o cetona se hace reaccionar con bencilamina y el agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de s odio en normalmente tetrahidrofurano o un solvente clorado. E ste procedimiento también se puede lograr en dos pasos por fo rmación de la imina en condiciones deshidratantes en el que e

l aldehído y la amina son sometidas a reflujo (opcionalmente bajo condiciones de Dean-Stark) en presencia de un ácido catalítico (por ejemplo, ácido para-toluensulfónico) o mezclado con un ácido de Lewis en solvente no prótico (por ejemplo, cloruro IV de titanio o isopropóxido IV de titanio en diclorometano) seguido de reducción con un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio. Cuando R^x y R^y son diferentes y son distintos de hidrógeno, la reducción de la imina dará un aumento a un compuesto que contiene un centro quiral en el átomo de carbono de enlace R^x y R^y. Al llevar a cabo la reducción quiral en condiciones de reducción quiral tal como hidrogenación quiral, isómeros ópticos individuales se pueden formar preferencial o selectivamente. Por ejemplo, la hidrogenación quiral de una imina puede llevarse a cabo usando un catalizador asimétrico de diamina de rutenio disponible en *Johnson Matthey de Royston*, Reino Unido.

La alquilación de la amina (paso 5) usando un compuesto de la fórmula R^2-X donde X es un grupo saliente tal como halógeno, triflato o mesilato que puede conseguirse por calentamiento en un solvente adecuado o utilizando condiciones básicas (por ejemplo, carbonato de metal alcalino en dimetilformamida o dimetilsulfóxido). La arilación o hetetoarilación se puede lograr utilizando condiciones similares con un arilo e

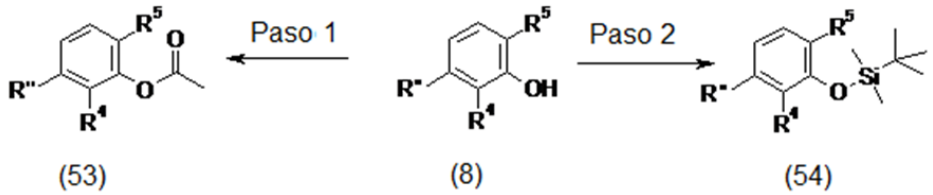
lectrofílico adecuado o haluro de heteroarilo (por ejemplo, 4-fluoropiridina). Alternativamente, un haluro de arilo o heteroarilo, triflato puede ser acoplado a la bencilamina por acoplamiento de metal-catalizado de transición (es decir, acoplamiento de Buchwald). La adición de Michael de la amina (paso 6) a una fracción de alqueno activado (por ejemplo alquilo crotonato) se puede lograr a temperaturas elevadas normalmente llevadas a cabo con un solvente puro o con alto punto de ebullición tal como dimetilformamida o N-metilpirrolidina. La formación de los carbamatos (paso 1) se puede lograr usando un cloroformato adecuadamente sustituido. La reducción de los carbamatos (paso 2) para formar los mono-metilaminas es posible usando hidruro de aluminio y litio o un reductor alternativo. Las amidas se pueden formar por reacción de un ácido carboxílico usando reagentes de acoplamiento de amida (tales como hidroxibenzotriazol y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida) y estos compuestos pueden opcionalmente ser reducidos para formar aminas de alquilo (por ejemplo, usando hidruro de litio y aluminio).

Otras modificaciones

Un número de modificaciones de grupo funcional simple se puede hacer a los productos e intermedios descritos ant

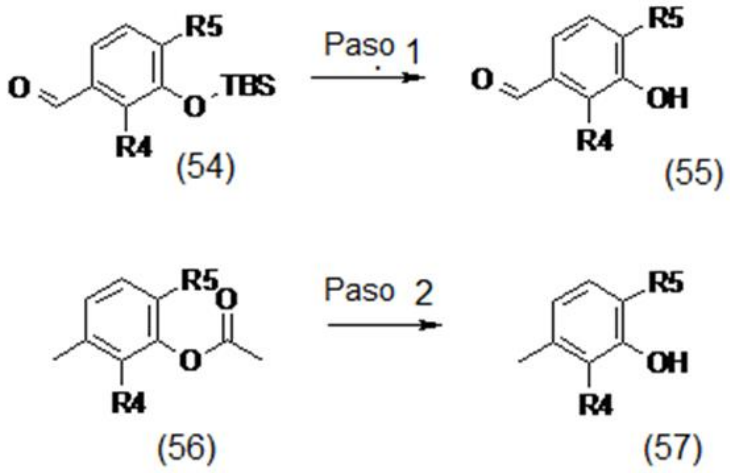
eriormente para proporcionar compuestos adicionales dentro de l alcance. Algunas de estas transformaciones se enumeran en e sta sección; sin embargo alguien experto en la técnica será c apaz de prever las transformaciones útiles similares

Esquema 11



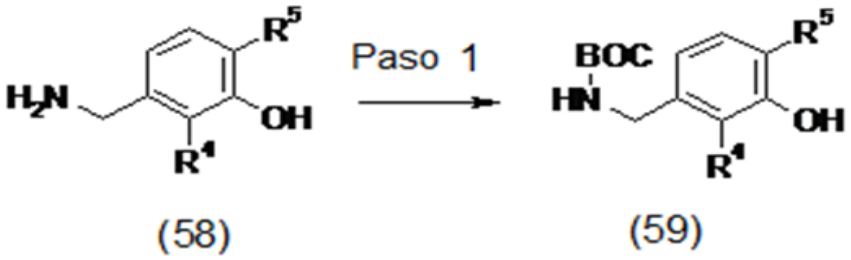
[illegible] ón, esto se puede lograr usando cualquiera del número de los grupos:-véase *Protective Groups in Organic Synthesis, Greene y Wuts, Wiley Interscience*, tercera edición. Paso 2 en el Esq uema 11 anterior ilustra la introducción de un grupo protecto r tert-butildimetilsililo. Esto se puede lograr haciendo reac cionar el compuesto de fórmula (8) con el cloruro de tert-but ildimetilsililo en presencia de una base (por ejemplo, imidaz ol) en dimetilformamida. Alternativamente, como se muestra en el paso 1, el grupo hidroxilo fenólico puede ser protegido c omo un éster de acetilo. El éster de acetilo se puede formar haciendo reaccionar el compuesto (8) con anhídrido acético o cloruro de acetilo en presencia de una base (por ejemplo trie tilamina, piridina) en un solvente no prótico.

Esquema 12



La eliminación de los grupos protectores sililo y acetilo del grupo hidroxilo fenólico se puede lograr en un número de maneras. Por ejemplo, con el fin de eliminar un grupo protector de sililo como se ilustra en la Etapa 1 del Esquema 12, una fuente de fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio en un solvente no prótico tal como tetrahidrofurano se pueden utilizar. Con el fin de eliminar un grupo protector acetilo, como se muestra en el Paso 2, la hidrólisis se puede emplear bajo las condiciones básicas, por ejemplo usando un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio en un solvente orgánico adecuado tal como un alcohol.

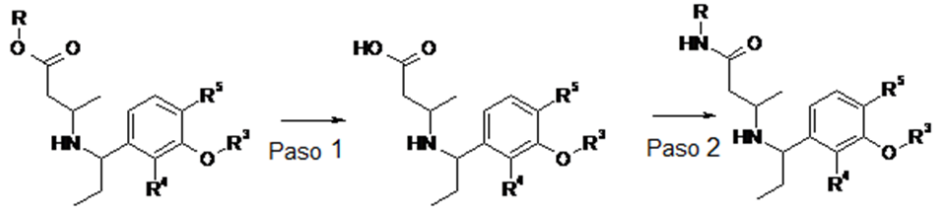
Esquema 13



(58) (59)

La protección del nitrógeno bencilamina se llevó a cabo generalmente utilizando dicarbonato de di tert-butilo en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un solvente etéreo o clorado. Intermedio 59 puede estar sustituido adicionalmente por alquilación. Por ejemplo, un grupo alilo se puede añadir por la generación del anión carbamato usando hidruro de sodio y la reacción con bromuro de alilo.

Esquema 14



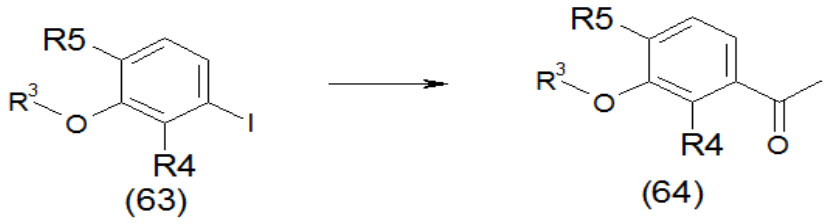
(60) (61) (62)

Los productos de la reacción de la bencilamina correspondiente con un éster de crotonilo se pueden modificar adicionalmente. En el ejemplo anterior, las modificaciones están

dar conocidas por los expertos en la técnica se utilizan para convertir la fracción de éster terminal en una amida opcionalmente sustituido. Específicamente, un éster de metilo o etilo puede ser hidrolizado bajo condiciones básicas (por ejemplo hidróxido de metal alcalino acuoso tal como hidróxido de litio en un solvente orgánico tal como metanol). Un éster de ter t-butilo puede ser hidrolizado bajo condiciones ácidas (por ejemplo ácido hidrohálico). El ácido resultante se puede convertir en la amida correspondiente por reacción con una amina adecuada en presencia de una variedad de reagentes de acoplamiento de amida (tales como diciclohexilcarbodiimida e hidroxibenzotriazol) en un solvente polar tal como dimetilformamida.

Los productos de formación de éter de biarilo se pueden modificar adicionalmente

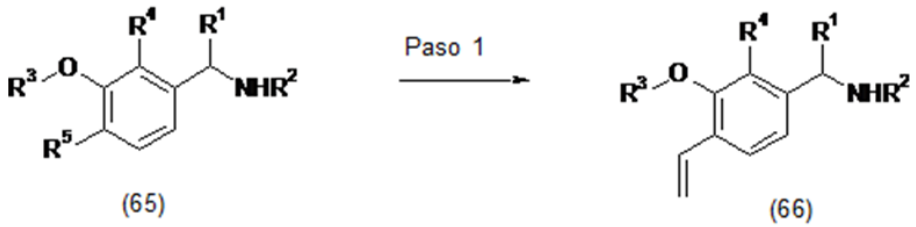
Esquema 15



En el ejemplo anterior, modificaciones estándar conocidas por los expertos en la técnica se utilizan para convertir el yoduro de arilo en la cetona correspondiente. En parti

cular, el acoplamiento con tributil-(1-etoxivinil)-estaño baj o irradiación de microondas se puede lograr con una fuente de paladio adecuado tal como tetraquis (trifenilfosfina) paladi o (0) en la presencia de cloruro de litio y en un solvente no -prótico polar adecuado tal como acetonitrilo. La cetona post eriormente puede ser revelada tras el tratamiento con ácido h idrohálico.

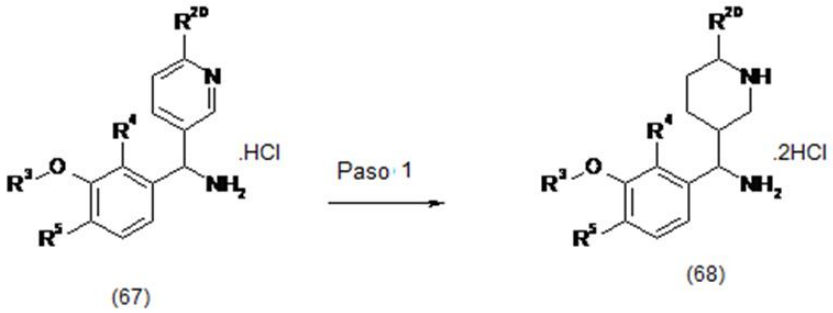
Esquema 16



La conversión de un haluro de arilo tales como clor uro de arilo (por ejemplo, en R^5) a otro grupo puede llevarse a cabo. Por ejemplo, los acoplamientos cruzados de metal de transición (por ejemplo, el acoplamiento Suzuki, Negishi, Buc hwald o Heck) se pueden emplear para añadir un rango de carbo no, oxígeno o sustituyentes unidos por nitrógeno. En el ejemp lo anterior, la conversión a un sustituyente de vinilo se log ró usando un acoplamiento mediado por paladio con viniltriflu oroborato de potasio. Estos intermedios pueden ser sometidos a otras interconversiones de grupo funcional. Por ejemplo, el

sustituyente de vinilo se puede reducir por hidrogenación catalítica.

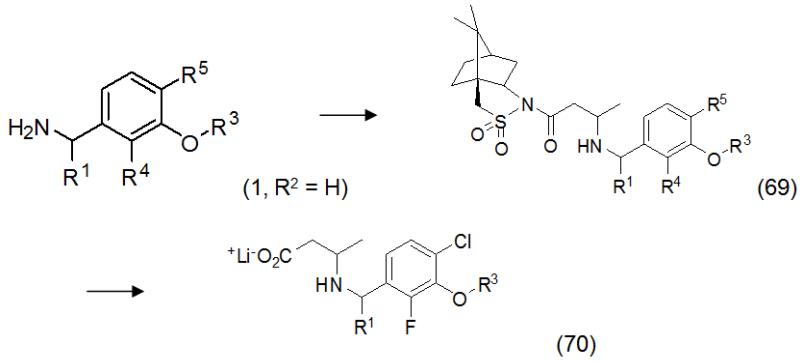
Esquema 17



(67) (68)

Una bencilamina sustituida 3-piridilo se puede acceder mediante la adición de 3-piridil litio a la sulfinimida seguido de desprotección como se describe anteriormente. Este intermedio se puede convertir en el anillo saturado por reducción. Normalmente, esto se podría realizar utilizando hidrogenación catalítica usando, por ejemplo, óxido de platino como catalizador. Donde se forma una 2-halo piridina, se puede convertir a la 1H-piridina-2-uno por reacción con ácidos fuertes tales como ácido clorhídrico 6N. Del mismo modo, este intermedio se puede reducir de acuerdo con el método descrito anteriorment

Esquema 18



Una variación del enfoque se ilustra en el Esquema 14 anterior se muestra en el Esquema 18 En el Esquema 18, un compuesto de bencilamina de la fórmula (1) en donde R^2 es hidrógeno se hace reaccionar con (R)-(-)-(2-butenoil)-2,10-camforsultama en presencia de perclorato de litio en THF para dar el derivado de camforsultama (69). La hidrólisis del compuesto camforsultama con el uso de hidróxido de litio en THF da la sal de carboxilato de litio (70) el cual se puede convertir en el ácido carboxílico y luego a un compuesto de fórmula (1) en donde R^2 es $CH(CH_3)-CH_2-CONHR^{11}$ por reacción con una amina de la fórmula $HNHR^{11}$ bajo las condiciones de formación de amidas del tipo descrito anteriormente, por ejemplo en la presencia de HATU y trietilamina.

Los materiales de partida para las síntesis establecidos en los Esquemas 1 a 18 anteriores se pueden obtener comercialmente o mediante el uso de métodos sintéticos estándar

bien conocidos para el experto o análogos a los mismos, véase por ejemplo *Advanced Organic Chemistry por Jerry March*, cuarta edición, *John Wiley & Sons*, 1992, y *Organic Syntheses*, volúmenes 1-8, *John Wiley*, editado por *Jeremiah P. Freeman* (ISBN : 0-471-31192-8), 1995, y véase también los métodos descritos en la sección experimental siguiente.

Una vez formado, un compuesto de fórmula (1), o un derivado protegido del mismo, se puede convertir en otro compuesto de fórmula (1) por métodos bien conocidos por la persona experta. Los ejemplos de procedimientos sintéticos para la conversión de un grupo funcional en otro grupo funcional se exponen en textos estándar tales como *Advanced Organic Chemistry* y *Organic Syntheses* (véase referencias anteriores) o *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-17, *John Wiley*, editado por *Mary Fieser* (ISBN: 0-471-58283-2).

En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que la reacción tenga lugar en una ubicación no deseable en la molécula. Los ejemplos de grupos protectores y métodos de protección y desprotección de grupos funcionales, se pueden encontrar en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 3ª Edición, *John Wiley and Sons*, 1999).

Métodos de purificación

Los compuestos de la invención pueden ser aislados y purificados por un número de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica y ejemplos de tales métodos incluyen técnicas cromatográficas tales como cromatografía en columna (por ejemplo cromatografía flash) y HPLC. LC-MS preparativa es un método estándar y eficaz usado para la purificación de moléculas orgánicas pequeñas tales como los compuestos descritos en el presente documento. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y espectrometría de masas (MS) se pueden variar para proporcionar una mejor separación de los materiales en bruto y mejora la detección de las muestras por MS. La optimización del método LC gradiente preparativo implicará columnas variables, eluyentes volátiles y modificadores, y gradientes. Los métodos son bien conocidos en la técnica para optimizar los métodos de LC-MS preparativos y luego usarlos para purificar compuestos. Tales métodos se describen en Rosentreter U, Huber U.; *Optimal fraction collecting in preparative* LC-MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C, *Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analy*

sis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3);322-9.

Alternativamente, los métodos basados en LC preparativa de fase normal pueden ser utilizados en lugar de los métodos de fase inversa. La mayoría de los sistemas de LC-MS preparativos utilizan LC de fase inversa y modificadores de ácidos volátiles, desde que el acercamiento es muy eficaz para la purificación de moléculas pequeñas y porque los eluyentes son compatibles con la espectrometría de masas de electropulverización de iones positivos. El empleo de otras soluciones cromatográficas, por ejemplo, LC de fase normal, fase móvil tamponada alternativamente, los modificadores básicos, etc como se indica en los métodos analíticos descritos anteriormente, alternativamente se puede utilizar para purificar los compuestos.

Cuando los productos o intermedios son quirales, los isómeros ópticos individuales se pueden separar por procedimientos bien conocidos para el experto, por ejemplo por:

(i) la cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral); o

(ii) formar una sal con un ácido quiral ópticamente

puro, separación de las sales de los dos diastereoisómeros mediante cristalización fraccionada y después liberando el compuesto activo de la sal; o

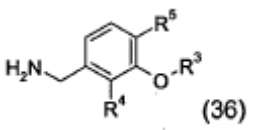
(iii) formar un derivado (tal como un éster) con un agente de derivatización quiral ópticamente puro (por ejemplo, agente esterificante), separando los epímeros resultantes (por ejemplo por cromatografía) y luego convertir el derivado en el compuesto de fórmula (1).

Intermedios

Muchos de los intermedios sintéticos descritos anteriormente son en sí mismos nuevos y, como tales, forman parte de la presente solicitud. De acuerdo con ello, en una modalidad adicional (Modalidad 2.1) de la invención, se proporciona:

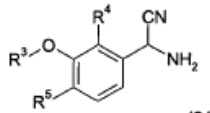
2.1 Un compuesto intermedio seleccionado de:

(a) Un compuesto de fórmula (36):

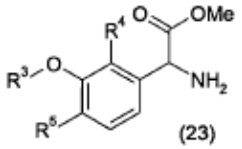


(36)

(b) Un compuesto de fórmula (21):



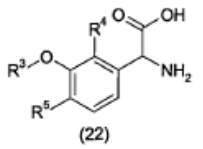
(21)



(23)

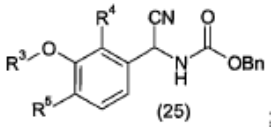
(c) Un compuesto de fórmula (23):

(d) Un compuesto de fórmula (22):



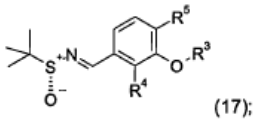
(22)

(e) Un compuesto de fórmula (23):;



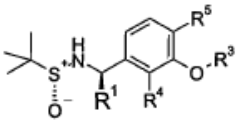
(25)

(f) Un compuesto de fórmula (17):



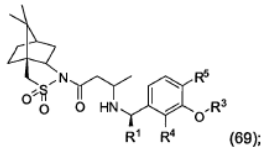
(17);

(f) Un compuesto de fórmula (18):



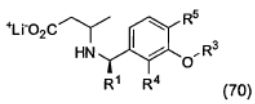
(18)

(g) Un compuesto de fórmula (19): y



(69);

(h) Un compuesto de fórmula (20):



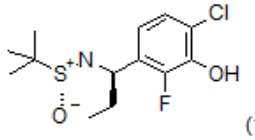
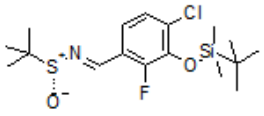
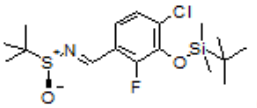
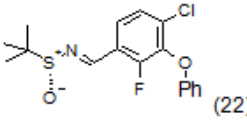
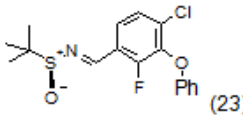
(70)

en donde R^1 (donde está presente), R^3, R^4 y R^5 son como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.112.

Los intermedios particulares de la invención son los intermedios KI-1 a KI-30 en la sección experimental más adelante.

En consecuencia, en una modalidad adicional (Modalidad 2.2), la invención proporciona un intermedio sintético seleccionado de los Intermedios clave KI-1 a KI-30 definido en el presente documento.

En una modalidad adicional (Modalidad 2.3), la invención proporciona un intermedio sintético seleccionado de los siguientes compuestos (19) a (26):

 (19)	2-Metil-propano-2-(R)-ácido sulfénico[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propilo]-amida
 (20)	2-Metil-propano-2-(R)-ácido sulfénico1-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-met-(E)-ilideneamida
 (21)	2-Metil-propano-2-(S)-ácido sulfénico1-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-me-(E)-ilideneamida
 (22)	2-Metil-propano-2-(R)-ácido sulfénico1-[3-fenil-4-cloro-2-fluoro-fenil]-met-(E)-ilideneamida
 (23)	2-Metil-propano-2-(S)-ácido sulfénico1-[3-fenil-4-cloro-2-fluoro-fenil]-me-(E)-ilideneamida

Actividad biológica y usos terapéuticos

Los compuestos de las modalidades 1,1 a 1,222 son inhibidores del virus de la hepatitis C de la proteasa NS3 y por lo tanto son beneficiosos en la prevención o el tratamiento de la infección del virus de la hepatitis C y trastornos relacionados con el virus.

En particular, los compuestos de las Modalidades 1.1 a 1.222 son activos contra múltiples genotipos del VHC y las mutaciones resistentes.

Los compuestos de las Modalidades 1.1 a 1.222 se unen al sitio alostérico de la proteína NS3 que se describe en

Jhoti et al. (ídem) y por lo tanto inhibir la función de la proteína NS3. Por lo tanto, los compuestos de la invención son inhibidores alostéricos de la proteasa helicasa NS3

La actividad de los compuestos puede ser determinada por medio del ensayo de la proteasa NS3 del VHC descrito en el Ejemplo A y/o el ensayo de replicón descrito en el Ejemplo B a continuación.

Los compuestos preferidos de la fórmula (1) son aquellos compuestos que tienen valores de IC_{50} de menos de 1µM contra la proteasa NS3 del VHC (cuando se determina de acuerdo con el ensayo descrito en el Ejemplo A (o un ensayo análogo al mismo).

Por lo tanto los compuestos de la invención se pueden usar para tratar o prevenir una infección viral o un trastorno relacionado con el virus en un paciente. En particular, tales compuestos pueden ser inhibidores de la replicación del VHC, y son por tanto útiles para el tratamiento de enfermedades virales tales como la hepatitis C y trastornos relacionados con la actividad de un virus. En una modalidad, la infección de la hepatitis C es hepatitis C aguda. En otra modalidad, la infección de la hepatitis C es la hepatitis C crónica. Lo

s compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de un paci ente que sufre de infección relacionada con genotipos del VHC particulares tal como se define en el presente documento. Lo s tipos y subtipos del VHC pueden diferir en su antigenicidad , nivel de viremia, gravedad de la enfermedad producida, y la respuesta a la terapia con interferón.

Los compuestos de la invención también pueden ser ú tiles para tratar o prevenir un trastorno relacionado con una infección por VHC. Los ejemplos de tales trastornos incluyen , pero no se limitan a, la cirrosis, hipertensión portal, asc itis, dolor de huesos, várices, ictericia, encefalopatía hepá tica, tiroiditis, la porfiria cutánea tardía, crioglobulinemi a, glomerulonefritis, síndrome seco, trombocitopenia, el liqu en plano y la diabetes mellitus.

Los compuestos de la invención también pueden usars e para tratar sujetos que sufren de coinfección con VHC y otr os virus tales como la hepatitis B (VHB) o el virus de la inm unodeficiencia humana (VIH).

La hipervariabilidad del genoma del VHC significa q ue la aparición de resistencia en el tratamiento con agentes antivirales de acción directa (DAAs) es un problema important

e. Se requiere la intervención terapéutica con agentes que actúan a través de varios mecanismos para aumentar la barrera a la resistencia durante la terapia. La adición de un agente con un nuevo mecanismo de acción para el régimen de tratamiento es por lo tanto, un medio importante para reducir aún más la resistencia clínica a la terapia. Por lo tanto, los inhibidores alostéricos de la proteasa-helicasa representan una nueva clase de terapéuticos con el potencial para: (i) la sensibilización de VHC a otros tratamientos; (ii) aliviar o reducir la incidencia de resistencia a la DAAs o tratamientos; (ii) revertir la resistencia a otros DAAs o tratamientos; (iv) potenciar la actividad de otros DAAs o tratamientos; y (v) el retraso o la prevención de la aparición de la resistencia a otros DAAs o tratamientos.

En consecuencia, en las Modalidades adicionales 3.1 a 3.11 expuestas más adelante, la invención proporciona:

3.1 Un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.222 en donde el compuesto tiene un valor IC_{50} de menos de 1 µM contra la HCV NS3 proteasa (por ejemplo cuando se determina de acuerdo con los ensayos descritos en el presente documento).

3.2 Un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.222 en donde el compuesto tiene un valor IC_{50} de menos de 0.1 µM contra la HCV NS3 proteasa (por ejemplo cuando se determina de acuerdo con los ensayos descritos en el presente documento).

3.2A Un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 teniendo actividad inhibitoria contra la NS3 helicasa.

3.2B Un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 en donde el compuesto tiene un valor IC_{50} de menos de 50 µM contra la HCV NS3 helicasa (por ejemplo cuando se determina de acuerdo con los ensayos descritos en el presente documento).

3.2C Un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 en donde el compuesto tiene un valor IC_{50} de menos de 10 µM contra la HCV NS3 helicasa (por ejemplo cuando se determina de acuerdo con los ensayos descritos en el presente documento).

3.2D Un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 en donde el compuesto tiene un valor IC

IC_{50} de menos de 5 µM contra HCV NS3 helicasa (por ejemplo cuando se determina de acurdo a los ensayos descritos en el presente documento).

3.2E Un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 en donde el compuesto tiene un valor IC_{50} de menos de 1 µM contra HCV NS3 helicasa (por ejemplo cuando se determina de acurdo al ensayo descrito en el presente documento).

3.2F Un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.329 en donde el compuesto tiene un valor IC_{50} de menos de 0.1 µM contra HCV NS3 helicasa (por ejemplo cuando se determina de acuerdo a los ensayos descritos en el presente documento).

3.3 Un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.222 para uso en la medicina o terapia.

3.4 Un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.222 para uso en la prevención o tratamiento de las infecciones del virus de la hepatitis C (por ejemplo como se define anteriormente).

3.5 Un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.222 para uso en el tratamiento de infecciones del virus de la hepatitis C (por ejemplo como se define anteriormente).

3.6 Un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.222 para uso en el tratamiento de infección del virus de la hepatitis C en un sujeto a quien se le haya diagnosticado como que tienen una infección del virus de la hepatitis C (por ejemplo como se define anteriormente).

3.7 El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.222 para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de infecciones del virus de hepatitis C (por ejemplo como se define anteriormente).

3.8 El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.222 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección del virus de la hepatitis C en un sujeto a quien se le ha diagnosticado como que tienen una infección del virus de la hepatitis C (por ejemplo como se define anteriormente).

3.9 El uso de un compuesto como se define en cualquier a de las Modalidades 1.1 a 1.222 para la fabricación de un me dicamento para el tratamiento de una infección del virus de l a hepatitis C en un sujeto quien se le ha diagnosticado como que tiene una infección del virus de la hepatitis C (por ejem plo como se define anteriormente).

3.10 Un método de prevención o o tratamiento una infecc ión del virus de la hepatitis C en un sujeto, el cual el méto do comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de a ntiviral de la hepatitis C de un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.222.

3.11 Un método de tratamiento de una infección del virus de l a hepatitis C en un sujeto, el cual el método comprende admin istrar a un sujeto una cantidad efectiva de antivirales de la hepatitis C de un compuesto como se define en una cualquiera de las Modalidades 1,1 a 1,222.

3.12 Un compuesto como se define en una cualquiera de las Mod alidades 1,1 a 1,222 para el uso como un inhibidor alostérico de la NS3 proteasa helicasa del VHC.

3.13 Un método para inhibir la NS3 proteasa helicasa VHC por

poner en contacto un compuesto como se define en una cualquiera de las Modalidades 1,1 a 1,222 con un sitio de unión alostérico en la NS3 proteasa helicasa.

3.14 Un compuesto como se define en una cualquiera de las Modalidades 1,1 a 1,222 que tiene un nivel de actividad terapéuticamente útil como un inhibidor alostérico de la NS3 proteasa helicasa para uso en el tratamiento de las infecciones virales de la hepatitis C.

3.15 El uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las Modalidades 1,1 a 1,222 que tiene un nivel de actividad terapéuticamente útil como un inhibidor alostérico de la NS3 proteasa helicasa para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones virales de la hepatitis C.

3.16 Un compuesto para uso, método o uso como se define en una cualquiera de las Modalidades 3.12 a 3.15 en donde el compuesto se une al sitio de unión alostérico descrito en *Jhoti et al., Jhoti et al. Nature Chemical* Biology, *2012, doi: 10.1038/nchembio.1081*.

3.17 Un compuesto como se define en una cualquiera de las Modalidades 1,1 a 1,222 para el uso en el tratamiento de un suje

to (por ejemplo, un mamífero tal como un humano) que sufre de una infección de la hepatitis C (VHC) por

(i) la sensibilización del VHC a otros tratamientos; y/o

(ii) aliviar o reducir la incidencia de resistencia de la VHC a DAAs o tratamientos; y/o

(iii) revertir la resistencia del VHC a otras DAAs o tratamientos; y/o

(iv) potenciar la actividad contra el VHC de otros DAAs o tratamientos; y/o

(v) retrasar o prevenir la aparición de la resistencia en el VHC a otras DAAs o tratamientos.

3.18 El uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las modalidades 1,1 a 1,222 para la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero tal como un humano) que sufre de una infección por la hepatitis C (VHC) por

(i) la sensibilización del VHC a otros tratamientos; y/o

(ii) aliviar o reducir la incidencia de resistencia de la VHC a DAAs o tratamientos; y/o

(iii) revertir la resistencia del VHC a otras DAAs o tratamientos; y/o

(iv) potenciar la actividad contra el VHC de otros DAAs o tra tamientos; y/o

(v) retrasar o prevenir la aparición de la resistencia en el VHC a otras DAAs o tratamientos.

3.19 Un método de tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un m amífero tal como un humano) que sufre de una infección de la hepatitis C (VHC) por:

(i) la sensibilización del VHC a otros tratamientos; y/o

(ii) aliviar o reducir la incidencia de la resistencia de la VHC a DAAs o tratamientos; y/o

(iii) revertir la resistencia del VHC a otras DAAs o tratamie ntos; y/o

(iv) potenciar la actividad contra el VHC de otros DAAs o tra tamientos; y/o

(v) retrasar o prevenir la aparición de la resistencia en el VHC a otras DAAs o tratamientos;

el cual el método comprende administrar a un sujeto una canti dad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se define en una cualquiera de las Modalidades 1,1 a 1,222.

3.19A Un compuesto para uso, el uso o método de acuerdo con c ualquiera de las Modalidades 3.6, 3.9, 3.10, 3.11 y 3.17 en d

onde el sujeto es una persona que ha sido coinfectada con VHC y otro virus como el VHB o VIH.

3.19B Un compuesto para uso, el uso o método de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 3.4 a 3.11 y 3.14 a 3.19 en donde la infección por el VHC está acompañada por una infección con otro virus tales como el VHB o VIH.

3.19C Un compuesto, compuesto para uso, el uso o método de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 3,1 a 3.19B en donde el VHC se selecciona de entre los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a.

3.19D Un compuesto, compuesto para uso, el uso o método de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 3,1 a 3.19B en donde el VHC se selecciona de entre los genotipos 1a, 1b, 3a, 5a y 6a.

3.19E Un compuesto, compuesto para uso, el uso o método de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 3,1 a 3.19B en donde el VHC se selecciona de entre los genotipos 1a, 1b y 3a.

Los "otros DAAs " mencionadas en las Modalidades 3.17 a 3.19 pueden ser cualquiera de los agentes terapéuticos numerados e

n la sección "Terapia de combinación" más adelante y en las M odalidades 3.20 y 3.21.

Posología

Los compuestos como se define en cualquiera de las modalidades 1,1 a 1,222 se administran generalmente a un suje to humano en necesidad de tal administración. El sujeto human o normalmente ha sido sometido a pruebas antes del tratamient o para determinar si una infección por el virus de la hepatit is C está presente. Los métodos de diagnóstico de la infecció n por el virus de la hepatitis C (por ejemplo, como se ha def inido anteriormente) pueden ser métodos estándar bien conocid os por la persona experta.

Los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad efectiva, es decir, una cantidad que es efectiva para lograr el efecto terapéutico deseado.

La cantidad de compuesto de la invención administra da al sujeto dependerá de la naturaleza de la infección viral y en las características del sujeto, tales como salud genera l, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. El experto en la materia será capaz de determinar dosificaciones

apropiadas dependiendo de estos y otros factores. Las dosis efectivas para los medicamentos antivirales de uso común son bien conocidos por la persona experta.

Por ejemplo, una dosis diaria del compuesto de fórmula (1) puede estar en el intervalo de 100 picogramos a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, más normalmente de 5 nanogramos a 25 miligramos por kilogramo de peso corporal, y más habitualmente de 10 nanogramos a 15 miligramos por kilogramo (por ejemplo, 10 nanogramos a 10 miligramos, y más normalmente 1 microgramo por kilogramo a 20 miligramos por kilogramo, por ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos por kilogramo) por kilogramo de peso corporal, aunque las dosis más altas o más bajas se pueden administrar cuando sea necesario. El compuesto de la fórmula (1) se puede administrar en una base diaria o sobre una base de repetición de cada 2, ó 3, ó 4, ó 5, ó 6, ó 7, ó10, ó 14, ó 21, ó 28 días por ejemplo.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral en un rango de dosis, por ejemplo 1 a 1500 mg (0.6 a 938 mg/m^2), o de 2 a 800 mg (1.25 a 500mg/m^2), o 5 a 500 mg (3.1 a 312 mg/m^2), o 2 a 200 mg (1.25 a 125 mg/m^2) o 10 a 1000 mg (6.25 a 625 mg/m^2), ejemplos particulares de dosis, que incluyen 10 mg (6.25 mg/m^2), 20 mg (12.5 mg/m^2), 50 mg (31

.3 mg/m^2), 80 mg (50 mg/m^2), 100 mg (62.5 mg/m^2), 200 mg (125 mg/m^2), 300 mg (187.5 mg/m^2), 400 mg (250 mg/m^2), 500 mg (312.5 mg/m^2), 600 mg (375 mg/m^2), 700 mg (437.5 mg/m^2), 800 mg (500 mg/m^2), 900 mg (562.5mg/m^2) y 1000 mg (625 mg/m^2). El compuesto se puede administrar una vez o más de una vez cada día. El compuesto se administra normalmente de forma continua (es decir, tomada todos los días sin interrupción durante la duración del régimen de tratamiento).

En ciertas circunstancias, por ejemplo, cuando se utiliza en combinación con un fármaco anticancerígeno para el tratamiento del carcinoma hepatocelular, el compuesto se puede administrar de forma continua o intermitentemente (es decir, tomada de forma continua durante un período determinado tal como una semana, luego se suspende durante un período tal como una semana y luego tomado de forma continua durante otro período tal como una semana y así sucesivamente a lo largo de la duración del régimen del tratamiento). Más generalmente, el compuesto de fórmula (0) se administra de forma continua.

En última instancia, sin embargo, la cantidad de compuesto administrado y la longitud del régimen del tratamiento será a discreción de un médico supervisor.

Terapia de combinación

Los compuestos de las Modalidades 1.1 a 1.222 puede n ser utilizados solos o en combinación con otros agentes ter apéuticos.

Por consiguiente, en otra Modalidad (Modalidad 3.20), la invención proporciona una combinación de un compuesto c omo se define en cualquiera de las Modalidades 1,1 a 1,222 co n al menos un (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, o más preferiblement e 1, 2 ó 3, y más preferiblemente de 2 a 3) otros agentes ter apéuticos seleccionados de entre (a) los interferones; (b) la ribavirina y análogos de los mismos; (c) otros inhibidores d e la NS3 VHC proteasa; (d) inhibidores de la alfa-glucosidasa 1; (e) hepatoprotectores; (f) inhibidores de nucleósido o de nucleótido de NS5B VHC polimerasa; (g) inhibidores no nucleó sidos de la NS5B VHC polimerasa; (h) inhibidores de NS5A VHC; (i) TLR- 7 agonistas; (j) inhibidores de ciclofilina; (k) in hibidores de VHC IRES; (l) potenciadores farmacocinéticos; (m) inmunoglobulinas; (n) inmunomoduladores; (o) agentes antiin flamatorios; (p) los antibióticos; (q) inhibidores de la NS3 VHC helicasa; (r) NS4a VHC antagonistas; (s) NS4b VHC inhibid ores de la unión; (t) p7 VHC inhibidores; (u) VHC inhibidores del núcleo; y (v) inhibidores de la entrada del VHC; (w) dia

cilglicerol aciltransferasa tipo 1 inhibidores (DGAT-1).

Dentro de la Modalidad 3.20, los ejemplos de otros agentes terapéuticos son las siguientes :

Los ejemplos de interferones que son pegilados rIFN-alfa 2b (PEG-Intron), pegilado rlFN-alfa 2a (Pegasys),rlFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), el interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalin), interferón alfacon-1 (infergen), interferón alfa-nl (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón alfa 5 (Digna), inyectable HDV-interferón, omega interferón (Intarcia), interferón-beta (Avonex, DL- 8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), Zalbin (Albuferon, albinterferon alfa-2b), IFN alfa- 2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, glicosilada interferón alfa- 2b (AVI-005), PEG-[iota] nfergen, interferón pegilado lambda-1 (PEGilada IL-29) y belerofon.

Los ejemplos de ribavirina y sus análogos incluyen ribavirina *per se* (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Viramidine).

Los ejemplos de inhibidores de la proteasa NS3 VHC son boceprevir (SCH- 503034), telaprevir (VX-950), TMC- 435, BI- 201335, Vaniprevir (MK- 7009), VX-500, VX-985, VX-813, BM

S- 650032, GS-9451, GS-9256, MK- 5172, ACH-1625, ACH- 2684, P HX- 1766, Danoprevir (ITMN-191/R7227), IDX-320, ABT-450, AVL-181, TG2349, AVL-192.

Los ejemplos de inhibidores de la alfa-glucosidasa 1 celgosivir (MX- 3253) y Miglitol, UT- 231 B.

Los ejemplos de hepatoprotectores son IDN-6556, ME 3738, LB-8 4451, silibilin, MitoQ.

Los ejemplos de inhibidores nucleósidos o nucleótid os de polimerasa HCV NS5B R7128 son (RO5024048), IDX-184, BCX - 4678, PSI- 7977, PSI- 938, TMC649128, INX-189, BMS- 791325, 353661 PSI, ALS2200, ALS2158, GS6620.

Los ejemplos de inhibidores no nucleósidos de la po limerasa NS5B VHC Filibuvir (PF-868 554), VX-759, VX-222, BI2 07127, Tegobuvir (GS-9190), IDX-375, Setrobuvir (ANA-598, VCH -916, MK-3281, VBY-708, A848837, ABT-333, A- 48547, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, ABT 072, GS9669, TMC647055.

Los ejemplos de inhibidores de VHC NS5A Daclastavir (BMS790052), BMS- 824393, AZD-7295, AZD-2836 (A-831), EDP-23 9, PPI-461, PPI-1301, PPI668, ACH 2928, ACH3102, GS5885, GSK2 336805, IDX719.

Los ejemplos de TLR- 7 agonistas son ANA- 975, ANA-773 y SM- 360320.

Los ejemplos de inhibidores de ciclofilina son Alisporivir (DEBIO-025), SCY-635 y NIM811.

Un ejemplo de un inhibidor de VHC IRES es MCI-067.

Un ejemplo de un antagonista de VHC NS4a es ACH-1095.

Un ejemplo de un inhibidor de la unión de VHC NS4b es clemizol (Eiger).

Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos son BAS- 100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629 y roxitromicina.

Los ejemplos de inmunoestimulantes incluyen Zadaxin (SciClone).

Los ejemplos de inhibidores de la entrada del VHC son Pro-206, ITX- 5061, SP-30.

Un ejemplo de un inhibidor p7 de HCV es BIT-225.

Un ejemplo de un inhibidor de la DGAT-1 es LCQ908.

Los ejemplos de otros fármacos utilizados para el tratamiento del VHC y el cual pueden estar combinados con los compuestos de las Modalidades 1.0, 1.00 y 1.1 a 1.127 incluyen la nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG- 10101), KRN- 7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC- 18, VGX- 410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, MDX-1106 (ONO- 4538), Oglufanide y VX- 497 (merimepodib), SCV- 07, Lenocta, CTS- 1027, JKB-122, CF- 102, PYN17, PYN18, IMMU-105, CYT-107, GSK-2.336.805, GSK-2485852.

En una Modalidad adicional (Modalidad 3.21), la invención proporciona una combinación de un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.222 con al menos (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, o más preferiblemente 1, 2 ó 3, y más preferiblemente de 2 a 3) otros agentes terapéuticos seleccionados de (a) interferones; (b) la ribavirina y análogos de los mismos; (c) otros inhibidores de la proteasa NS3 VHC; (d inhibidores de la alfa-glucosidasa 1; (e) hepatoprotectores; (f) inhibidores de nucleósido o de nucleótido de polimera

sa NS5B VHC; (g) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B VHC; (h) inhibidores de NS5A VHC; (i) TLR-7 o TLR-9 agonistas; (j) inhibidores de ciclofilina; (k) inhibidores de IRES VHC; (l) potenciadores farmacocinéticos; (m) inmunoglobulinas; (n) inmunomoduladores; (o) agentes antiinflamatorios; (p) antibióticos; (q) inhibidores de la helicasa NS3 VHC; (R) antagonistas de NS4a VHC; (s) inhibidores de la unión de HCV NS 4b; (t) inhibidores de p7 HCV; (u) inhibidores del núcleo del VHC; y (v) inhibidores de la entrada del VHC; (w) inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa tipo 1 (DGAT-1); adyuvantes de la vacuna de agonista (x) TLR-3; (y) inhibidores del ensamblaje viral; (z) inhibidores de VIH; (aa) inhibidores de la proteasa de serina virales; (ab) inhibidores de la polimerasa viral; (ac) inhibidores de la helicasa viral; (ad) agentes inmunomoduladores; (ae) antioxidantes; (af) agentes antibacterianos; (ag) vacunas terapéuticas; (ah) agentes hepatoprotectores; (ai) agentes antisentido; y (aj) inhibidores del sitio de entrada del ribosoma interno.

Dentro de la Modalidad 3.21, ejemplos de otros agentes terapéuticos son como a continuación

Los ejemplos de los interferones son 2b rIFN –alfa pegilado (PEG-Intron, Redipen, Sylatron, C- Pegferon, Cylatro

n, SCH- 054031, PEG-IFN- alfa2b, peginterferon alfa-2b, Virtr on, SCH- 54031, PegIntron),2a rIFN-alfa pegilado (Pegasys), 2 b rlFN-alfa (Intron A, IFN-alfa 2b, YM-14090, DepoInterferon alfa, Alfratronol; Viraferon, Sch-30500), BIP-48 (peginterfer on alfa 2b 48kDa), rIFN-alfa 2a (Roferon-A, Canferon A, Alpha feron, interferon alfa-2a, Ro- 22-8181, Roceron-A), interfero n alfa (Omniferon, Alfanative, Multiferon), YPEG-IFN- alfa2a (Y-peginterferon alfa-2a) alfacón interferón-1 (infergen, Adv aferon, Inferax), interferón alfa- nl (Wellferon, Sumiferon, Sumiferon MP), interferón alfa 2b (Hanferon, SC Interferon-al fa, HL-143), peg Inerferon alfa 2b (P-1101), InferoXen, inter feron alfa-n3 (Alferon Naturaferon, Alferon LDO, leucocitos h umanos interferón alfa, Alferon N Gel, Cellferon, Altemol, Al feron N Injection), interferón alfa 5 (NAHE-001), HDV- interf erón inyectable, interferón omega (Intarcia), interferón-beta (Avonex, DL-8234, rHuIFN-beta, interferón de fibroblastos, I FN-beta, DL-8234, R-Frone, Feron, Frone), beta PEG-interferón (PEGilado interferón beta, TRK-560) interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510),), Interferón beta-1a (Rebif, IFN-beta1a, IFN-B-1a) interferón gamma-1b (Actimmune, Imukin 1, Imukin, D asKloster-1001-01, DasKloster-1001), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron, CR2b), DA-3021, glicosilada interferón alfa-2b (AV I-005), nfergen PEG-[iota], interferón PEGilado lambda-1 (PEG ilada IL-29, BMS- 914143, PEG-rIL- 29, PEG-interleucina-29),

belerofon, LAPS-IFN alfa (HM-10660A), Alfaferone (pastillas de interferón alfa, BALL-1 IFN-alfa, alfa interferón limfoblastoide humano natural, Veldona, OPC-18), BBT- 012, y peginterferón alfa-2b/ribavirina (Pegetron).

Los ejemplos de ribavirina y sus análogos incluyen ribavirina *per se* (Rebetol, Copegus, C- Virin; Ravanex, Virazide, Virazole, Ribacine, Cotronak, Viramid) y taribavirin (KD-024, AVS-206, hidrocloruro Taribavirin, hidrocloruro Viramidine, ICN-3142, clorhidrato Ribamidine, AVS- 000206, Viramidine).

Los ejemplos de inhibidores de la proteasa NS3 VHC son boceprevir (SCH- 503034, Victrelis), telaprevir (VX-950, Incivek, incivo), Simeprevir (TMC-435), Faldaprevir (BI-201335), Vaniprevir (MK-7009), el VX-985, VX-813, VBY-376, Asunaprevir (BMS- 650032), GS-9451, GS-9256 (GS-337152), MK- 5172, Sovaprevir (ACH- 1625), Neceprevir (ACH- 2684), PHX-1766, Danoprevir (ITMN-191/R7227), ABT-450, AVL-181, TG2349, AVL-192, Ossirene (PRX-0002/AS101, PRX-0001/AS101, IVX- Q-101, CERA-120337, AS-101), BL-8030.

Los ejemplos de inhibidores de la alfa-glucosidasa 1 celgosivir (VIR- 222, MBI-3253, Bucast, MDL-28574, Bu-cast,

MX-3253), Brazaves (Zavesca, NB- DNJ, Vevesca, N-Bu-DNJ, N-butil-desoxinojirimicina, Miglustat, OGT-918, SC-48334), Miglitol (Diastabol, Glyset, Plumarol, Seibule).

Ejemplos de hepatoprotectores son Emricasan (IDN-6556, PF-03491390, PF-3491390), Nivocasan (LB- 84451), silibilin (Siliphos, Silibina-Fitosoma, Silipide, complejo Silibina fosfatidilcolina, BId-1016), MitoQ (Mitoubiquinona mesilato, Mitoquinona mesilato), Molixan (BAM-205, NOV-205), Silimarina (Legalon).

Los ejemplos de inhibidores nucleósidos o nucleótidos de polimerasa HCV NS5B son Mericitabine (R7128, RO5024048, MCB, R- 4048, RG-7128, RO- 5024048), IDX-184, IDX-19368, IDX-19370, BCX- 5191 BCX- 4678, Sofosbuvir (PSI-7977, GS7977), PSI 353 661 (PSI- 661), ALS2200, ALS2158, GS6620, T-1106).

Los ejemplos de inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B VHC Filibuvir (PF-868 554), VX-759, Lomibuvir (VX-222, VCH-222), BI207127, Tegobuvir (GS-9190, GS-333126), IDX-375, PPI-383, VLS-732, Setrobuvir (ANA- 598, RG- 7790), VCH-916, MK-3281, A848837, ABT-333, A-48547, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, GSK-2.485.852, ABT 072, GS9669, TMC647055, BMS-791325, PPI-383.

Ejemplos de inhibidores de VHC NS5A Daclastavir (BMS790052), BMS-824393, AZD-7295, AZD-2836 (A-831), EDP-239, PPI-461, PPI-1301, PPI-668, ABT-267, ACH 2928, ACH3102, GS5885, GSK2336805, IDX719.

Ejemplos de TLR- 7 o TLR- 9 agonistas son ANA- 773 (RG- 7795), GS-9620, Resiquimod (R-848, VML-600, S-28463), SD-101, ProMune (PF- 03512676, CpG B ODN, sodio Agatolimod, VaxImmune, CpG ODN 2006, CpG- 2006, PF- 3512676, CpG-7909), MCT-465.

Los ejemplos de inhibidores de ciclofilina son Alisporivir (DEBIO-025, UNIL-025, DEB-025), SCY-635, BC556 y NIM811.

Un ejemplo de un inhibidor de VHC IRES es MCI-067.

Un ejemplo de un antagonista de VHC NS4a es ACH-1095 (ACH-0.141.095, GS-9525)

Un ejemplo de un inhibidor de la unión de VHC NS4b es clemizol (Reactrol, Klemidox, Histacuran, Allercur, hidrocloruro de clemizol, Eiger).

Los ejemplos de potenciadores farmacocinéticos son

Paradisin C (BAS- 100), SPI-452, PF-4194477, GS9350 (Gilead) y ritonavir.

Ejemplos de inmunoestimulantes incluyen Zadaxin (timalfasina, timosina alfa 1, TA- 1), y SM-360320.

Los ejemplos de inhibidores de la entrada del VHC son ITX- 5061, ITX- 4520, SP- 30, HCV1 MAbM (BL- HCV1), E1E2-VLP y el VHC E1E2/MF59C.1 (E1E2/MF59C.1, HCV E1E2MF59)

Un ejemplo de un inhibidor p7 VHC es TIB-225.

Un ejemplo de un inhibidor de la DGAT-1 es Pradigastat (LCQ-908A, LCQ908)

Un ejemplo de un agonista TLR-3 es Ampligen (Rintatolimod; Atvogen)

Ejemplos de otros fármacos utilizados para el tratamiento del VHC y que se pueden combinar con los compuestos de las Modalidades 1.1 a 1.222 incluyen la nitazoxanida (PH- 5776, Heliton, Cryptaz, Colufase, Daxon, Alinea, NTZ), PYN-17 (altirex), KPE02003002, KRN-7000, civacir, GI-5005, PTX-111, ITX2865, TT-033i (OBP-701, TT-033), ANA 971, NOV-205, EHC- 18,

VGX- 410C, EMZ-702,, Tarvacin (Bavituximab, Ch3G4), Nivoluma b (BMS-936558, MDX- 1106, ONO-4538), Oglufanide y VX-497 (mer imepodib), Golotide (Golotimod, SCV- 07), Lenocta, CTS- 1027, JKB-122, CF- 102 (Cl-IB-MECA), PYN18, IMMU-105, CYT-107,EPB- 415, EPB- 500, EPB- 200, BL-8020, UT- 231 B, Nivocasan (GS94 50), MK-8742, MK-2748, RO- 5466731, RO- 5428029, BMS- 929075, CH- 6808755, JNJ-47910382, VL-01, Vacc- VHC, HS-HIV/SIV, TT- 034 (PF- 05095808), PHN- 121, HCV-003 (AdCh3NSmut/MVA-NSmut), MK-6325, MG-1105, RO-5303253, SB- 9200, PerCvax (Ad6NSmut/Ad Ch3NSmut), TerCvax (AdCh3NSmut/Ad6NSmut), IPH-1201, REP-2055 (REP- 9AC), V-5 Immunitor,), Miravirsen (LNA-anti-mRNA-122, S PC-3649, LNA- antimiR-122), HepTide, PF-4136309 (INCB-8761), Pidilizumab (CT-011), (-)-Epicatequina galato (ECG, (-)-Epica tequina-3-galato), CYT-107 (CYT-99- 007, rhIL-7, interleucina -7 recombinante), ChronVac-C, KPE-00001133, TG-4040 (MVA-HCV) , Nurelin (ADS- 5102, ADA; ADS- 5101, EXP-105-1, hidrocloruro de Adamantamina, Lysovir, Mantadix, Hofcomant, Cerebramed, h idrocloruro de amantadina, NSC-83653, Symmetrel), Teavigo (Su nphenon, epigalocatequina- 3-galato, (-)-galato de epigalocat equina, (-)-EGCG, galato de epigalocatequina), Prevascar (Ilo decakin, interleucina-10, IL-10, Tenovil, SCH-52000, rIL-10, rhIL-10), Oxocebron (Ryoxon, WF10, Ancloximex, Oxilium, Oxofe rin, Oxoviron, Immunokine, Animexan, Oxomexan, Oxovasin, Oxov ir, Macrokine, TCDO, WF-10), Thymogen (IM- 862, Oglufanida di

sódico, Glufanida, Timogen), Civacir (globulina inmune a la hepatitis C (humano), Nabi-Civacir), Fosfostima (IPH-1101, sal de sodio BrHPP, bromohidrina pirofosfato), TransVax (TM) (IC-41, vacuna péptida IC41, vacuna de la hepatitis C).

En una modalidad preferida (Modalidad 3.21A), la invención proporciona una combinación de un compuesto como se define en una cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.222 con otro agente terapéutico seleccionado del telaprevir y boceprevir y combinaciones de los mismos, opcionalmente con un terapéutico adicional (por ejemplo, antivirales) agente tal como interferón y/o ribavirina.

Las combinaciones con agentes anticancerígenos

Una de las consecuencias de la infección por el virus de la hepatitis C puede ser el desarrollo posterior del carcinoma hepatocelular. Las combinaciones de los compuestos de la invención con fármacos anticancerígenos se pueden usar para tratar el carcinoma hepatocelular y, en particular, el hepatocarcinoma de etapa temprana.

En consecuencia, en otras modalidades, la invención proporciona :

3.22 Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.222 y un fármaco anticancerígeno, y más particularmente un fármaco anticancerígeno efectivo en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

3.23 Una combinación de acuerdo con la Modalidad 3.22 para el uso en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

3.24 El uso de una combinación de acuerdo con la Modalidad 3.23 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

3.25 Un método de tratamiento del carcinoma hepatocelular en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación como se define en la Modalidad 3.22.

3.26 Una combinación, compuesto para uso, el uso o método de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 3.22 a 3.25 en donde el fármaco contra el cáncer es cualquiera o más (por ejemplo 1, 2 ó 3) seleccionado de 131I-metuximab, AEG-35156, alloCIK, ALN-VSP, la vacuna contra el cáncer de la alfa-f

etoproteína, mesilato apatinib, ARENEGYR (NGR-TNF, NGR-hTNF), Avastin, axitinib, AZD-1480, baclofeno, bavituximab, (Tarvacin), BCT-100 (PEG-BCT- 100), belinostat, bevacizumab, alaninato Brivanib, cabozantinib (cabozantinib S-malato, BMS- 907351, XL-184), camptotecina, capecitabina, paclitaxel (por ejemplo nanopartículas de paclitaxel complejado lípido catiónico), CF- 102 (Cl-IB- MECA), cisplatino, cixutumumab, CMS- 024, CreaVax-HCC, CryoStim, CT-011, curaxin, darinaparsin (Zinapar), dasatinib, lactato dovitinib, doxorrubicina, DW- 166HC, ENZ-2968 (EZN-2968, SPC-2968), everolimus, EZN-2968 (ENZ-2968; SPC-2968), ficlatuzumab, flavopiridol, foretinib, fotemustina, ganetespib, GC- 33 (RG- 7686), tartrato golvatinib, GPC3 (144-152)/IFA, GPC3 (298-306)/IFA, GWN (ONO-7268MX1), HAP- 302 (TH-302), hepacid (Melanocid, pegilado arginina deiminasa 20000), Immuncell-LC, ImmuCyst, kanglaite, KD- 018, KD- 025, lansoprazol, la lenalidomida, mesilato lenvatinib, linifanib, LY- 2157299, mapatumumab, MB- 07133 (MB-7133), MEDI-573, melfalán, mepacrina (quinacrina), miriplatin, mitomicina, mitoxantrona, MK- 2206 (NSC- 749607), MS-20, muparfostat, nemorubicina, nimotuzumab, nintedanib, oncolítico HSV, OPB- 31121, orantinib, oxiplatin, pidilizumab, pasireotida, PD-0332991, peretinoina, pexastimogene devacirepvec, Poli-ICLC (Hiltonol), provecta (Xantryl, Rosa Bengala disódica), ramucirumab, Recentin (AZD-2171), refametinib, regorafenib, resminostat, rF-CEA-TRICOM/

rV-CEA-TRICOM; CEA- TRICOM, Rosa Bengala de Sodio, SB-31 (SB Inyección, desoxipodofilotoxina), selumetinib (sulfato selumetinib), sirolimus (Rapamune), sorafenib, tamibarotene, Tarceva, Talaporfin, TB- 403 (anti-PIGF), temsirolimus, la talidomida, timalfasina, tigatuzumab, tivantinib, TKM- 080301 (Plk1-SNALP; TKM- PLK1), TLC-388, TRC-105, trebananib, tremelimumab, TS- 1 (combinación de tegafur, gimeracilo y oteracilo), tyroserleutide (L-Tyrosyl-L- seril-L-leucina), tyroservaltide (Tyroservatide), vargatef, VELCADE, hidrocloruro de veliparib, YN- 968D1, zinostatina y zybrestat (combretastatina A-4).

Formulaciones farmacéuticas

Si bien es posible que el compuesto activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo formulación).

Por consiguiente, en otra Modalidad (Modalidad 4.1) de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (1) como se define en una cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.222, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El excipiente farmacéuticamente aceptable se puede

seleccionar a partir de, por ejemplo, vehículos (por ejemplo, vehículos sólidos, líquidos o semisólidos), adyuvantes, diluyentes, rellenos o agentes de carga, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes de control de liberación, agentes de unión, desintegrantes, agentes lubricantes, conservantes, antioxidantes, agentes de tamponamiento, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes aromatizantes, edulcorantes, agentes de enmascaramiento sabor, estabilizadores o cualquier otros excipientes usados convencionalmente en composiciones farmacéuticas. Ejemplos de excipientes para diversos tipos de composiciones farmacéuticas se exponen con más detalle a continuación.

El término " farmacéuticamente aceptable " como se usa en el presente documento se refiere a compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo un sujeto humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcional con un índice razonable beneficio/riesgo. Cada excipiente también debe ser "aceptable " en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula (1) se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas, véase, por ejemplo, *Remington´s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EE.UU.*.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, intrabronquial, sublingual, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal, o la administración transdérmica. Cuando las composiciones están destinadas para la administración parenteral, se pueden formular para, intramuscular, intraperitoneal, la administración subcutánea o intravenosa para la entrega directa en un órgano o tejido objetivo mediante una inyección, infusión u otro medio de entrega. La entrega puede ser por inyección en bolo, infusión a corto plazo o una infusión a más largo plazo y puede ser a través de la administración pasiva o a través de la utilización de una bomba de infusión adecuada o el controlador de la jeringa.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, codisolventes, agentes de superficie activa, mezclas de disolventes orgánicos, agentes de co

mplejación ciclodextrina, agentes emulsionantes (para formar y estabilizar formulaciones de emulsión), componentes de liposomas para formar liposomas, polímeros gelificables para formar geles poliméricos, protectores de la liofilización y combinaciones de agentes para, entre otras cosas, estabilizar el ingrediente activo en una forma soluble y presentando la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral también pueden tomar la forma de suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes (*R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230*).

Las formulaciones pueden presentarse en dosis unitarias o recipientes de múltiples dosis, por ejemplo ampollas selladas, viales y jeringas precargadas, y se pueden almacenar en una condición seca congelada (liofilizado) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso.

La formulación farmacéutica puede prepararse por liofilización de un compuesto de fórmula (1), o subgrupos de los mismos. La liofilización se refiere al procedimiento de una

composición congelada. La liofilización y la congelación, por lo tanto se utilizan en el presente documento como sinónimos.

Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral pueden comprender también soluciones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones así como polvos estériles para reconstitución en soluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de usarse. Los ejemplos de vehículos adduados acuosos y no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboximetil-elulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de girasol, aceite de cártamo y aceite de maíz), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de materiales espesantes tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensoactiv

os.

Las composiciones de la presente invención también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes para ajustar la tonicidad tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En una Modalidad preferida de la invención, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración intravenosa, por ejemplo por inyección o infusión. Para la administración intravenosa, la solución se puede dosificar como es, o puede ser inyectado en una bolsa de infusión (que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como 0.9% de solución salina o dextrosa al 5%), antes de la administración.

En otra Modalidad preferida, la composición farmacéutica está en una forma adecuada para la administración subcutánea (s.c.).

Las formas de dosificación farmacéutica adecuada para la administración oral incluyen tabletas (recubiertas o no recubiertas), cápsulas (cubierta dura o blanda), comprimidos, píldoras, pastillas, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, tabletas sublinguales, obleas o parches tales como parches bucales.

Por lo tanto, composiciones de tabletas pueden contener una dosis unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tal como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o derivado del mismo, tal como celulosa microcristalina (MCC), metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y almidones tales como almidón de maíz. Las tabletas también pueden contener ingredientes estándar tales como agentes de unión y granulación tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo polímeros reticulados hinchables tales como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por eje

mplo estearatos), conservantes (por ejemplo parabenos), antio xidantes (por ejemplo BHT), agentes tamponantes (por ejemplo tampones de fosfato o citrato), y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Dichos excipientes son bien conocidos y no necesitan ser discutidos en detalle aquí.

Las tabletas pueden ser diseñadas para liberar el f ármaco, ya sea al entrar en contacto con los fluidos del estó mago (tabletas de liberación inmediata) o para liberar de una manera controlada (comprimidos de liberación controlada) dur ante un período prolongado de tiempo o con una región específ ica del tracto gastrointestinal.

Las formulaciones en cápsulas pueden ser de la vari edad de gelatina dura o de gelatina blanda y pueden contener el componente activo en forma de sólido, semisólido, o líquid o. Las cápsulas de gelatina se pueden formar a partir de gela tina animal o sintética o sus equivalentes derivados de plant as de los mismos.

Las formas sólidas de dosificación (por ejemplo,tab letas, cápsulas, etc) pueden ser recubiertas o no recubiertas . Los recubrimientos pueden actuar ya sea como una película p rotectora (por ejemplo, un polímero, cera o barniz) o como un

mecanismo para controlar la liberación del fármaco o para fines estéticos o de identificación. El recubrimiento (por ejemplo, un polímero de tipo Eudragit ™) se puede diseñar para liberar el componente activo en un lugar deseado dentro del tracto gastrointestinal. Por lo tanto, el revestimiento se puede seleccionar con el fin de degradar bajo ciertas condiciones de pH dentro del tracto gastrointestinal, de ese modo liberar selectivamente el compuesto en el estómago o en el íleon, duodeno, yeyuno o colon.

En lugar de, o además de, un recubrimiento, el medicamento se puede presentar en una matriz sólida que comprende un agente de control de la liberación, por ejemplo un agente retardante de la liberación que puede ser adaptado para liberar el compuesto de una manera controlada en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el fármaco se puede presentar en un recubrimiento de polímero por ejemplo, un recubrimiento de polímero de polimetacrilato, que puede ser adaptado para liberar selectivamente el compuesto bajo condiciones de variación de la acidez o alcalinidad en el tracto gastrointestinal. Alternativamente, el material de la matriz o el recubrimiento que retarda la liberación pueden tomar la forma de un polímero erosionable (por ejemplo un polímero anhídrido maleico) que sustancialmente se erosiona continuamente a medida que la

forma de dosificación pasa a través del tracto gastrointestinal. En otra alternativa, el recubrimiento puede ser diseñado para desintegrarse bajo la acción microbiana en el intestino Como una alternativa adicional, el compuesto activo se puede formular en un sistema de suministro que proporciona un control osmótico de la liberación del compuesto. La liberación osmótica y otras de liberación retardada o las formulaciones de liberación sostenida (por ejemplo, formulaciones a base de resinas de intercambio iónico) se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

El compuesto de fórmula (1) se puede formular con un vehículo y se administra en forma de nanopartículas, el área de superficie incrementada de las nanopartículas que asisten a su absorción. Además, las nanopartículas ofrecen la posibilidad de la penetración directa en la célula. Los sistemas de administración de fármacos de nanopartículas se describen en *"Nanoparticle Technology for Drug Delivery"*, editado por Ram Gupta B y Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, publicado el 13 de marzo 2006. Las nanopartículas para la administración de fármacos también se describen en J. Control. Suelte, 2003, 91 (1-2), 167-172, y en Sinha et al., Mol. Cancer Ther. 1 de agosto (2006) 5, 1909.

Las composiciones farmacéuticas comprenden normalmente de aproximadamente 1% (w/w) a aproximadamente 95%, preferiblemente de% (w/w) de ingrediente activo y de 99% (w/w) a 5% (w/w) de un excipiente farmacéuticamente aceptable o la combinación de excipientes. Preferiblemente, las composiciones comprenden de aproximadamente 20% (w/w) a aproximadamente 90%,% (w/w) de ingrediente activo y de 80% (w/w) a 10% de un excipiente farmacéuticamente o la combinación de excipientes. Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1% a aproximadamente 95%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, jeringas precargadas, grageas, tabletas o cápsulas.

El excipiente farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar de acuerdo a la forma física deseada de la formulación y puede, por ejemplo, ser selecciona de entre diluyentes (por ejemplo, diluyentes sólidos tales como llenadores o agentes de carga, y diluyentes líquidos tales como solventes y cosolventes), desintegrantes, agentes tamponantes, lubricantes, adyuvantes de flujo, agentes controladores de la liberación (por ejemplo retardante de liberación o polímeros retardant

es o ceras), agentes, agentes de granulación, pigmentos, plas tificantes, antioxidantes, conservantes, agentes aromatizante s, agentes enmascarantes de sabor, agentes de ajuste de tonic idad y agentes de recubrimiento.

El experto en la materia tienen la experiencia para seleccionar las cantidades apropiadas de ingredientes para s u uso en las formulaciones. Por ejemplo, las tabletas y cápsu las contienen normalmente 0-20% desintegrantes, lubricantes, 0-5%, adyuvantes de flujo 0-5% y/o 0-99% (w/w) llenadores/o a gentes de carga (dependiendo de la dosis del fármaco). Tambié n pueden contener 0-10% (w/w) aglutinantes poliméricos, 0-5% (w/w) antioxidantes, 0-5% (w/w) pigmentos. Las tabletas de li beración lenta podrían además contener 0-99% (w/w) de control de liberación (por ejemplo, retrasante) polímeros (dependien do de la dosis). Los revestimientos de película de la tableta o cápsula típicamente contienen 0-10% (w/w) polímeros 0-3% (w/w), pigmentos y/o 0-2% (w/w) plastificantes.

Las formulaciones parenterales contienen normalment e 0-20% (w/w) tampones, 0-50% (w/w), codisolventes y/o 0-99% (w/w) agua para inyección (WFI) (dependiendo de la dosis y si se seca por congelación). Las formulaciones para depósitos i ntramusculares pueden contener también 0-99% (w/w) aceites.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden obtenerse combinando el ingrediente activo con vehículos sólidos, si se desea granular una mezcla resultante, y procesando la mezcla, si se desea o es necesario, después de la adición de excipientes apropiados, en tabletas, núcleos de pastillas o cápsulas. También es posible para ellos ser incorporados en un polímero o matriz cerosa que permiten que los ingredientes activos se difundan o sean liberados en cantidades medidas.

Los compuestos de la invención también se pueden formular en forma de dispersiones sólidas. Las dispersiones sólidas son fases dispersas extremadamente finas homogéneas de dos o más sólidos. Las soluciones sólidas (sistemas molecularmente dispersos), un tipo de dispersión sólida, son bien conocidos para su uso en la tecnología farmacéutica (véase (*Chiou y Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971*)) y son útiles en el aumento de índices de disolución y el aumento de la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua.

Esta invención también proporciona formas de dosificación sólidas que comprenden la solución sólida se ha descrito anteriormente. Formas de dosificación sólidas incluyen com

primidos, cápsulas, tabletas masticables y tabletas dispersables o efervescentes. Excipientes conocidos pueden mezclarse con la solución sólida para proporcionar la forma de dosificación deseada. Por ejemplo, una cápsula puede contener la solución sólida mezclada con (a) un desintegrante y un lubricante, o (b) un desintegrante, un lubricante y un tensoactivo. Además una cápsula puede contener un agente de carga, tal como lactosa o celulosa microcristalina. Un comprimido puede contener la solución sólida mezclada con al menos un desintegrante, un lubricante, un agente tensoactivo, un agente de carga y un agente de deslizamiento. Un comprimido masticable puede contener la solución sólida mezclada con un agente de carga, un lubricante, y si se desea un agente edulcorante adicional (tales como un edulcorante artificial), y sabores adecuados. Las soluciones sólidas también pueden formarse por pulverización de soluciones de fármaco y un polímero adecuado sobre la superficie de los portadores inertes tales como perlas de azúcar (‘*non-pareils*’). Estas perlas posteriormente se pueden llenar en cápsulas o comprimidos en tabletas.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar a un paciente en "paquetes" de pacientes que contienen el transcurso completo de tratamiento en un solo paquete, generalmente un envase blister. Los paquetes del paciente tienen una

ventaja sobre las prescripciones tradicionales, en donde un f armacéutico divide el suministro de un producto farmacéutico a partir de un suministro a granel de un paciente, en donde e l paciente siempre tiene acceso al prospecto contenido en el envase para el paciente, normalmente ausente en las recetas d e los pacientes. La inclusión de un prospecto que se ha demos trado para mejorar el cumplimiento del paciente con las instr ucciones del médico.

Las composiciones para uso tópico y la administraci ón nasal incluyen ungüentos, cremas, aerosoles, parches, gele s, gotas líquidas e inserciones (por ejemplo inserciones intr aoculares). Tales composiciones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos.

Ejemplos de formulaciones para la administración re ctal o intravaginal incluyen pesarios y supositorios que pued en ser, por ejemplo, formados a partir de un material de from a moldeable o ceroso que contiene el compuesto activo. Las so luciones del compuesto activo también se pueden usar para la administración rectal.

Las composiciones para administración por inhalació n pueden tomar la forma de composiciones de polvo inhalables

o aerosoles líquidos o en polvo, y pueden ser administrados e n forma estándar el uso de dispositivos inhaladores de polvo o dispositivos dispensadores aerosol. Tales dispositivos son bien conocidos. Para la administración por inhalación, las fo rmulaciones en polvo comprenden normalmente el compuesto acti vo junto con un diluyente en polvo sólido inerte tal como lac tosa.

Los compuestos de la fórmula (1) generalmente se pr esentan en forma de dosificación unitaria y, como tales, cont endrán normalmente compuesto suficiente para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formul ación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos de ingrediente activo, por ejemplo, desde 1 nanogramo a 2 miligramos de ing rediente activo. Dentro de estos intervalos, en particular su bíndices de compuesto son 0.1 miligramos a 2 gramos de ingred iente activo (más habitualmente de 10 miligramos a 1 gramo, p or ejemplo, 50 miligramos a 500 miligramos), o 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo, 0,1 miligramos a 2 miligramos de ingrediente activo).

Para las composiciones orales, una forma de dosific ación unitaria puede contener de 1 miligramo a 2 gramos, más

normalmente 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, 50 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, 100 miligramos a 1 gramo, de compuesto activo.

El compuesto activo se administrará a un paciente en necesidad del mismo (por ejemplo un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado.

Cuando se usa el compuesto de fórmula (0) o de fórmula (1) en combinación con otro agente terapéutico (tal como otro antiviral (por ejemplo, anti-VHC) compuesto como se ha definido anteriormente, los compuestos activos de la combinación pueden ser físicamente asociados o no asociados físicamente tal como se define en la sección "Definiciones" anteriormente. Por lo tanto, el otro agente terapéutico se puede formular por separado en el compuesto de fórmula (0) o de fórmula (1) o se pueden formular junto con el compuesto de fórmula (0) o de fórmula (1). En una Modalidad (Modalidad 4.2), el compuesto de fórmula (0) o de fórmula (1) es formulado junto con uno o más de otros agentes terapéuticos.

Por consiguiente, en otra Modalidad (Modalidad 4.2) de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (0) como s

e define en una cualquiera de las Modalidades 1.0 a 1.222 junto con al menos otro agente terapéutico como se define en el presente documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El otro agente o agentes terapéuticos pueden ser cualquiera o más de los agentes enumerados en las categorías (a) a (z) anterior.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden contener 1, 2 ó 3 otros agentes terapéuticos, más normalmente, 1 ó 2 otros agentes terapéuticos.

Uno o más agentes terapéuticos pueden estar íntimamente mezclados con el compuesto de fórmula (0) y formulan juntos para dar una composición homogénea, o se pueden presentar en subunidades discretas (por ejemplo, gránulos, capas, perlas o minitabletas) que están formulados para dar una composición heterogénea.

Por lo tanto, la composición se puede presentar como una tableta multicapa con una capa que comprende el compuesto de fórmula (0) y, opcionalmente, uno o más de otros agentes terapéuticos y, además, una o más capas, cada una que conti

ene uno o más de otros agentes terapéuticos.

Por ejemplo, la composición puede tomar la forma de una bicapa o tableta de tres capas, con una capa que contiene el compuesto de fórmula (0) y la otra capa o capas que contienen otros agentes terapéuticos como se define anteriormente.

Donde la tableta contiene dos o más capas, una o más capas pueden estar provistas de un recubrimiento de liberación retardada que retrasa la liberación del compuesto de fórmula (0) u otro agente terapéutico, por ejemplo, de modo que se libera en un momento diferente, o a una velocidad diferente, o en una región diferente del tracto gastrointestinal, de otros agentes activos en la composición.

Alternativamente, en lugar de ser presentada en capas separadas, la composición de la tableta puede estar formada a partir de gránulos comprimidos en el que dos o más tipos diferentes de gránulo están presentes, cada tipo de gránulos que contienen un agente activo diferente. Por ejemplo, el comprimido puede comprender un tipo de gránulos que contienen un compuesto de fórmula (0) y, además, uno o más tipos de gránulos que contienen otros agentes terapéuticos.

Como una alternativa a las tabletas, las composiciones pueden presentarse en forma de cápsulas. Las cápsulas pueden contener un relleno sólido, semisólido o líquido en donde el compuesto de fórmula (0) y los otros agentes terapéuticos forman una mezcla homogénea, o la cápsula pueden contener un relleno en el que el compuesto de fórmula (0) y los otros agentes terapéuticos forman una mezcla heterogénea. Por lo tanto, la cápsula puede contener dos o más tipos diferentes de gránulos, perlas o minitabletas, en donde cada tipo de gránulo, perla o minitableta contiene un agente terapéutico diferente o una combinación de agentes terapéuticos. Por ejemplo, un tipo de gránulo, perla o minitableta puede contener un compuesto de fórmula (0) y, además, uno o más tipos de gránulos, perla o minitableta puede contener otros agentes terapéuticos. Al igual que con las composiciones de comprimidos descritos anteriormente, los varios diferentes subunidades (por ejemplo, gránulos, perlas de minitabletas) se pueden formular para la liberación en diferentes momentos, diferentes velocidades o en diferentes partes del tracto gastrointerstinal.

La combinación de agentes activos también se puede presentar como un equipo farmacéutico, paquete farmacéutico o paquete para el paciente en donde el compuesto de fórmula (0

) y uno o más de otros agentes terapéuticos son coempaquetados o copresentados (por ejemplo, como parte de una matriz de dosis unitarias); opcionalmente junto con instrucciones para su uso.

EJEMPLOS

La invención se ilustrará ahora, pero no se limita, por referencia a las modalidades específicas descritas en los siguientes ejemplos. En los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

Abreviaturas

DCE	1,2- Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMF	N, N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
HCl	Ácido clorhídrico
Hplc	Cromatografía líquida de alta presión
Mins.	Minutos
MS	Espectrometría de masa
NMR	Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear
Petrol	Éter de petróleo
Sat.	Saturado

THF tetrahidrofurano

Sistema analítico LC-MS y descripció de método

En los siguientes ejemplos, los compuestos se caracterizaron por espectroscopía de masa utilizando los sistemas y condiciones de funcionamiento que figuran a continuación. Cuando los átomos con diferentes isótopos están presentes y una única masa mencionada, la masa mencionada para el compuesto es la masa monoisotópico (es decir ^{35}Cl; ^{79}Br etc.)

Sistema LC-MS de plataforma Waters

Sistema HPLC: Waters 2795

Detector espec de masa: Micromass Platform LC

Detector de PDA: Waters 2996 PDA

• **Condiciones Plataforma MS:**

Tensión capilar: 3,6 kV (3.40 kV en ES negativo)

Voltaje del cono : 35 V

Temperatura de la fuente: 120° C

Rango de exploración: 125-800 amu

Modo de ionización: positiva por electropulverización o

Electropulverización negativa o

Electropulverización positiva y negativa

Sistema LC-MS Fractionlynx de Waters :

Sistema HPLC: 2767 auto muestreador- 2525 bomba gradiente binaria

Detector de espec de masa: Waters ZQ

Detector PDA : Waters 2996 PDA

• Condiciones MS Fractionlynx:

Tensión capilar: 3,5 kV (3.25 kV en ES negativo)

El voltaje del cono : 40 V (25 V en ES negativo)

Temperaturade la fuente: 120° C

Rango de exploración: 125-800 amu

Modo de ionización:positiva por electropulverización o

Electropulverización negativa o

Electropulverización positiva y negativa

Sistema RAPID LC-MS de Agilent 1200SL-6140:

Sistema HPLC: Agilent 1200 serie SL

Detector espec de masa: Agilent 6140 de cuadrupolo simple

Segundo detector : Agilent 1200 MWD SL

• Condiciones MS Agilent:

Tensión capilar: 4000V en ES pos (3500V en ES Neg)

Fragmentor/ganancia: 100

Ganancia: 1

El secado de flujo de gas: 7,0 L/min

Temperatura del gas: 345 ° C

Presión del nebulizador : 35 psig

Rango de exploración: 125-800 amu

Modo de ionización:Cambio de electropulverización Positiva-Negativa

Sistema LC-MS de purificación diriga de masa

LC-MS preparativa es un método estándar y efectivo utilizado para la purificación de moléculas orgánicas pequeñas tales como los compuestos descritos en el presente documento. Los métodos para la cromatografía líquida (LC) y espectrometría de masas (MS) se pueden variar para proporcionar una mejor separación de los materiales en bruto y mejora de la detección de las muestras por MS. Optimización del método LC de gradiente preparativa implicará columnas variables, eluyentes volátiles y modificadores, y gradientes. Los métodos son bien conocidos en la técnica para optimizar los métodos de LC-MS preparativos y luego usarlos para purificar compuestos. Tales métodos se describen en *Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6 (2), 159-64 y Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C, Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound librar*

ies; J Comb Chem.; 2003; 5 (3); 322-9.

Varios sistemas para purificar compuestos a través de LC-MS preparativa son descritos a continuación, aunque un experto en la técnica apreciará que los sistemas y métodos alternativos a los descritos podrían ser utilizados. A partir de la información proporcionada en el presente documento, o el empleo de sistemas cromatográficos alternativos, una persona experta en la técnica podría purificar los compuestos descritos en el presente documento por LC-MS preparativa.

Descripción del sistema LC-MS preparativa:

Sistema Waters Fractionlynx :

• *Hardware*:

2767 Automuestreador de bucle doble/Colector de fracción

2525 Bomba preparativa

CFO (organizador fluídico de columna) para la selección de columna

RMA (control de reagentes Waters) como bomba de reposición

Espectrómetro de masa Waters ZQ

Detector de red de fotodiodo Waters 2996

Espectrómetro de masa Waters ZQ

• Condiciones de funcionamiento de Waters MS:

Tensión capilar: 3.5 kV (3.2 kV en ES Negativo)

Voltaje decono : 25 V

Temperatura de fuente: 120° C

Rango de exploración: 125-800 amu

Modo de ionización: positiva por electropulverización o Electropulverización Negativa

Sistema preparativo LC-MS Agilent 1100:

• *Hardware*:

Automuestreador: 1100 serie "prepALS"

Bomba: 1100 serie "PrepPump" para gradiente de flujo preparativa y 1100 serie "QuatPump" para el bombeo modificador en el flujo de preparación

Detector UV: serie 1100 " MWD " Detector de longitud de onda múltiple

Detector MS: serie 1100 " LC-MSD VL "

Colector de fracción: 2 x "Prep- FC"

Bomba de reposición: "Waters RMA"

Divisor activo Agilent

• **Condiciones de funcionamiento Agilent MS**:

Tensión capilar: 4000 V (3500 V en ES Negativo)

Fragmentor/ganancia: 150/1

Secado de flujo de gas: 12.0 L/min

Temperatura del gas: 350°C

Presión del nebulizador: 50 psig

Rnago de exploración: 125-800 amu

Modo de ionización: Electropulverización Positiva o Electropulverización Negativa

- **Columnas:**

Una gama de columnas disponibles comercialmente, tanto aquirales y quirales, se utiliza de tal manera que, en conjunción con los cambios en la fase móvil, modificador orgánico y pH, que permitieron a la mayor cobertura en términos de una amplia gama de selectividad. Todas las columnas se utilizaron en conformidad con las condiciones de funcionamiento recomendadas por los fabricantes. Normalmente se utilizaron 5 columnas de tamaño de partículas micras cuando estén disponibles. Por ejemplo, las columnas de Waters (incluyendo pero no limitado a XBridge™ Prep OBD™ C18 y Phenil, Atlantis ® Prep T3 OBD™ y Sunfire ™ Prep OBD C18 5µm 19 x 100 mm), Phenomenex (incluyendo pero no limitado a Synergy MAX-RP y LUX ™ Celulosa-2), Astec (columnas Chirobiotic ™ incluyendo pero no limitado a V, V2 y T2) y Diacel ® (incluyendo pero no limitado a Chiralpak ® AD-H) estaban disponibles para el cribado.

- **Los eluyentes** :

El eluyente en fase móvil fue elegido en conjunción con los fabricantes de columna que recomendaron las limitaciones en fase estacionaria con el fin de optimizar un rendimiento de separación de las columnas.

• **Métodos :**

Cromatografía preparativa aquiral

Los ejemplos de compuestos descritos han sido sometidos a purificación por HPLC, donde se indique, utilizando métodos desarrollados siguiendo las recomendaciones descritas en *Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007*.

Cromatografía preparativa quiral

Las separaciones preparativas utilizando fases estacionarias quirales (CSPs) son la técnica natural de aplicar a la resolución de mezclas de enantiómeros. Igualmente, se puede aplicar a la separación de diastereómeros y moléculas aquirales. Los métodos son bien conocidos en la técnica para la optimización de separaciones quirales preparativa en CSPs y lu

ego usarlos para purificar los compuestos. Tales métodos se d escriben en *Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatograph y; Wiley, Chichester, 1998*.

Formación de sal

Las moléculas objetivo que contienen un centro básico se convierten rutinariamente a la sal de hidrocloruro correspondiente mediante tratamiento con por ejemplo sat. De HCl en EtOAc o HCl 4 M en dioxano, seguido de evaporación. La trituración con un solvente adecuado tal como Et_2O y colección por filtración seguido de secado al vacío dada la molécula objetivo como un sólido.

Síntesis de intermedio clave 1

(S)-1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)- propilamina

Paso 1 Una mezcla de 2,6-difluoro-3-metilfenol (10.1 g, 70 mmol), ácido fenil borónico (8.6 g, 70 mmol), cobre (II) acetato de etilo (12.7 g, 70 mmol), piridina (29 ml, 350 mmol), piridina N-óxido (7.3 g, 77 mmol) y tamices moleculares en polvo de 4Å (12.8 g) en DCM (400 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se fi

ltró y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre 2M HCl y el petróleo. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2.4-difluoro-3-fenoxitolueno (11.34 g, 74%) como un líquido de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.40-7.18 (2H, m), 7.18 a 7.6 (1H, m), 7.06-6.84 (4H, m), 2.30 (3H, s).

Paso 1-Procedimiento alternativo Se añadió una solución de triflato de 2-trimetilsililoxifenil (10 g, 3.4 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se añadió gota a gota a una solución de 2,6-difluoro-3-metilfenol (490 mg, 3.4 mmol) y de cesio fluoruro (15.2 g, 10 mmol) en acetonitrilo (50 ml) bajo una atmósfera inerte. La suspensión resultante se agitó durante 3 horas, se inactivó con hidróxido de potasio al 10% (100 ml) y se extrajo en petróleo (5 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 2,4-difluoro-3-fenoxitolueno (660 mg) como un aceite de color marrón pálido.

Paso 2 Una solución de 2,4-difluoro-3-fenoxitolueno (21.7 g, 98 mmol), N-bromosuccinimida (21 g, 118 mmol) y azabisisobutironitrilo (217 mg, 1.3 mmol) en tetracloruro de carbono (217 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera inerte dur

ante la noche. Se añadió Azabisisobutironitrilo (217 mg, 1.3 mmol) y la reacción se calentó a 90°C durante otras 3 horas. Se añadió agua (100 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 1-bromometil-2,4-difluoro-3-fenoxibenceno (31.96 g) que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.36-7.32 (2H, m), 7.11 (2H, q), 7.07-6.99 (1H, m), 6.97 (2H, d), 4.52 (2H, s).

Paso 3 Una solución de 1-bromometil-2,4-difluoro-3-fenoxibenceno (32 g, 98 mmol) y carbonato de hidrógeno de sodio (50.4 g, 600 mmol) en DMSO (160 ml) se calentó a 80° C bajo una atmósfera inerte durante la noche. La reacción se repartió entre agua y petróleo. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron y el residuo se purificó por destilación bajo presión reducida. El calentamiento a 100°C a 0.2 mbar, el producto 2,4-difluoro-3-fenoxibenzaldehído (21.8 g) se recogió en forma de un líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.16 (1H, s), 7.91-7.79 (1H, m), 7.57-7.45 (1H, m), 7.45-7.36 (2H, m), 7.20 a 7.8 (1H, m), 7.04 (2H, d).

Pasos 2 y 3-Procedimiento alternativo Una solución de 2,4-difluoro-3-fenoxitolueno (6.5 g, 29.6 mmol), N-bromosuccinimida (15.8 g, 88.7 mmol) y azabisisobutironitrilo (350 m

g, 2.1 mmol) en tetracloruro de carbono (70 ml) se calentó a 80°C bajo una atmósfera inerte durante la noche. azabisisobutironitrilo (100 mg, 0.6 mmol) y N-bromosuccinimida (2.5 g, 14.0 mmol) se añadieron y la reacción se calentó a 80°C durante la noche. Se añadió agua (100 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 40 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 1-dibromometil-2,4-difluoro-3-fenoxibenceno (31.96 g) que se usó sin purificación adicional.

El 1-dibromometil-2,4-difluoro-3-fenoxibenceno se disolvió en alcohol iso-propilo (120 ml) y se añadió nitrato de plata (10.1 g, 59.2 mmol), seguido de agua (24 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se filtró y el sólido se lavó con alcohol iso-propilo.

El filtrado se concentró, se diluyó con agua (50 ml) y se mantiene en una campana de humos durante la noche antes de ser extraída con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 5% acetato de etilo en petróleo para producir 2,4-difluoro-3-fenoxibenzaldehído (7.0 g) como un

líquido amarillo.

Paso 4 se aladió Titanio (IV) etóxido (1.8 ml, 8.54 mmol) a una solución de 2,4-difluoro-3-fenoxibenzaldehído (1 g, 4.27 mmol) y (S)-tert-butilsulfinimida (520 mg, 4.48 mmoles) en DCM (15 ml) bajo una atmósfera inerte y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Se añadió una suspensión de sulfato de sodio (10 g) en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora antes de ser filtrada. El filtrado se evaporó a sequedad para dar (S)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-met-(E)-ilideneamida (1.40 g, 98%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 8.64 (1H, s), 8.03-7.93 (1H, m), 7.55-7.45 (1H, m), 7.41-7.36 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.04 (2H, d), 1.21 (9H, s).

Paso 5 Se añadió bromuro de magnesio etil (2.8 ml de una solución 3M en THF, 2.4 mmol) gota a gota a una solución de (S)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-met-(E)-ilideneamida (1.4 g, 4.15 mmoles) en THF (28 ml) bajo una atmósfera inerte a-78° C. La reacción se agitó durante 2 horas a-78°C antes de ser enfriada con solución sat. de cloruro de amonio (15 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavaron con

salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna. La elución con 0-50% acetato de etilo en petróleo se obtiene el isómero deseado (S, S), 2-metil-propano-2-(S)-ácido sulfínico [(S)-1-(2,4-difluoro-3-fenoxi- fenil)-propil]-amida, (0.92 g, 61%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.54-7.42 (1H, m), 7.41-7.27 (3H, m), 7.11 (1H, t), 6.94 (2H, d), 4.41-4.29 (1H, m), 1.94-1.79 (1H, m), 1.77-1.62 (1H, m), 1.11 (9H, s), 0.86 (3H, t). La elución adicional dio el otro (R, S) isómero (0.12 g) también como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7.48-7.26 (4H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.39 (1H, q), 1.99-1.87 (1H, m), 1.84-1.67 (1H, m), 1.07 (9H, s), 0.85 (3H, t).

Paso 6-2-2-metil-propano del ácido(S)-sulfínico[(S)-1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-amida (920 mg, 2.5 mmoles) se disolvió en metanol (10 ml) y HCl (2 ml de una solución 4 M en dioxano, 8 mmol) se añadió. La solución se agitó durante 1 hora, después se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico/éter de petróleo (1:1) para proporcionar el intermedio clave 1 (596 mg, 90%) como un sólido blanco.

Síntesis de intermedio clave 2

2-Metil-propano-2-(S)-ácido sulfínico1-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,4- difluoro-fenil]-met-(E)-ilideneamida

Paso 1 Una solución de 2.6-difluorofenol (130 g, 1 mol), cloruro de tert-butildimetilsililo (146g, 0.97 moles) e imidazol (75 g, 1.1 mol) en DMF (650 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de ser diluida con agua (1.9 L) y se extrajo en petróleo (3 x 650 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron consecutivamente con carbonato de potasio al 10%, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad para dar proporcionado 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,4-difluoro-benceno (226.5 g, 96%) como un líquido incoloro.

Paso 2 Se añadió sec-butil-litio (57 ml de una solución 1.3 M en THF, 75.8 mmol) gota a gota a una solución del producto de la Etapa 1 (12 g, 49.2 mmoles) en THF (50 ml) a-78°C durante un período de 45 min. La solución se agitó durante 30 minutos más a esta temperatura antes de que se añadiera DMF (15 ml). Después de otros 30 minutos, sat. Se añadió cloruro de amonio y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente antes de ser extraído en acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se sometieron a

cromatografía en columna. La elución con 2% acetato de etilo en petróleo proporcionó 3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,4-difluoro-benzaldehído (4.3 g, 32%) como un aceite incoloro. MS:$[M + H]^+$ 273.

Paso 3 3-(tert-butil- dimetil-silaniloxi)-2,4-difluoro-benzaldehído (4.3 g) de la Etapa 2 se condensó con (S)-tert-butilo sulfinimida como se describe en el intermedio clave 1, paso 4 para generar Intermedio 2 (4,34 g) como un aceite incoloro.

Síntesis del intermedio clave 3a

2-metil-propano-2-(R)-ácido sulfínico [(R)-1- (4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida

Paso 1 A un matraz de brida de 5L equipado con barra de agitación y una entrada/salida de nitrógeno se añadió fenol 6-cloro-2-fluoro-3-metilo (200 g, 1.245 moles, 1.0 eq), piridina (352 ml) y anhídrido acético (190.7 g, 177 ml, 1.868 moles, 1.08 eq). La mezcla se calentó a 50°C durante 60 minutos tras los cuales NMR confirmó que la reacción se completó. El solvente se eliminó bajo presión reducida a 50°C, el residuo se diluyó con acetato de etilo (1 L) y se lavó con HCl 0.5

M (1 L), la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (1 L). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con hidrógenocarbonato de sodio sat (1 L), después con salmuera (1 L), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad a 40°C para dar ácido acético 6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenil éster en forma de un aceite de color paja, rendimiento = 244 g, 97%.

Paso 2 A un matraz de brida de 5L equipado con barra agitadora, condensador y entrada/salida de nitrógeno se añadió ácido acético éster 6-cloro-2-fluoro-3-metil-fenilo (244 g, 1.20 moles, 1.0 eq), tetracloruro de carbono (2.4 L), azabisisobutironitrilo (12.2 g, 0.06 moles, 0.05 eq), N-bromosuccinimida (643 g, 3.61 moles, 3.0 eq). La mezcla de color naranja se calentó a 80°C durante la noche después de lo cual el tiempo de RMN confirmó ~3% del compuesto mono-bromo restante. Se añadió más N-bromosuccinimida (64.3 g, 0.361 moles, 0.3 eq) y azabisisobutironitrilo (6.3 g, 0.03 moles, 0.025 eq) y la mezcla se calentó durante otras 3 horas. NMR mostró aproximadamente 1% de mono-bromo intermedio dejado más otras impurezas que se empiezan a formar-mezcla elaborada. Se añadió agua (2 L), la capa orgánica se retiró y la acuosa se volvió a extraer con DCM (2 L). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporar

on a sequedad. Después se eliminó el 90% del solvente un sóli do comenzó a precipitarse, esta se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad, NMR mostró que el sólido no contiene producto. El producto bruto se volvió a disolver en DCM y se evaporó a sequedad para eliminar cualquier traza res idual de tetracloruro de carbono. Este procedimiento se repit ió dos veces. El producto deseado, ácido acético6-cloro-3-dib romometil-2-fluoro-fenil se obtuvo como un aceite/sólido nara nja, rendimiento=472g (el rendimiento está a más del 100%-pro bablemente contiene una impureza N-bromosuccinimida).

Paso 3 A un matraz de brida 10L equipado con barra agitadora, sonda de temperatura y embudo de goteo se añadió á cido acético 6-cloro-3-dibromometil-2-fluoro-fenilo éster (47 2 g, 1.20 moles asumir, 1.0 eq) en i-propanol (4 L). Para el baño de agua fría se le añadió una solución gota a gota duran te 10 minutos de una solución de nitrato de plata (408 g, 2.4 0 moles, 2.0 eq) en agua (800 ml). Durante la adición de una crema formada precipitadamente y la temperatura interna se el evó a 32°C. Después de la adición se completó, la mezcla se a gitó durante 1 hora, NMR confirmó que la reacción es completa da. El disolvente se eliminó bajo presión reducida a 40°C y e l residuo se suspendió en DCM (2 L) y agua (2 L), después se filtró a través de celite. La fase orgánica se separó y la ac

uosa se volvió a extraer con DCM (2 L). Los extractos orgánic os se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se fi ltraron y se evaporaron a sequedad a 40°C para dar ácido acét ico 6-cloro-2-fluoro-3-formil-fenil éster como un aceite nara nja, rendimiento = 253g.

Paso 4 Un matraz de brida de 3 L equipado con barra de agitación se añadió ácido acético 6-cloro-2-fluoro-3-form il-fenilo éster (253 g, 1.17 moles, 1.0 eq) en metanol (800 m l). A la solución se le añadió hidróxido de sodio al 10% (800 ml) una solución inmediata de color oscuro resultó. La mezcl a se calentó a 50°C, después de 60 minutos de NMR confirmó qu e la reacción se completó. El solvente se eliminó a presión r educida a 40°C, el residuo se diluyó con agua (1,5 L) y se ve rtió en HCl concentrado (300 ml) provocando un precipitado pa ra dar como resultado. Este se separó por filtración y se sec ó al vacío para dar el producto crudo, rendimiento = 173 g. E l material en bruto se agitó durante una noche en 5% acetato de etilo/éter de petróleo (1 L) a continuación se filtró y se secó para dar 4-cloro-2-fluoro-3-hidroxibenzaldehído como un sólido de color canela, rendimiento = 144g

Paso 5 A un matraz de brida de 3L equipado con barr a de agitación y entrada/salida de nitrógeno se añadió 4-clor

o-2-fluoro-3-hidroxibenzaldehído (140 g, 0.802 moles, 1.0 eq) seguido por DMF (500 ml), tert- butildimetilsililo cloruro (145 g, 0.96 moles, 1.2 eq) e imidazol (76 g, 1.12 moles, 1.4 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noc he. NMR confirmó que la reacción se completó. La mezcla se di luyó con agua (2 L) y se extrajo con petróleo (2 L), la fase acuosa se volvió a extraer con petróleo (2 L). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con HCl 2 M (1 L), despué s con salmuera (1 L) y después se secó sobre sulfato de magne sio, se filtró y se evaporó a sequedad a 40°C para dar el pro ducto crudo como un aceite de color pardo, rendimiento = 252g . Este material se purificó por cromatografía en columna de s ucción por sinterización de 4 L, se cargó en la columna en el petróleo y se eluyó usando acetato de etilo/Petróleo, 0-6% d e acetato de etilo, 2% pasos, 4 L por paso para dar 3-tert- b utildimetilsilaniloxi-4-cloro-2-fluorobenzaldehído como un ac eite dorado, rendimiento = 205g.

Paso 6 A un matraz de brida 10L equipado con agitad or superior se añadió 3-tert-butildimetilsilaniloxi-4-cloro-2 -fluorobenzaldehído (100 g 0.346 moles, 1.0 eq) seguido de DC M (1,5 L), (R)-(+)-2-metil-2-propano sulfonamida (44 g, 0.363 moles, 1.05 eq) y, finalmente, de titanio (IV) etóxido (160 g, 0.70 moles, 2.0 eq). La mezcla de color paja se agitó a te

mperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Después de agitar durante la noche la mezcla se había oscurecido y MNR confirmó que la reacción se completó. A la mezcla se le añadió DCM (1,5 l) seguido de sulfato de sodio decahidratado (1.03 Kg). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora antes de la filtración a través de celita-bastante lento. El lecho corto de celita se lavó bien con DCM (5 x 1 L), se evaporó el filtrado a sequedad a 40°C en rotación a continuación cualquier agua residual se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar (R)-2-metil-propano-2- ácido sulfínico 1-[3-(tert-butil-dimetil- silaniloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-met-(E)- ilideneamida como un aceite amarillo, rendimiento = 140 g (contiene algo de tolueno).

Paso 7 A un matraz de brida de 5L equipado con una barra de agitación, entrada/salida de nitrógeno y la sonda de temperatura se añadió (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico 1-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-met-(E)-ilideneamide (140 g, 0.357 moles, 1.0 eq) seguido de THF (2.5 L). La mezcla se enfrió a-78°C antes de la adición de la cánula de EtMgBr (3.0 M en Et_2O, 238 ml, 0.714 moles, 2.0 eq). Durante la adición la mezcla agarra un color lechoso y ligeramente más grueso, todavía capaz de agitar mediante barra agitadora. La mezcla se agitó durante 3 horas después de c

uyo tiempo NMR confirmó que la reacción se completó. La mezcla se inactivó mediante la adición de una solución sat. de cloruro de amonio (1.25 L). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 L), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad para dar el producto crudo como un aceite de color paja, rendimiento = 141,5 g. El producto bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se cargó en una columna (tamaño de la cama de sílice 13cm x 24cm). El producto se eluyó usando Petróleo/acetato de etilo, 0-35%, 2 L por paso, pasos de 5% hasta 30% y 35%-4 L. El producto deseado, enantiómero principal, (R)-2-metil-propano-ácido2-sulfínico {(R)-1-[3-(tert-butil-dimetil- silaniloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida, se aisló en forma de un sólido blanco, rendimiento = 76,5 g, el enantiómero de menor importancia se aisló como un aceite viscoso de color paja, rendimiento 33,8 g, algunas fracciones mixtas también se aislaron rendimiento = 5.5 g.

Paso 8 Una mezcla de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R)-1-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (70 g, 0.166mol) y fluoruro de cesio (76 g, 0.498mol) en acetonitrilo (700 ml) y agua (350 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se muestra completa por TLC (1:1 acetato de etilo:petróleo).

Después de diluir con salmuera (350 ml) y éter dietílico (350 ml), la mezcla se agitó vigorosamente antes de que se separaron las fases. La fracción acuosa se extrajo con éter dietílico (350 ml) y se secaron los licores orgánicos combinados ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar un sólido de color blanco. Este material se dejó en reposo durante la noche, estaba mojado con petróleo (500 ml) y éter dietílico (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración y se lavó con más petróleo (200 ml). 21.2 g para dar el producto, intermedio clave 3a como un sólido blanco granular.

Síntesis alternativa del intermedio clave 3a

2-metil-propano-2-(R)-ácido sulfínico[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida

Paso 1 A un matraz de brida 5 L equipado con una barra de agitación y entrada/salida de nitrógeno se cargó 2-cloro-6-fluorofenol (40 g, 273 mmol, 1.0 eq), DCM (1,1 L) e imidazol (28 g, 411 mmol, 1.5 eq). Cloruro de tert-butildimetilsililo (41.13 g, 273 mmol, 1.0 eq) se añadió en porciones durante 30 min a T<25°C. Después de 1 hora, la TLC mostró que 5% de 2-cloro-6- fluorofenol se mantuvo. Se añadieron más cloruro

de tert-butildimetilsililo (2.0 g, 13.3 mmol, 0.05 eq). Después una agitación adicional de 1 hora, agua (500 ml) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con 10% acuoso. ácido cítrico (500 ml), acuoso al 10%. K_2CO_3 (500 ml), después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró en vacío para dar un aceite de color amarillo (68 g). El material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (500 g), eluyendo con heptano (100%). Las fracciones del producto se concentraron y THF (200 ml) se utilizó para extraer heptanos residuales para dar (2-cloro-6-fluorofenoxi) (tert-butil) dimetilsilano como un aceite incoloro (64 g, 1H RMN >95%, 245 mmoles, rendimiento del 90%). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):7.10 (1H, m), 6.90 (1H, m), 6.81 (1H, m), 1.04 (9H, s), 0.23 (6H, obs d).

Paso 2 A un matraz de brida 10 L equipado con un agitador superior de ancla, una sonda de temperatura, embudo de goteo y entrada/salida de nitrógeno se añadió (2-cloro-6-fluorofenoxi) (tert-butil) dimetilsilano (176.4 g, 678 mmol, 1.0 eq) y THF (3.5 L). La solución se enfrió a-70°C y sec-butil-litio (1.4 M en ciclohexanos, 630 ml, 882 mmol, 1.3 eq) se añadió gota a gota a <-65°C. Después de 2 horas, 1H NMR indicó material de partida 13% se mantuvo. Se añadió una carga adicional de sec-butil-litio (1.4 M en ciclohexanos, 82 ml, 115 mmol, 0.17 eq). Después de 30 min, DMF (68 ml, 880 mmol, 1.3 eq

) se añadió gota a gota a <-65°C. Después de 30 min, la reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético (180 ml) en THF (90 ml). La reacción se dejó calentar a-35°C y agua (1.4 L) se cargaron. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (1.4 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. salmuera (1.4 L) antes de secar sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a vacío. El material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (2500 g), eluyendo con heptanos (100%) hasta el 100% EtOAc. Las fracciones del producto se concentraron para dar 3-tert-butildimetilsilaniloxi-4-cloro-2-fluorobenzaldehído (157.3 g, ^1H RMN>95% excluyendo el solvente, 86% activo, 478 mmol, rendimiento del 69%). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):10.27 (1H, s), 7.40 (1H, dd), 7.23 (1H, dd), 1.04 (9H, s), 0.26 (6H, d).

Paso 3 A un matraz de brida 10 L equipado con agitador de hélice se añadió 3-tert-butildimetilsilaniloxi-4-cloro-2-fluorobenzaldehído (135.3 g 469 mmol, 1.0 eq) seguido de DCM (2 L), (R)-(+sulfinamida)-2-metil-2-propano (68.14 g, 562 mmol, 1.2 eq) y finalmente de titanio (IV) etóxido (213.7 g, 937 mmol, 2.0 eq). La mezcla de color paja se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Después de agitar durante la noche la NMR confirmó que la reacción se completó. A la mezcla se le añadió DCM (2 L) seguido de sulfato de

sodio decahidratado (1.36 Kg). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hora antes de la filtración a través de Celite (580 g). El parche de Celite se lavó bien con DCM (3 x 2 L), el filtrado se evaporó a sequedad a 40°C y el agua residual se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 600 ml) para dar 1-[3-(tert- butil- dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-met-(E)-ilideneamida como un aceite amarillo (192.5 g, ^{1}H RMN>95% excluyendo el solvente, 91% activo, 447 mmol, rendimiento del 95%). 1H RMN (270 MHz, CDCl3):8.81 (1H, s), 7.50 (1H, dd), 7.30-7.15 (1H, m), 1.25 (9H, s), 1.04 (9H, s), 0.24 (6H, d).

Paso 4 A un matraz de brida 10 L equipado con una barra de agitación, entrada/salida de nitrógeno y la sonda de temperatura (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico1-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-met-(E)-ilideneamida (176 g, 448 mmol, 1.0 eq) seguido de THF (3.2 L). La mezcla se enfrió a-78°C antes de la adición de la cánula de bromuro de etilmagnesio (3.0 M en Et_2O, 269 ml, 895 mmol, 2.0 eq). Durante la adición la mezcla se volvió opaca y engrosada. La mezcla se agitó durante 3 horas después de cuyo tiempo NMR confirmó que la reacción se completó. La mezcla se inactivó mediante la adición de una solución sat. de cloruro de amonio (1.7 L). La mezcla se extrajo con acetato de EtOAc (2 x 3

L), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó a sequedad para dar el producto crudo como un aceite de color paja (190 g). El producto bruto se absorbió sobre sílice (400 g) y se cargó en una columna de sílice (3000 g). El producto se eluyó usando heptano/EtOAc, 0-20%. (R)-2-metil-propano-2-sulfínico ácido {(R)-1-[3-(tert-butil- dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida, el diastereómero principal, se aisló como un sólido blanquecino (98.8 g, ^1H RMN>95%, 234 mmol, rendimiento 52%) de color blanquecino. 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):7.10 (1H, dd), 6.81 (1H, dd), 4.45 (1H, q), 3.46 (1H, d), 2.05-1.65 (2H, m), 1.20 (9H, s), 1.03 (9H, s), 0.84 (3H, t), 0.21 (6H, d).

Paso 5 A un matraz de brida 5 L se cargó (R)-2-metil-propano-2-sulfínico ácido {(R)-1-[3-(tert-butil- dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (98.8 g, 234 mmol, 1.0 eq), agua (1 L), MeCN (1 L) y fluoruro de cesio (52 g, 342 mmol, 1.46 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se muestra completa por HPLC. El MeCN se eliminó al vacío y el residuo se acidificó a pH 4 con ácido cítrico (20 g). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1 L). La capa orgánica se lavó con una solución sat. salmuera (1 L), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. Solventes residuales se eliminaron mediante una tira de heptanos (500 ml) antes de que el material fueron lechados en h

eptanos (600 ml) y se filtró. El sólido se lavó con heptanos (100 ml) y se secó al vacío a 40°C para dar 66 g de sólido. Este se volvió a suspender en 4:1 heptano/Et_2O (640 ml) durante 1 hora y se filtró. Los sólidos se lavaron con heptanos (2 x 100 ml) y se secaron para dar (R)-2-metil-propano-2-sulfínico ácido [(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida (62.5 g, ^1H RMN>95%, 203 mmol, rendimiento del 87%). 1H RMN (270 MHz, CDCl3):8.03 (1H, s ancho), 7.00 (1H, dd), 6.65 (1H, dd), 4.45 (1H, q), 3.68 (1H, d), 1.95-1.65 (2H, m), 1.25 (9H, s), 0.83 (3H, t).

Síntesis del intermedio clave 3b

2-Metil-propano-2-sulfínico ácido [(R)-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-ciclopropil-metil]-amida

Paso 1 Para 3-tert- butildimetilsilaniloxi-4-cloro-2-fluorobenzaldehído (12.49 g, 43.67 mmol, 1.0 eq) en DCM (200 ml) (S)-(-)-2-metil-2-propano sulfinamida (5.30 g, 43.73 mmol, 1.0 eq) seguido por titanio (IV) etóxido (20.0 g, 87.68 mmol, 2.0 eq). La reacción se agitó durante la noche antes de la adición de DCM (1000 ml) y sulfato de sodio decahidratado (130 g). Después de 30 minutos de agitación vigorosa, la mezcla se filtró a través de Celite (200 g) y la torta se lavó co

n DCM (2x500 ml). Los licores orgánicos se secaron ($MgSO_4$), s e filtraron y se concentraron. THF (300 ml) se cargó en el co mpuesto en bruto y eliminó al vacío para dar (S)-2-metil-prop ano-2-sulfínico ácido 1-[3-(tert-butilo-dimetil-silaniloxi)-4 -cloro-2-fluoro-fenil]-met-(E)-ilideneamida (18,16 g, ^1H RMN > 95 % excluyendo el disolvente, 15.8 g de activo, 40.31 mmol , rendimiento del 92 %). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):8.80 (1H, s) , 7.49 (1H, dd), 7.18 (1H, dd), 1.25 (9H, s), 1.03 (9H, s), 0 .24 (6H, d).

Paso 2 A una solución de (S)-2-metil-propano-2-sulf ínico ácido 1-[3-(tert-butilo-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-f luoro-fenil]-met-(E)-ilideneamida (15.8 g, 40.31 mmol, 1.0 eq) en THF anhidro (270 ml) a-75 ° C se añadió 0.5 M de bromuro de ciclopropilmagensium en THF (161 ml, 80.5 mmol, 2.0 eq) g ota a gota a <-65°C durante 30 min. La reacción se agitó dura nte 1 hora a <-65°C antes de la adición de solución de clorur o de amonio saturado (200 ml). La mezcla se dejó calentar a 0 ° C antes de la extracción con EtOAc (3x200 ml). Las capas o rgánicas combinadas se lavaron con solución sat. salmuera (20 0 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 20 g de material crudo (83:17 iprincipal:diastereómeros menores por 1H NMR). El material bruto se absorbió sobre sílice (30 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (50

0 g), eluyendo con 10 % de EtOAc/heptanesup a 80 % de EtOAc. (S)-2 -metil-propano-2 – ácido sulfínico {(R)-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-ciclopropil-metil}-amida se aisló en dos lotes:primer lote ; 7.77 g ^{1}H RMN > 95 % excluyendo el solvente, 7.5 g activa, 17.3 mmol, rendimiento del 43 %. Segundo lote; 3.04 g ^{1}H RMN > 95 % sin solvente que incluye 2 % diastereoisómero menor, 2.87 g activa, 6.61 mmol, rendimiento del 16 %. 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):7.09 (1H, dd), 6.88 (1H, dd), 3.83 (1H, dd), 3.53 (1H, d), 1.27-1.20 (1H, m), 1.18 (9H, s), 1.03 (9H, s), 0.74-0,63 (1H, m), 0.57 hasta 0.37 (3H, m), 0.21 (6H, d).

Paso 3 A (S)-2 – metil propano-2- ácido {(R)-[3-(tert-butil- dimetil-silaniloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-ciclopropil-metil}-amida (7.50 g, 17.3 mmol, 1.0 eq) en MeCN (75 ml) se cargó agua (75 ml) y después fluoruro de cesio (3.15 g, 20.7 mmol, 1.2 eq) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. El MeCN se eliminó al vacío y el ácido cítrico al 10 % (30 ml) (pH 4). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x40 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. salmuera (20 ml) antes de secar ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. EL heptano (50 ml) fue cargado y se eliminó al vacío. El sólido bruto se suspendió en 1:1 heptanos:Et_2O (100 ml) durante 1 hora a 0 ° C antes de ser filtrada y se lavó con

heptanos (20 ml). Secado en horno a 40 ° C dio (S)-2 -metil – propano-2ácido sulfónico [(R)-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-ciclopropil-metil]-amida (3.84 g, > 97 % por NMR/LC, 12.0 mmol, rendimiento del 69 %).

Síntesis de intermedio clave 3c

[(R)- (4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil-metil] -ácido carbámico tert-butil éster

Paso 1 Se añadió a 4- cloro-2-fluorobenzaldehído (30.64 g, 193.2 mmol, 1.0 eq) en DCM (460 ml), (S)-(-)-sulfinamida-2-propano 2-metilo (23.41 g, 193.2 mmol, 1.0 eq) seguido por titanio (IV) etóxido (88.1 g, 386 mmol, 2.0 eq). La reacción se agitó durante la noche antes de la adición de DCM (1 L) y decahidrato de sulfato de sodio (310 g). Después de 30 minutos de agitación vigorosa, la mezcla se filtró a través de Celite (500 g) y la torta se lavó con DCM (2 x 1 l). Los licores orgánicos se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto bruto se disolvió en DCM (500 ml), se lavó con 10 % de acuoso de ácido cítrico (200 ml), y salmuera saturada (100 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para dar (S) -2-metil-propano-2 –ácido sulfínico 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-met-(E)-ilideneamida (49.7 g, 1H

RMN > 95 % excluyendo el solvente, 46.7 g de activo, 178 mmoles, 92 % de rendimiento). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):8.82 (1H, s), 7,96-7,90 (1H, dd), 7.24-7.16 (2H, m), 1.25 (9H, s).

Paso 2 A una solución de (S)-2-metil-propano-2 –ácido sulfínico 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-met-(E)-ilideneamida (26.2 g, 0.1 moles, 1.0 eq) en THF anhidro (700 ml) a -75 ° C se añadió 0.5 M de bromuro de ciclopropilmagenso en THF (400 ml, 0.2 mol, 2.0 eq) gota a gota a < -65 ° C durante 30 min. La reacción se agitó durante 2 horas a < -65 ° C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Solución de cloruro de amonio (300 ml) saturada, se añadió, seguido de agua (150 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. salmuera (300 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (500 g), eluyendo con 10 % de EtOAc/heptanos arriba de 80 % de EtOAc. (S)-2 -metil-propano-2 –ácido sulfínico [(R)-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil-metil]-amida se aisló en dos lotes (rendimiento combinado 26.4 g, 86.9 mmoles, 87%):primer lote; 18.4 g ^{1}H RMN mezcla 4:1 de diastereómeros en favor del isómero deseado, segundo lote; 8 g ^{1}H RMN 19:1 mezcla de diastereómeros en favor del isómero deseado. El segundo lote s

e volvió a purificar por cromatografía en columna sobre sílic e (500 g), eluyendo con 10 % de EtOAc/heptanos arriba de 80 % de EtOAc, para dar 6.6 g de ácido puro (S)-2-metil-propano-2 -sulfínico [(R)-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil-metil]-a mida. 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):7.33 (1H, t), 7.11 (1H, dd), 7. 08 (1H, dd), 3.86 (1H, dd), 3.56 (1H, d), 1.28 a 1.22 (1H, m) , 1.18 (9H, s), 0.90 a 0.80 (1H, m), 0.74-0.64 (1H, m), desde 0.56 hasta 0.35 (2H, m).

Paso 3 A una solución de (S)-(-)-2-metil-propano-2 -ácido sulfínico [(R)-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil-me til]-amida (6.6 g, 21.7 mmoles, 1.0 eq) en EtOAc (150 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (20.7 ml, 43.4 mmol, 2.0 eq) y l a mezcla se agitó durante la noche, después de lo cual el aná lisis de tiempo indicó la desprotección completa. La mezcla s e concentró al vacío, el residuo se suspendió en heptano/Et_2O (3/1, 100 ml) durante 1 hora, se filtró y se secó por succió n. La sal de HCl se repartió entre DCM (100 ml) y se sentó Na HCO_3 acuoso (50 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durant e 10 min, se separaron las capas y la acuosa se extrajo con D CM. Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. La amina resultante (3.6 g, 18.0 mmol, 1.0 eq) se disolvió en THF (60 ml) y Et_3N (3.8 ml, 27. 0 mmol, 1.5 eq), seguido de Boc_2O (5.17 g, 23.4 mmol, 1.3 eq)

. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, Boc$_2$O adicional (0.5 g) y la mezcla se agitó durante una hora adicional, después de lo cual el análisis de tiempo (LC) indicó que la conversión está completa. Se añadió agua (60 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre sílice (150 g) eluyendo con 100 % heptanesto 20 % de EtOAc/heptano. El material aislado se suspendió en heptanos (30 ml), el sólido se filtró, se lavó con heptanos y se secó por succión para dar [(R)-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil-metil] -ácido carbámico de tert-butil éster (1.9 g). El filtrado se concentró y el sólido obtenido se resuspende en heptanos (10 ml) para proporcionar un adicional [(R)-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-metil-ciclopropil] –ácido carbámico tert-butil éster (1.2 g, rendimiento combinado 3.1 g, 10.3 mmol, 47.7 %).

Síntesis de intermedio clave 3d

[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propil] -ácido carbámico tert-butil éster

Paso 1 A una solución se le añadió 4-cloro-2-fluoro-benzaldehído (198.9 g, 1.254 mol, 1.0 eq) en DCM (2.5 ml) (R

)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (159.6 g, 1.317 mol, 1.1 eq). A esto se añadió una solución de titanio (IV) etóxido (571.8 g, 2.008 mol, 1.6 eq) en DCM (500 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM (2 L), se añadió $Na_2SO_4.10H_2O$ (2.00 Kg, 6.21 mol, 5.0 eq) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite (1 kg), eluyendo con DCM (2 x 2 L). El filtrado se concentró al vacío y la muestra se disolvió en DCM (2 L). La solución se lavó con solución de ácido cítrico al 10 % (2 x 500 ml) y agua (500 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en heptanos (200 ml) a 40°C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión agitada se enfrió a 0 ° C durante 1 hora y después se filtró, se lavó con heptanos fríos (50 ml) y se secó en un horno a 40 ° C bajo vacío durante la noche para dar 237 g de material. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se recristalizó a partir de heptanos a reflujo (100 ml), se enfrió a 0 ° C, se filtró y se lavó con heptanos fríos (20 ml). Los sólidos se secaron en un horno a 40 ° C bajo vacío durante la noche para dar 14.1 g de un material que se mezcla con 237 g aislado previamente para dar (R)-(+)-2-metil-propano-2 –ácido sulfínico 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-met-(E)-ilideneamida (256.7 g, ^1H RMN > 95 %, 0.981 moles, rendimiento 78 %). 1H RMN (270

MHz, $CDCl_3$):8.82 (1H, s), 7.96-7.90 (1H, m), 7.25-7.17 (2H, m), 1.25 (9H, s).

Paso 2 Se añadió a una solución de (R)-(+)-2-metil – propano-2-ácido sulfínico 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-met-(E)-ilideneamida (50 g, 0.191 mol, 1.0 eq) en THF (1 L) a -75 ° C se añadió bromuro de etilmagnesio 3M en Et_2O (127.4 ml, 0. 382 mol, 2.0 eq) lentamente a < -65 ° C durante 30 min. La re acción se agitó durante 2.5 h a < -65 ° C antes de la adición de una solución sat. solución de cloruro de amonio (500 ml). La solución se diluyó con agua (250 ml) y la capa orgánica s eparada. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml) y l as capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío par a dar 59 g de material en bruto (mezcla 3:1 de diastereómeros por ^1H NMR). El material en bruto se purificó por cromatogra fía (sílice, 1 Kg) eluyendo con 20 % de EtOAc/heptanos hasta 30 % de EtOAc para dar (R)-(+)-2-sulfínico-2-metil-propano de l ácido [(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propil]-amida (19.9 g , ^1H NMR > 95 %, 0.0682 moles, rendimiento 34 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.27 a 7.21 (1H, m), 7.13 a 7.4 (2H, m), 4.43 (1 H, q), 3.50 (1H, d), 2.02-1.72 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.89 (3 H, t).

Paso 3 Se añadió a una solución de (R)-(+)-2-metil – propano-2-ácido sulfídico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propil]-amida (19.9 g, 68.2 mmoles, 1.0 eq) en EtOAc (500 ml) se le añadió HCl 2.1 M en dioxano (69 ml, 137.1 mmol, 2.0 eq) lentamente. La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante 30 min. Los solventes se eliminaron al vacío y el material bruto se suspendió en 3:1 de heptano:Et_2O (200 ml) durante 20 min y después se filtró y la torta se lavó con heptanos (2 x 50 ml). La torta se secó en un horno a 35 ° C bajo vacío durante 30 min para dar (R) -1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-hidrocloruro de propilamina (19.6 g, ^{1}H NMR > 95 % con exclusión de solventes, 77 % activo, 67.7 mmol, rendimiento del 99 %). 1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6):8.81 (3H, s), 7.77 (1H, t), 7.52 (1H, dd), 7.41 (1H, dd), 4.33 (1H, q), 2.08-1.76 (2H, m) , 0.76 (3H, t).

Paso 4 A una suspensión de (R) -1-(4-cloro-2-fluoro -fenil)-hidrocloruro de propilamina (19.6 g, 67.7 mmol, 1.0 eq) en THF (330 ml) a temperatura ambiente se añadió dicarbonato de di-tert-butil dicarbonato (19.8 g, 90.7 mmol, 1.3 eq) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche . A esto se añadió agua (330 ml) y EtOAc (330 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (330 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (33

0 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con una solución de ácido cítrico acuoso al 10% (2 x 50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con 5:1 heptano/EtOAc (100 ml) para dar un sólido cristalino blanco que se suspendió en heptanos (100 ml) para dar 5 g de material. Los licores se concentraron al vacío y después se suspendió en heptanos (50 ml) para dar 10 g de material. Los licores se concentraron al vacío y luego se suspendieron en heptanos (10 ml) para dar 3.9 g de material. Los sólidos recogidos se secaron en horno a 45 ° C bajo vacío durante 6 h para dar 15.8 g de material. De esta cantidad, 9.2 g se disolvió en DCM (200 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propil] – ácido carbámico tert – butil éster (8.7 g, ^1H RMN > 95 %, 30.2 mmol 77 % de rendimiento).

Síntesis de intermedio clave 3e

[(R)-1- (4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil] -ácido carbámico tert-butil éster

Paso 1 A una solución de (R)-2-metil-propano-2 -áci

do sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida (20 g, 64.9 mmoles, 1 eq) en EtOAc (500 ml) y MeOH (40 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (62 ml, 130 mmol, 2 eq) lentamente. La reacción se agitó durante 1 h a TA y después se concentró al vacío. Al aceite se le añadió 3:1 heptano:Et_2O (500 ml) y la solución se agitó durante 5 min a 40 ° C y después se concentró al vacío. Al residuo sólido se añadió 3:1 heptano:Et_2O (400 ml) y la solución se agitó durante 5 min a 40 ° C y después se concentró al vacío. El sólido se suspendió en 3:1 de heptano:Et_2O (200 ml) a TA durante la noche, se filtró y los sólidos se lavaron con heptanos (3 x 50 ml) para dar 15.7 g de material. Este se disolvió en THF (330 ml) y a la solución agitada se le añadió Et_3N (20 ml, 66.48 mmol, 1.02 eq). A la mezcla se le añadió dicarbonato de di-tert-butilo (15.6 g, 71.48 mmol, 1.1 eq) y la reacción se agitó durante 1 h a TA. Dicarbonato de di-tert-butilo (0.78 g, 3.57 mmol, 0.06 eq) y Et_3N (1 ml, 3.32 mmol, 0.05 eq) y la reacción se agitó durante 1 h. Tras la finalización, se añadió H_2O (330 ml) y los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 330 ml), se lavó con salmuera (330 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía (sílice, 380 g) y las fracciones de producto concentrado se sometió a destilación azeotrópica con heptano (2 x 300 ml) para dar un sólido oleoso. El material se dis

olvió en 20 % THF/80 % de MeOH (350 ml) y se añadió 2M KOH (350 ml) y la reacción se agitó a TA durante la noche. 10 % aq. Se añadió ácido cítrico (515 ml) (pH 4) y los compuestos orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 1 l), se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar [(R) -1-(4- cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil] –ácido carbámico tert-butil éster en forma de un sólido blanco (20 g, ^1H RMN ca. 95 %, 62.6 mmol, rendimiento del 96 %).

Síntesis del intermedio clave 3f/g

[(R) -1 (4-cloro-2-fluoro-3 -yodo-fenil)-propil] –ácido carbámico tert – butil éster y 3-((R)-1-tert-Butoxicarbonilamino-propil) -6- cloro -2- fluoro -ácido benzoico, butil éster

Paso 1-Intermedio 3f A un matraz secado al fuego bajo N_2 se cargó una solución de [(R) -1 (4-cloro-2-fluoro-fenil)-propil] –ácido carbámico tert-butil éster (1.40 g, 4.84 mmol, 1.0 eq) en THF (36 ml). La solución agitada se enfrió a -78°C. A esto se añadió 2.5 M de n- butil litio en hexano (4.25 ml, 10.64 mmol, 2.2 eq) gota a gota < -65 ° C durante 5 min. La reacción se dejó calentar a -59 ° C después se enfrió a <-65°C durante 1.5 h. A esto se añadió una solución de I_2 (1.35 g, 5.32 mmol, 1.1 eq) en THF (6 ml) durante 30 segundos. L

a reacción se agitó a < -65°C durante 30 min después se inactivó con agua (45 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con una solución sat. aq.. tiosulfato de sodio (40 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, 220 g) eluyendo con MeOH al 1%/7 % EtOAc/92 % heptanos para dar [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3 -yodo-fenil)-propil] -ácido carbámico tert – butil éster (1.02 g, ^1H RMN > 95 %, 2.34 mmol, rendimiento del 48 %).

Paso 2 – **Intermedio 3g** A una solución de [(R) -1 (4 -cloro-2-fluoro-3 -yodo-fenil)-propil] -ácido carbámico tert-butil éster (200 mg, 0.484 mmol, 1 eq) en ^nBuOH (10 ml) se añadió $PdCl_2$ (5 mg, 0.027 mmol, 5 % en moles), 1,3-bis (difenil fosfino) propano (11 mg, 0.027 mmol, 5 % en moles) y 1,8-diazabiciclo [5.4 0.] undec-eno (0.08 ml, 0.535 mmol, 1.1 eq). La mezcla se roció con CO_2 y se calentó a 100 ° C durante 1.5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purgó con N_2. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH (2 x 50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se pasó a través de una almohadilla de sílice (10 g) eluyendo con 1:1 de EtOAc:heptano. Fracciones que contienen el p

roducto se concentraron en vacío para dar 3-((R)-1-tert-butoxicarbonil-mino-propil)-6-cloro-2-fluoro -ácido benzoico butil éster (105 mg, ^{1}H RMN > 95 %, 0.257 mmol, rendimiento del 53 %).

Síntesis de intermedio clave 3h

[(R)-1- (4-cloro-2-fluoro-fenil-3 -ácido borónico)-propil] –ácido carbámico tert-butil éster

Paso 1 A una solución de [(R) -1 (4-cloro-2-fluoro-fenil)-propil] –ácido carbámico tert – butil éster (1.00 g, 3.48 mmol, 1.0 eq) en THF (30 ml) se añadió a -70 ° C n –butil litio (2.5 M en hexanos, 1.39 ml, 3.48 mmol, 1.0 eq) a <-65° C durante 5 minutos. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió sec –butil litio (1.4 M en ciclohexano, 2.74 ml, 3.84 mmol, 1.1 eq) gota a gota durante 5 minutos a <-65°C. Después de 1 hora, 2-Isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1, 3,2-dioxaborolano (1.29 g, 6.95 mmol, 2.0 eq) se añadió como una solución en THF (2 ml) a <-65°C. La reacción se agitó durante 3 horas, después se inactivó mediante la adición de una solución sat. de cloruro de amonio (20 ml). La mezcla se dejó calentar a 0 ° C, antes de la adición de agua (10 ml) y extracción con Et_2O (2x30 ml). La capa orgánica se lavó con una solución sat.

salmuera (30 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (50 g), eluyendo con 100 % de DCM. Las fracciones del producto se concentraron para dar {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolano-2-il)-fenil]-propil} – ácido carbámico tert-butíl éster (490 mg, 1H RMN > 95 % sin solventes, 88 % activo, 1.04 mmol, rendimiento del 30 %). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):7.20-7.2 (2H, m), 4.90 (1H, bs), 4.65 (1H, bs), 1.80-1.65 (2H, m), 1.45-1.30 (21H, m), 0.84 (3H, t).

Paso 2 Para {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolano-2-il)-fenil]-propil} -ácido carbamámico de tert – butil éster (340 mg, 0.821 mmol, 1.0 eq) en acetona (30 ml) y agua (30 ml) se añadió acetato de amonio (127 mg, 1.642 mmol, 2.0 eq) y luego metaperiodato de sodio (351 mg, 1.642 mmol, 2.0 eq). Después de agitar durante 2 horas a 20 ° C, la acetona se eliminó al vacío. El pH se ajustó a ~5 con solución de ácido cítrico al 10 % (5 ml) y se extrajo con DCM (20 ml y 10 ml). La capa orgánica se lavó con una solución sat. salmuera (5 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar un material crudo (381 mg). El material bruto se combinó con un lote anterior (350 mg crudo) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (9 g) eluye

ndo DCM al 100% hasta 2 % de MeOH/DCM. El producto que contie ne las fracciones se concentraron para dar [(R) -1-(4-cloro-2 -fluoro-fenil-3 –ácido borónico)-propil] -ácido carbámico ter t – butíl éster (330 mg).

Síntesis de intermediario clave 4

(2,4-Difluoro-3-hidroxi -bencil)-ácido carbámico tert-butil é ster

Paso 1 48 % de HBr (10 ml) se añadió a 2,4 difluoro -3-metoxibencilamina (1 g, 5.78 mmol) y se calentó a 145 ° C durante 1 hora, la mezcla se concentró y se trituró con aceta to de etilo para dar 3-aminometil-2, 6-difluoro-fenol (1,2 g) de MS:$[M + H]^+$ 160

Paso 2 Se añadió una solución de di-tert- butildica rbonato (10.91 g, 0.05 mol) en tetrahidrofurano (60 ml) gota a gota durante 1 h a una mezcla enfriada con hielo de 3-amino metil-2,6-difluoro-fenol (12 g, 0.05 moles), tetrahidrofurano (60 ml), agua (120 ml) y 6M hidróxido de sodio (21 ml, 0.125 moles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se acid ificó con ácido cítrico al 5 % (240 ml) y se extrajo con acet ato de etilo (2 x 120 ml). La fase orgánica combinada se lavó

con una solución sat. salmuera (120 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con petróleo, se filtró y se secó para dar intermedio clave 4 (13.9 g).

Síntesis de intermedio clave 5

4-(3-aminometil-2,6-difluoro-fenoxi)-fenilamina

Paso 1 A una suspensión de (2,4-difluoro-3-hidroxi-bencil) -ácido carbámico tert – butíl éster (Intermedio clave 4) (200 mg, 0.77 mmoles), 4-fluoronitrobenceno (88 mg, 0.77 mmol) y carbonato de potasio (213 mg, 1.15 mmol) en DMSO (4 ml) se agitó a 115 ° C durante la noche. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, la fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar [2,4-difluoro-3-(4-nitro-fenoxi)-bencil]-ácido carbámico tert-butil éster MS:$[M + H]^+$ 381.

Paso 2 [2,4-difluoro-3-(4-nitro-fenoxi)-bencil]-ácido carbámico tert-butil éster se redujo como se describe en el Ejemplo 19 paso 2 para dar [3-(4-amino-fenoxi)-2,4-difluoro-bencil] -ácido carbámico tert-butil éster. MS:$[M + Na]^+$ 373.

Paso 3 [3-(4 -amino-fenoxi)-2,4 – difluoro-bencil]-ácido carbámico tert – butil éster se hidrolizó como se describe en el Ejemplo 19 paso 3 para dar 4-(3-aminometil-2, 6-difluoro-fenoxi)-fenilamina.

Síntesis de intermedio clave 6

3-(Benzo [1,3] dioxol-5-iloxi) -2,4-difluoro-bencilamina

Paso 1

(2,4-Difluoro-3-hidroxi -bencil)-ácido carbámico tert-butil éster (Intermedio clave 4) (0.1 g, 0.386 mmol) se trató con 2, 3-dihidro-1-benzofurano-5 -ácido ilborónico (0.126 g, 0.771 mmol) usando el método descrito en el Intermedio clave 1, paso 1 para dar [3-(benzo [1,3]-dioxol-5-iloxi)-2,4-difluoro -bencil]-ácido carbámico tert –butil éster, 33 mg. MS:$[M + Na]^+$ 401.

Paso 2 [3-(Benzo [1,3] dioxol-5-iloxi) -bencil -2,4 – difluoro-bencil]-ácido carbámico tert-butil éster (0.067 g, 0.178 mmol) se trató con HCl como se describe en el Ejemplo 3, paso 3 para dar 3-(benzo [1,3] dioxol-5-iloxi) -2,4-difluoro-bencilamina, 28 mg.

Síntesis intermedio clave 7

4-fluoro-3-fenoxi-bencilamina

Una solución de hidrocloruro de 4-fluoro-3 – metoxi bencilamina hidrocloruro (925 mg) en 48 % de acuosa hidrógeno bromuro se calentó a reflujo durante 4 horas y después se evaporó a sequedad para dar 1.05 g de 5-aminometil-2 – fluorofenol hidrobromuro. Una solución de 5-aminometil-2-fluorofenol hidrobromuro (1.05 g ; 4.75 mmoles), dicloruro de ftaloilo (720 µl ; 5 mmol) y trietilamina (2.4 ml ; 17 mmol) en tolueno se calentó a 100 ° C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se repartió entre EtOAc y ácido clorhídrico 2M. La capa de EtOAc se separó, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 0% a 60 % de EtOAc en éter de petróleo. Fracciones que contienen el producto se combinaron y se evaporaron para dar 540 mg de 2-(4-fluoro-3-hidroxi -bencil)-isoindol-1,3- diona. $[MH]^+$ = 272. 2-(4-fluoro-3 –fenoxi-bencil)-isoindol-1,3- diona se preparó de una manera análoga a la del intermedio clave 1, paso 1, pero partiendo de 2-(4-fluoro-3-hidroxi -bencil)-isoindol-1,3-

diona. $[MH]^+$ = 348.

Una solución de 2-(4-fluoro-3-fenoxi -bencil)-isoindol-1,3- diona (110 mg) e hidrato de hidrazina (20 µl) en etanol (5 ml) se calentó a 60 ° C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y después se purificó por preparativa LC/MS superior que da Intermedio clave 7. $[MH]^+$ = 201.

Síntesis de intermedios clave 8 y 9

(S) -3-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) -3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinylamino) -ácido propiónico y (R) -3-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi -

fenil) -3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino) -ácido propiónico

Acetato de metilo anhidro (0.67 ml, 8.4 mmol) se añadió a una solución enfriada de hexadimetilsilazida de sodio (4.2 ml de una solución 2 M en THF, 8.4 mmol) en éter dietílico (10 ml) a -78 ° C bajo una atmósfera inerte. La solución resultante se agitó 45 min más a esta temperatura y se añadió una solución de ácido 2-metil-propano-2 –ácido sulfínico 1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-metilideneamida (1.5 g, 4.2 mmol) en éter dietílico (15 ml). La reacción se agitó durante 2 horas a -78 ° C, se inactivó con una solución sat. de cloru

ro de amonio y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo repartido entre DCM y agua. Las capas se separaron y la fracción orgánica se evaporó a sequedad. La trituración del residuo con acetato de etilo dio 1.05 g de un único diastereoisómero como un polvo incoloro. La estereoquímica relativa se confirmó que era por R_sS cristalografía de rayos X de molécula pequeña.

El filtrado se evaporó y el residuo se disolvió en THF/MeOH 1:1 (10 ml) y se trató con 1M LiOH (8 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo repartido entre Et_2O y H_2O, la capa acuosa se separó, se acidificó con HCl al 5% (aq.) y se extrajo con DCM. El extracto orgánico combinado se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. La trituración del residuo bruto con EtOAc dio 0.24 g del segundo diastereoisómero como un polvo incoloro. La estereoquímica relativa se confirmó que era R_sR por cristalografía de rayos X de molécula pequeña.

Síntesis de intermedio clave 10

4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi –ácido benzoico

A una solución de 2,4-di fluoro-3-fenoxibenzaldehído como se describe en el intermedio clave 1 (100 mg, 0.4 mmol) en ácido acético (1 ml) a 50 ° C se añadió perborato de sodio tetrahidratado (74 mg, 0.48 mmol) en porciones durante 15 minutos, se continuó el calentamiento durante 4 horas y se dejó a 48 horas a TA. El sólido precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico para dar el producto, intermedio clave 10 (43 mg).

Síntesis de intermedio clave 11

(Z) -3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] -ácido but-2-enoico éster metílico

Una solución de (R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina (250 mg ; 0.9 mmol), acetoacetato de metilo (115 µl ; 1.2 equivalentes) y ácido acético (25 µl ; 0.5 equivalentes) en metanol (10 ml) se calentó a 60 ° C durante la noche y después se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y solución sat. carbonato de hidrógeno de sodio, la capa de EtOAc se separó, después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó para dar 330 mg de (Z) -3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido but-2 – enoico éster metílico como una goma incolora.

Síntesis de intermedios claves 12 y 13

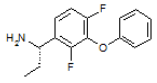
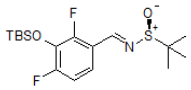
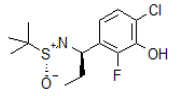
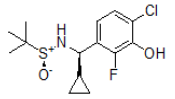
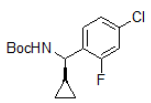
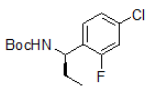
(R) -3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] -ácido butírico éster metílico y (S) -3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] -ácido butírico éster metílico

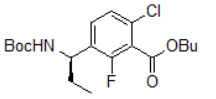
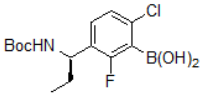
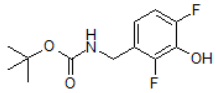
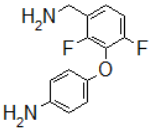
(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) –hidorcloruro de propilamina (20 g, 63.2 mmol) (preparada de una manera análoga a KI-1) se convirtió en la base libre por partición entre $CHCl_3$ y una solución de sat de carbonato de hidrógeno de sodio, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron. El (R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina se dividió en dos porciones iguales y crotonato de metilo (60 ml) se añadió a cada porción. Cada reacción se calentó a reflujo, agitando bajo nitrógeno durante 24 hrs. La mezcla combinada se concentró, azeoptrópico con tolueno. El residuo se cromatografió dos veces, primero eluyendo con un gradiente de 10 % EtOAc/petróleo al 40 % EtOAc/petróleo para dar una purificación preliminar; la segunda con un gradiente de tolueno a 40 % de n-butilo de acetato/tolueno para dar:(R) -3-[(R) -1-(4-cloro-2-fl

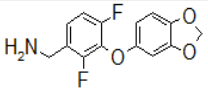
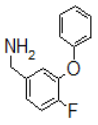
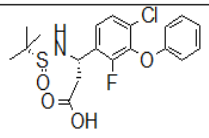
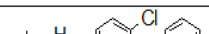
uoro-3-fenoxi-fenil)-etilamino] -ácido butírico éster metílic o (8.89 g). Tras una posterior elución, (S) -3-[(R)-1- (4-clo ro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-etilamino] ácido butírico éster m etílico (7.69 g) se aisló.

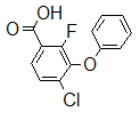
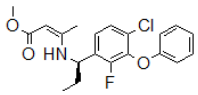
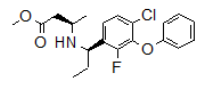
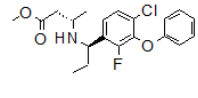
Tabla de intermedios clave

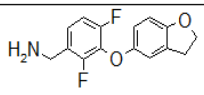
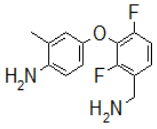
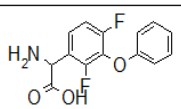
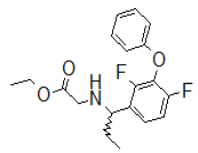
Siguiendo los métodos descritos anteriormente o en los Ejemplos o Métodos generales más abajo, o métodos análogo s de los mismos, se prepararon los intermedios clave K-1 a K-30.

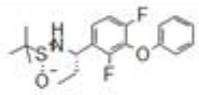
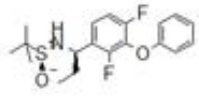
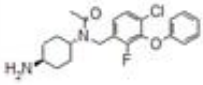
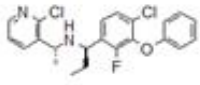
Intermediario	Estructura	Nombre	Información NMR y MS	Método sintético
KI-1		(S)-1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.57 (2H, s), 7.66-7.56 (1H, m), 7.53-7.43 (1H, m), 7.43-7.34 (2H, m), 7.14 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.40 (1H, s), 2.07-1.96 (1H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 0.82 (3H, t).	Intermediario clave 1
KI-2		2-Metil-propano-2-(S)-ácido sulfínico1-[3-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-2,4-difluoro-fenil]-met-(E)-ilideneamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.62 (1H, s), 7.64 (1H, q), 7.36-7.24 (1H, m), 1.19 (9H, s), 1.00 (9H, s), 0.21 (6H, s). MS: $[M+H]^+$ 376.	Intermediario clave 2
KI-3a		2-Metil-propano-2-(R)-ácido sulfínico[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.31-10.17 (1H, m), 7.16 (1H, d), 6.93 (1H, t), 5.62 (1H, d), 4.32 (1H, q), 1.86-1.73 (1H, m), 1.70-1.57 (1H, m), 1.10 (9H, s), 0.84 (3H, t).	Intermediario clave 3a
KI-3b		2-Metil-propano-2-ácido sulfínico[(R)-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-ciclopropil-Metil]-amida	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.08 (1H, dd), 6.85 (1H, dd), 6.63 (1H, s), 3.90 (1H, dd), 3.61 (1H, d), 1.27-1.15 (10H, m), 0.75-0.65 (1H, m), 0.60-0.35 (3H, m). LCMS: 99.2% (320.1 MH^+)	Intermediario clave KI-3b
KI-3c		[(R)-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-ciclopropil-Metil]-ácido carbámico tert-éster butílico	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.21 (1H, dd), 7.11-7.04 (2H, m), 5.11 (1H, br s), 4.23-4.12 (1H, m), 3.61 (1H, d), 1.38 (9H, br s), 1.20-1.11 (1H, m), 0.62-0.25 (4H, m). LCMS: 99.1% (322 MNa^+)	Intermediario clave KI-3c
KI-3d		[(R)-1-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-propil]-ácido carbámico tert-éster butílico	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.20-7.03 (3H, m), 4.93 (1H, s), 4.68 (1H, d), 1.77-1.69 (2H, m), 1.40 (9H, s), 0.88 (3H, t). MS: 310.0 ($[M+Na]^+$).	Intermediario clave KI-3d
			1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.06 (1H, dd), 6.72	

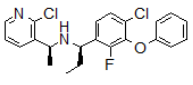
KI-3g		3-((R)-1-tert-Butoxicarbonilamino-propil)-6-cloro-2-fluoro-ácido benzóico éster butílico	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.27-7.14 (2H, m), 4.95-4.92 (1H, m), 4.71-4.69 (1H, m), 4.37 (2H, t), 1.79-1.63 (4H, m), 1.55-1.40 (11H, m), 0.98-0.87 (6H, m). MS: 410.1 ([M+Na]$^+$).	Intermediario clave KI-3g
KI-3h		[(R)-1-(4-Cloro-2-fluoro-fenil-3-ácido borónico)-propil]-ácido carbámico tert-éster butílico	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.24-7.05 (2H, m), 4.95 (1H, bs), 4.66 (1H, bs), 3.64 (2H, s), 1.82-1.66 (2H, m), 1.39 (9H, bs), 0.87 (3H, t). LCMS: 354.1 (MNa^+).	Intermediario clave KI-3h
KI-4		(2,4-Difluoro-3-hidroxi-bencil)-ácido carbámico tert-éster butílico	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 6.93-6.76 (2H, m), 4.89 (1H, bs), 4.34 (2H, s), 1.47 (9H, s).	Intermediario clave 4
KI-5		4-(3-Aminometil-2,6-difluoro-fenoxi)-fenilamina	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54-7.45 (1H, m), 7.40 (2H, d), 7.35-7.25 (1H, m), 7.20-7.11 (2H, m), 4.25 (2H, s).	Intermediario clave 5

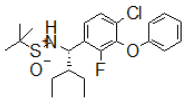
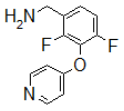
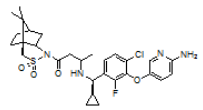
KI-6		3-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-2,4-difluoro-bencilamina	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.47-7.35 (1H, m), 7.29-7.17 (1H, m), 6.74 (1H, d), 6.59 (1H, d), 6.39 (1H, dd), 5.96 (2H, s), 4.22 (2H, s). [M-NH2]+ 263	Intermediario clave 6
KI-7		4-Fluoro-3-fenoxi-bencilamina	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.44-7.27 (3H, m), 7.27-7.19 (2H, m), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 3.76 (2H, s). [MH]+ = 201	Intermediario clave 7
KI-8		(S)-3-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-ácido propiónico	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.44-7.36 (2H, m), 7.36-7.26 (2H, m), 7.12-7.02 (1H, m), 6.85 (2H, d), 5.06 (1H, t), 3.06 (1H, dd), 2.97 (1H, dd), 1.19 (9H, s).	Intermediario clave 8
				

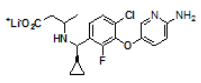
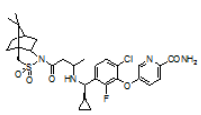
KI-10		4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-ácido benzoico	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.76 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.36 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.92 (2H, d). [MH]- = 265	Intermediario clave 10
KI-11		(Z)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-ácido but-2-enoico éster metílico	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.98 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.36 (2H, t), 7.25 (1H, t), 7.11 (1H, t), 6.88 (2H, d), 4.80 (1H, q), 4.48 (1H, s), 3.54 (3H, s), 1.93-1.64 (5H, m), 0.97-0.77 (3H, m).	Intermediario clave 11
KI-12		(R)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-ácido butírico éster metílico	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.45-7.36 (2H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 7.06 (1H, t), 6.85 (2H, d), 4.00 (1H, dd), 3.63 (3H, s), 3.00-2.88 (1H, m), 2.53 (1H, dd), 2.29 (1H, dd), 1.91-1.75 (1H, m), 1.72-1.59 (1H, m), 1.06 (3H, d), 0.84 (3H, t). [M+H]+ 380.0	Intermediario clave 12
KI-13		(S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-ácido butírico éster metílico	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.44-7.26 (4H, m), 7.07 (1H, t), 6.85 (2H, d), 4.03 (1H, dd), 3.63 (3H, s), 2.98-2.79 (1H, m), 2.42-2.35 (2H, m), 1.93-1.77 (1H, m), 1.76-1.60 (1H, m), 1.07 (3H, d), 0.84 (3H, t). [M+H]+ 380.0	Intermediario clave 13

KI-14		3-(2,3-Dihidro-benzofurano-5-iloxi)-2,4-difluoro-bencilamina	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.45-7.33 (1H, m), 7.28-7.16 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.74-6.60 (2H, m), 4.55 (2H, t), 4.22 (2H, s), 3.18 (2H, t), 2.71 (3H, s). [M-NH2]+ 261	Como el Intermediario clave 6
KI-15		4-(3-Aminometil-2,6-difluoro-fenoxi)-2-metil-fenilamina	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.31-7.20 (1H, m), 7.12-7.00 (1H, m), 6.72-6.63 (2H, m), 6.59 (1H, dd), 3.86 (2H, s), 2.14 (3H, s).	Como el Intermediario clave 5 usando 5- fluoro-2-nitro tolueno en paso 1
KI-16		Amino-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-ácido acético	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.51-7.41 (1H, m), 7.41-7.25 (3H, m), 7.18-7.07 (1H, m), 6.96 (2H, d), 5.38 (1H, s).	Paso 2 de ejemplo 46
KI-17		[1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-ácido acético éster etílico	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.51-7.40 (1H, m), 7.40-7.29 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.57 (1H, dd), 4.35-4.23 (2H, m), 4.04-3.90 (2H, m), 2.31-2.19 (1H, m), 2.16-2.03 (1H, m), 1.30 (3H, t), 0.90 (3H, t).	Como Ejemplo 42 usando etilbromoacetato

KI-18		(R)-2-Metil-propano-2-ácido sulfínico[(S)-1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-amida	[M+H]+ 368	Como para el Intermediario clave 1, paso 5 pero usando (R)-tert-butilsulfinimida
KI-19		(S)-2-Metil-propano-2-ácido sulfínico[(R)-1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-amida	[M+H]+ 368	Un isómero meno aislado del Intermediario clave 1, paso5
KI-20		trans-N-(4-Amino-ciclohexilo)-N-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-bencil)-acetamida	1H NMR(Mezcla de rotámeros) 400 MHz, DMSO-d6): 7.99-7.72 (2H, m), 7.55-7.30 (3H, m), 7.22-7.02 (2H, m), 6.94-6.83 (2H, m), 4.59 (0.8H, s), 4.45 (1.2H, s), 4.30-4.16 (0.4H, m), 3.79-3.69 (0.6H, m), 2.99-2.87 (1H, m), 2.20 (1.6H, s), 1.98-1.87 (3.5H, m), 1.73 (1.2H, d), 1.63-1.31 (4.7H, m). [M+Na]+ 413.0	Paso 1 de ejemplo 273
KI-21		[(R)-1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-[(R)-1-(2-cloro-piridina-3-il)-etil]-amina	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.45 (1H, dd), 8.18 (1H, dd), 7.63-7.52 (2H, m), 7.52-7.29 (3H, m), 7.16-7.06 (1H, m), 6.87 (2H, d), 4.75 (1H, q), 4.32 (1H, dd), 2.36-2.23 (1H, m), 2.14-1.98 (1H, m), 1.71 (3H, d), 0.83 (3H, t). [M+H]+ 419	Preparado de una manera análoga para ejemplo 5/6 usando 1-(2-Cloro-piridina-3-il)-etanona y (*R*)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina, seguido de una separación de diastereómeros por una

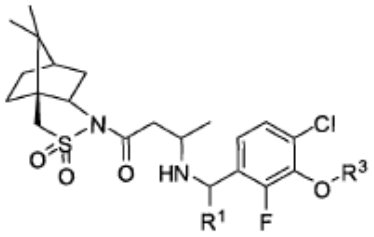
				cromatografía de columna .
KI-22		[(R)-1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-[(S)-1-(2-cloro-piridina-3-il)-etil]-amina	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.45 (1H, dd), 8.13 (1H, dd), 7.62-7.51 (2H, m), 7.47 (1H, dd), 7.41-7.30 (2H, m), 7.17-7.07 (1H, m), 6.89 (2H, d), 4.74 (1H, q), 4.63 (1H, dd), 2.34-2.21 (1H, m), 2.19-2.05 (1H, m), 1.75 (3H, d), 0.88 (3H, t). {M+H]+ 419	Como para KI-21

KI-25		(R)-N-[(S)-1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-2-etil-butil]-2,2-dimetil-propano-sulfinamida	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.38 (1H, dd), 7.35-7.25 (3H, m), 7.08 (1H, t), 6.82 (2H, d), 4.55 (1H, dt), 1.90-1.77 (1H, m), 1.77-1.63 (1H, m), 1.63-1.48 (1H, m), 1.44-1.29 (1H, m), 1.24-1.17 (1H, m), 1.14 (9H, d), 0.95 (3H, t), 0.85 (3H, t). [M+H]+ 426.0	Como pra Ejemplo 276 paso 1 usando 3-pentil bromuro de magnesio en paso 1.
KI-26		2,4-Difluoro-3-(piridina-4-iloxi)-bencilamina	[M+H]+ 237	Como para KI-6 usando piridina-4-il ácido borónico en paso 1.
KI-27			LCMS: 591.4 (MH^+).	Del Ejemplo 397 usando el Método general 1 más adelante. Agitado por 4 días. Purificado en sílica (60g - 1:1 arriba de 2:1 EtOAc/heptanos) para dar (380mg, 44% de rendimiento).

KI-28			LCMS: 394.2 (MH^+).	De KI-27 usando el Método general 2 más adelante.
KI-29			LCMS: 619.5 (MH^+).	Del Example 398 usando el Método general 1 más adelante. Agitado por 4 días. Purificado en sílica (40 g - 1:1 arriba de 2:1 EtOAc/heptanos) para dar

MÉTODOS GENERALES

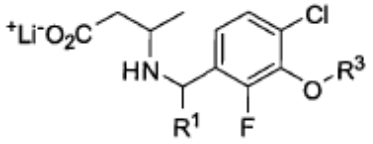
Método General 1-conversión de un compuesto de fórmula (1) en donde R^0 y R^2 son ambos hidrógeno a un aducto de alcanforsultama de fórmula :



Para la sal de hidrocloruro (0.5 mmol, 1.0 eq) del compuesto de bencilamina de fórmula (1) (R^0 y R^2 son ambos hidrógeno) se añadió DCM (5 ml) y solución sat. Solución de $NaHCO_3$ (5 ml) [pH verificado > 7]. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. A la amina libre se añadió THF (1 ml), perclorato de litio (74.5 mg, 0.7 mmol, 1.4 eq) y (R)-(-)-(2-butenoil) -2.10-alcanforsultama (170 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq). La reacción se agitó a 20 ° C durante el tiempo especificado.

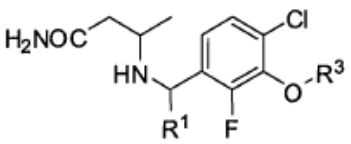
Se añadió EtOAc (10 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y después sat. salmuera (10 ml). La capa orgánica se s ecó, se filtró y se concentró al vacío. El material se purifi có por cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc/heptano).

Método General 2-Hidrólisis de un aducto de alcanforsultama p ara dar una sal de carboxilato de litio de la fórmula



El aducto de alcanforsultama (0.5 mmol, 1.0 eq) pre parado por el Método general 1 se disolvió en THF (20 volúmen es) y una solución acuosa 1M de LiOH se añadió (1.0 ml, 1.0 m mol, 2.0 eq). La mezcla se agitó durante la noche y luego el solvente se eliminó al vacío. Una tira de THF se utilizó para eliminar el agua residual.

Método General 3-Conversión de la sal de carboxilato de litio preparado por el Método general 2 en la correspondiente amid a de la fórmula



Para la sal de litio (0.5 mmol) disuelto en DMF (10

ml) se cargó secuencialmente de NH_4Cl (133 mg, 2.5 mmol, 5 eq), trietilamina (488 µl, 3.5 mmol, 7 eq) y, a continuación HATU (285 mg, 0.75 mmoles, 1.5 eq); la mezcla se agitó por 5-24 horas a 20°C. HATU adicional se cargó como se requiere. Se añadió EtOAc (20 ml) y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml), LiCl al 10% (10 ml) y sat. salmuera (10 ml) antes de secar, se filtró y se concentró al vacío. El material se purificó por cromatografía en columna sobre sílica (60-100 equivalentes) eluyendo con $MeOH/NH_3$ ya sea en DCM o EtOAc. [Sílice normal de grado:ZEOprep 60/40- 63 micras (Apollo Scientific); grado de sílica TLC:gel de sílica 60 H, 90 % < 55µm (Merck)].

Las sales de hidrocloruro se formaron mediante la disolución de la base libre, ya sea en Et_2O, EtOAc o DCM y la adición de 2 eq de HCl en EtOAc (2 M) o Et_2O (2M). El sólido se aisló por filtración y se secó usando un horno de vacío a 40 – 50°C.

Método General 4-Reducción de un sustituyente nitro aromático a un sustituyente amino aromático

A una solución de un compuesto nitro (0.098 mmol, 1 eq) se añadió polvo de Fe en MeOH (2.5 ml) (54 mg, 0.98 mmol, 10 eq) y NH_4Cl (52 mg, 0.98 mmol, 10 eq) disuelto en agua (

1.8 ml). La reacción se agitó bajo N_2 a 60°C durante 1 h. La reacción se filtró a través de Celite, el parche se lavó con MeOH (2 x 25 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía (sílica, 3 g) eluyendo con 0.2 % 0.88 de amoníaco/9.8 % de MeOH/90 % de EtOAc. El residuo se disolvió en Et_2O (3 ml) y EtOAc (1.5 ml) y a la solución se le añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (0.5 ml). El blanco precipitado se filtró, se lavó con Et_2O (2 ml) y se secó en un horno a 40° C durante la noche bajo vacío.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-metil-propilamina. hidrocloruro

Paso 1 Una mezcla de 2,4-difluoro-3-hidroxibenzaldehído (1.67 g, 10.5 mmoles), ácido fenil borónico (3.2 g, 26.4 mmol), cobre (II) acetato (2.4 g, 13.7 mmol), piridina (1.0 g, 10.5 mmol), piridina-N-óxido (4.25 ml, 52.5 mmol) y tamices moleculares de 4Å (2.5 g) en DCM (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se inactivó con una sat. carbonato de hidrógeno de sodio y la suspensión resultante se filtró a través de celite. Las capas se separaron y

la fracción acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna. Eluyendo con 20 % de DCM en petróleo proporcionó 2,4-Difluoro-3-fenoxibenzaldehído (2.26 g) como un impuro, aceite incoloro, el cual se usó sin purificación adicional.

Paso 2 2,4-Difluoro-3-fenoxibenzaldehído (2.2 g) se hizo reaccionar con sulfinimida terct- butilo y titanio (IV) etóxido como se describe en la síntesis del intermedio clave 1, paso 4 para dar 2-metil-propano-2-ácido sulfínico 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-met-(E)-ilideneamida (1.79 g) como un sólido de color blanquecino. MS:$[M + H]^+$ 338.

Paso 3 A una solución enfriada (-78 ° C) de 2-metil-propano-2 –ácido sulfínico 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-met-(E)-ilideneamida (100 mg, 0.3 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota el litio iso-propilo (0.57 ml de una solución 0.7 M en pentanos, 0.4 mmol) manteniendo una temperatura por debajo de -68 ° C. La solución resultante se agitó a -78 ° C durante 1 hora, después se repartió entre una solución sat. de cloruro de amonio y DCM. Las fracciones orgánicas se secaron sobre el sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. E

l residuo se volvió a disolver en metanol (1.5 ml) y se añadi ó HCl (0.15 ml de una solución 4 M en dioxano). Después de ag itar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reac ción se evaporó a sequedad y se trituró con éter dietílico pa ra dar el compuesto base (64 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 3

1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina. hidrocloruro

Bromuro de etil magnesio (0.23 ml de una solución 3 M en éter dietílico, 0.69 mmol) se añadió a una solución de zinc dimetil (0.76 ml de una solución 1 M en heptanos, 0.76 m mol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se transfirió mediante una cánul a a una solución enfriada (-78 ° C) de 2-metil-propano-2 – ác ido sulfínico 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-met-(E)-ilidene amida (preparado como se describe en el Ejemplo 1) (150 mg, 0 .44 mmoles) en THF (5 ml). La solución resultante se agitó a -78 ° C durante 1 hora, se añadió bromuro de etil magnesio (0 .23 ml de una solución 3 M en éter dietílico, 0.67 ml) y la r eacción se agitó 1 hora más a -78 ° C. La reacción se inactiv ó con una solución sat. de cloruro de amonio, se dejó calenta r a temperatura ambiente y se extrajo con DCM. Las fracciones

orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se volvió a disolver en metanol (2 ml) y se añadió HCl (2 ml de una solución 4 M en dioxano). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la m ezcla de reacción se evaporó a sequedad y se trituró con éter dietílico para dar hidrocloruro de 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina hidrocloruro (110 mg) como un sólido blanco.

Ejemplos 5 y 6

Trans-N-[1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-ciclohexano-1,4-diamina y cis-N-[1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-ciclohexano-1,4-diamina dihidrocloruro

Paso 1 Se añadió trietilamina (0.04 ml, 0.29 mmol) a una mezcla de clorhidrato de 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil) – propilamina hidrocloruro (80 mg, 0.27 mmol) y (4-oxo-cicl ohexil) – éster tert-butil de ácido carbámico (57 mg, 0.27 mm ol) en DCE (4 ml), seguido de ácido acético glacial (0.03 ml, 0.53 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (113 mg, 0.53 mm oles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente d urante 2 horas, después se vertió en 1M de hidróxido de sodio y se extrajo en DCM. El residuo se purificó por hplc prepara

tiva para dar el trans-sustituido {4-[1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-ciclohexil} éster tert-butil del ácido-carbámico (43 mg) como un sólido blanco. MS:$[M + H]^+$ 461. La elución adicional dió el cis- sustituidos {4-[1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-ciclohexil} – éster tert-butilo de ácido carbámico (51 mg) como un gel incoloro. MS:$[M + H]^+$ 461.

Paso 2 Trans {4-[1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-ciclohexil} – éster tert-butil de ácido carbámico (51 mg, 0.09 mmol) se disolvió en una solución 4M de HCl en acetato de etilo (3 ml) y se agitó durante 3 horas. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto base (33 mg) como un sólido blanco. El derivado cis se desprotegió y se aisló de una manera análoga.

Ejemplo 7

(4 –Aminometil-pirimidina-2-il)-[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) – propil] – amina hidrocloruro

Paso 1 Una mezcla de 2-cloro-pirimidina-4-carbonitrilo (preparado de forma análoga a WO2010/025553 página 55 pas

o 7, 110 mg, 0.79 mmol), (R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina (preparado de una manera análoga para Intermedio clave 1) (249 mg, 0.79 mmol), carbonato de potasio (450 mg, 3.3 mmol) y dimetilformamida (3 ml) se calentó a 100 ° C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua, 10% de cloruro de litio acuoso y salmuera saturada. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró, purificado por cromatografía en columna, eluyendo con 5-30 % acetato de etilo en petróleo para proporcionar 2-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-pirimidina-4-carbonitrilo (132 mg) como un aceite. MS:$[M + H]^+$ 383/385

Paso 2 Una mezcla de 2-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-pirimidina-4-carbonitrilo (132 mg, 0.35 mmol) y níquel Raney (cantidad catalítica) en acetato de etilo (4 ml) y amoníaco en metanol (7N, 4 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Después, la mezcla se filtró a través de papel GF-A Un bajo succión y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa y se saló usando ácido clorhídrico 2 N en acetato de etilo para proporcionar (4-aminometil-pirimidina-2-il)-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil] – amina hidrocloruro como un sólido blanco.

Ejemplo 8

(5-Aminometil-pirimidina-2-il)-[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fen oxi-fenil) – propil] – amina hidrocloruro

Paso 1 (5-Bromo-pirimidina-2-il)-[(R) -1-(4-cloro-2 -fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-amina se preparó de manera an áloga a la del Ejemplo 7 Etapa 1, utilizando 5-bromo-2-clorop irimidina. MS:$[M + H]^+$ 436/438

Paso 2 2- [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) -propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo se preparó usando la ruta análoga a la aquella descrita en US2009/0062541. MS:$[M + H]^+$ 383/385

Paso 3 2-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)- propilamino]-pirimidina-5-carbonitrilo se redujo usando el pr ocedimiento del Ejemplo 7 Etapa 2 para proporcionar (5 – amin ometil-pirimidina-2-il-[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-feni l) – propil]-amina hidrocloruro como un sólido blanco.

Ejemplo 9

(S)-N-(2 -amino -etil) -2 – [(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi -fenil) – propilamino]- propionamida dihidrocloruro

Paso 1 (R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina (preparado de una manera análoga pasra Intermedio clave 1) (50 mg, 0.16 mmol) se sometió a alquilación usando (R) -2-trifluorometano-sulfoniloxi – áciso propiónico éster metílico (0.95 ml, 0.95 mmol) de una manera análoga a US2006/0105964 Ejemplo 1 Paso 1 proporcionando (S) -2-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido propiónico éster metílico como un aceite (77 mg). MS:$[M + H]^+$ 366/368

Paso 2 (S)-N-(2 -Amino -etil) -2-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-propionamida dihidrocloruro se preparó por hidrólisis, formación de enlace amida (usando (2-amino -etil) – ácido carbámico éster tert-butil) y desprotección de acuerdo con métodos en el Ejemplo 131 Etapa 2 y el Ejemplo 223.

Ejemplo 13

C-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-C-(1,2,3,6-tetrahidro-piridina-4-il) -
metilamina. dihidrocloruro

A una solución de 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-met-(E)-ilideneamida (preparado como se describe en el Ejemplo 1) (200 mg, 0.59 mmol), bis (acetonitrilo) (1,5-ciclooctadieno) rodio (I) tetrafluoroborato (22 mg, 0.06 mmoles) y (N-Boc) -1,2,3,6-tetrahidropiridina-4 – ácido borónico éster de pinacol (180 mg, 0.59 mmol) en dioxano (2.5 ml) se añadieron trietilamina (0.17 ml, 1.18 mmol) y agua (2.5 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se repartió entre agua y DCM. La fracción acuosa se extrajo adicionalmente con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró y purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 30-40 % acetato de etilo en petróleo. El residuo (90 mg) se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió HCl (1 ml de una solución 4 M en dioxano). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la solución se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto base como un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 14

C-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-C-piperidina-4-il-metilamina. dihidrocloruro

Una suspensión de C-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-C-(1,2,3,6-tetrahidro-piridina-4-il)-metilamina (30 mg, 0.1 mmol) y Pd/C (30 mg) en metanol (2 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas, después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con un pequeño volumen de metanol para dar el compuesto base como un sólido blanco.

Ejemplos 15A y 15B

1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-nitro-etilamina (Compuesto 15A) y
1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-etano-1,2-diamina (Compuesto 15B)

Paso 1 Tetrabutil de fluoruro de amonio (1.2 ml de una solución 1 M en THF, 1.2 mmol) se añadió a una solución de 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-met-(E)-ilideneamida (preparado como se describe en el Ejemplo 1) (400 mg, 1.2 mmol), en nitrometano (3 ml). La reacción se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente, después se filtró a través de una almohadilla corta de sílice, eluyendo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y el

residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 30-40 % acetato de etilo en petróleo para producir 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-nitro-etilamina (Compuesto 15A) (240 mg) como un sólido de color blanquecino. MS :. $[M + H]^+$ 399 La elución adicional proporcionó el otro diastereómero (80 mg) como una espuma de color blanco. MS :. $[M + H]^+$ 399 El primer diastereómero (76 mg, 0.19 mmol) se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió HCl (2 ml de una solución 4 M en dioxano). Después de agitar durante 1 hora, la solución se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico para dar el producto (53 mg) como un sólido blanco.

Paso 2 1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-nitro-etilamina (43 mg, 0.16 mmol) se disolvió en metanol (2 ml). Se añadió Pd/C (40 mg) y HCl (1ml de una solución 4 M en dioxano, 4 mmol) y la suspensión resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró y se trituró con éter dietílico para dar el producto, 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-etano-1,2-diamina (Compuesto 15B), (35 mg) como un sólido blanco

Ejemplo 16

[1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-3-metil-butil]-metil-amina. hidrocloruro

Paso 1 Una solución de 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-3-metil-butilamina (preparado de forma análoga a la del Ejemplo 1) (70 mg, 0.24 mmol) y cloroformato de etilo (0.03 ml, 0.26 mmol) en DCM (4 ml) se enfrió a -30 ° C, antes se añadió trietilamina (0.04 ml, 0.26 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de ser inactivada con HCl 1M. La capa acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. carbonato de hidrógeno de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto, [1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-3-metil-butil] – ácido carbámico éster etílico, se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional

Paso 2 Hidruro de aluminio y litio (0.5 ml de una solución 2 M en THF) se añadió a una solución de [1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-3-metil-butil] – ácido carbámico éster etílico (0.24 mmol, asumida) en THF (5 ml) a 0 ° C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió de nuevo a 0 ° C y éter dietílico (5 ml) se añadió, seguido de agua (20 ml), hidróxido de so

dio al 15% (36 ml) y agua (40 ml). La suspensión resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo caliente. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para generar el compuesto base (12 mg) como un sólido.

Ejemplo 19

1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-N * 2 *-isopropil- etano-1,2-diamina. dihidrocloruro

Paso 1 2 -Metil-propano-2 – ácido sulfínico [1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-nitro-etil]-amida (preparado como se describe en el Ejemplo 15) (827 mg, 2.07 mmol) se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió HCl (5 ml de una solución 4 M en dioxano) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y se trituró con éter dietílico y el sólido se redisolvió en THF (10 ml). Se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (327 mg, 3.11 mmol), seguido de 1M de carbonato de hidrógeno sódico (6.2 ml, 6.2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La mezcla se extrajo con DCM y las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna. La elución con 0-10 % de acetato de etilo en petróleo pr

oporcionó [1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-nitro-etil] – ácido carbámico éster tert-butil (500 mg) como un sólido blanco. MS:$[M + Na]^+$ 417.

Paso 2 [1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-nitro-etil] – ácido carbámico éster tert-butil (500 mg, 1.26 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y THF (5 ml). Se añadió Pd/C y la suspensión se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno antes de ser filtrada. El filtrado se concentró al vacío para dar [1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-amino-etil] – ácido carbámico éster tert-butil (390 mg) como un polvo de color gris que se usó sin purificación adicional.

Paso 3 [1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-amino-etil] – ácido carbámico éster tert-butilo (80 mg, 0.22 ml) se amina reductivamente con acetona en una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 5/6, etapa 1. El producto se disolvió en metanol (2 ml) y HCl (2 ml de una solución 4 M en dioxano) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, antes de ser concentrada y se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto base (20 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 20

3 -Amino-3-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-N-piridina-4-il-propionamida. dihidrocloruro

Paso 1 Acetato de metilo anhidro (0.07 ml) se añadió a una solución enfriada de hexadimetilsilazida de sodio (0.9 ml de una solución 1 M en THF, 0.9 mmol) en éter dietílico (5 ml) a -78 ° C bajo una atmósfera inerte. La solución resultante se agitó 1 hora más a esta temperatura y una solución de 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-met-(E)-ilideneamida (preparado como se describe en el Ejemplo 1) se añadió (200 mg, 0.59 mmol) en éter dietílico (5 ml). La reacción se agitó durante 4 horas a -78 ° C, se inactivó con una solución sat. de cloruro de amonio y se dejó calentar a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fracción orgánica se concentró. El residuo se recogió en hidróxido de litio 1 M (2 ml), THF (1 ml) y metanol (1 ml) después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. 10 % de HCl se añadió hasta que apareció una suspensión y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavaron con HCl al 5% y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 3-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil) -3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino) – ácido propiónico (200 mg) como un polvo incoloro que se usó sin purificación adicional. MS:$[M + H]^+$ 398.

Paso 2 Una solución de 3-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil) -3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino) – ácido propiónico (100 mg, 0.25 mmol), 1-etil- 3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (58 mg, 0.3 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (40 mg, 0.3 mmol) y 4-aminopiridina (47 mg, 0.5 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La DMF se evaporó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavaron con solución sat. carbonato de hidrógeno sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en columna. La elución con 5 % de metanol en DCM proporcionó 3-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil) -3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-N-piridina-4-il-propionamida (32 mg) como un sólido impuro, que se usó sin purificación adicional. MS:$[M + H]^+$ 474.

Paso 3 El crudo 3-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil) -3-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-N-piridina-4-il-propionamida (32 mg, 0.07 mmol) se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió HCl (2 ml de una solución 4 M en dioxano). La mezcla se agitó durante 30 min, se concentró al vacío y se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto base (27 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 28

(R)-{3 -[(R)-1- (4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-butirilamino} – ácido acético éster metílico hidrocloruro.

Paso 1 Una solución de 3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido butírico éster metílico (Ejemplo 131 Paso 1) (743 mg, 1.96 mmol) e hidróxido de litio (2.74 ml de una solución acuosa 1 M, 2.74 mmol) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, lueg o se concentró.

Paso 2 Una porción de 100 mg del residuo se recogió en DMF (2 ml) y diisopropiletilamina (0.26 ml, 1.5 mmol) e h idrocloruro de éster metílico de de glicina (135 mg, 1.07 mmo l) seguido de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetramet iluronio (122 mg, 0.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de 2-(1H-7-azaben zotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato s e añadió (122 mg, 0.32 mmol) y la reacción se agitó 1 horas m ás. La mezcla se concentró, después se repartió entre agua y cloroformo. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se some

tió a hplc preparativa y posterior a una formación de sal de HCl para dar el (*R, R*) isómero (12 mg) como un sólido blanco. La elución adicional y posterior formación de sal de HCl dio el isómero (*R, S*) (19 mg) también como un sólido blanco.

Ejemplo 39

Alil-[1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-amina. hidrocloruro

Paso 1 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina hidrocloruro(preparado como se describe en el Ejemplo 3, paso 1) (400 mg, 1.33 mmol) se disolvió en cloroformo y se enfrió a 0 ° C antes de trietilamina se añadieron (0.41 ml, 2.93 mmol) y dicarbonato de di- tert-butil (349 mg, 1.6 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua y se separaron las capas. La porción acuosa se extrajeron adicionalmente con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar y *N*-Boc-1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina como un sólido impuro, que se usó sin purificación adicional. MS:$[M + Na]^+$ 386.

Paso 2 bromuro de alilo (0.01 ml, 0.14 mmol) se aña

dió a una suspensión de hidruro de sodio (5.6 mg de una suspe nsión al 60 % en aceites minerales, 0.14 mmol) y *N*-Boc-1-(2,4 -difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina (50 mg, 0.14 mmol) en T HF (3 ml) a 0 ° C. La reacción se agitó durante 1 hora a 0 ° C, 1 hora a temperatura ambiente y durante la noche a 60 ° C. Bromuro de alilo (0.01 ml, 0.14 mmol) e hidruro de sodio (5. 6 mg de una suspensión al 60 % en aceites minerales, 0.14 mmo l) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora más a 70 ° C. La mezcla se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se c oncentró. El residuo en bruto se recogió en HCl (4 ml de una solución 4 M en acetato de etilo), se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se concentró y se trituró con éter die tílico para dar el compuesto base (14 mg) como un sólido.

Ejemplo 42

[1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-(2-metoxi -etil)-ami na. hidrocloruro

1-Bromo-2-metoxietano (36 mg, 0.26 mmol) se añadió a una suspensión de 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilami

na hidrocloruro (preparado como se describe en el Ejemplo 3) (80 mg, 0.26 mmol) y carbonato de potasio (84 mg, 0.52 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 ° C durante 1 hora. Se añadió DMSO (1 ml) y la reacción se calentó durante otras 6 horas a 80 ° C. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo y las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto base (20 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 45

2-[1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-etanol. clorhidrato

Paso 1 bromoacetato de etilo (0.033 ml, 0.26 mmol) y yoduro de potasio (3 mg, cat) se añadieron a una suspensión de 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina hidrocloruro (preparado como se describe en Ejemplo 3) (80 mg, 0.26 mmol) y di-iso-propiletilamina (0.1 ml, 0.52 mmol) en THF (2 ml). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y luego a 60 ° C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre una solución sat. carbonato de hidrógeno sódico y acetato de etilo y las fracciones orgánicas se secaron sobre

sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por hplc preparativa para dar [1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido acético éster etílico (30 mg) como un sólido. MS:$[M + Na]^+$ 372.

Paso 2 Hidruro de aluminio y litio (0.04 ml de una solución 2 M en THF, 0.08 mmol) se añadió a una solución de [1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido acético de éster etílico (30 mg, 0.08 mmol) en THF (1 ml) a 0 ° C. La reacción se agitó durante 1 hora a 0 ° C, se añadió hidruro de litio y aluminio (0.04 ml de una solución 2 M en THF, 0.08 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 1 hora más. La mezcla de reacción se repartió entre hidróxido de sodio 1 M y acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron y el residuo se purificó por hplc preparativa para proporcionar el compuesto base (9 mg) como un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 46

2 -Amino-2-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-etanol. hidrocloruro

Paso 1 2,4-difluoro-3-fenoxibenzaldehído (2 g, 3.54

mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 1, Paso 1) se disolvió en THF (30 ml) y se enfrió a -40 ° C. Hexametildisilazida de litio (10.25 ml de una solución 1M en THF, 10.25 mmol) se añadió gota a gota. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas antes se añadió cianohidrina de acetona (1.56 ml, 17.1 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna. La elución con 20-35 % acetato de etilo en petróleo dio amino-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-acetonitrilo (940 mg) como una goma naranja. MS:$[M + H-NH_3]^+$ 244.

Paso 2 Amino-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-acetonitrilo (233 mg, 0.90 mmol) se calentó a reflujo en HCl 6N durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno, después se trituró con éter dietílico para dar amino-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil) –ácido acético (262 mg) como un sólido de color blanquecino. MS:$[M + H]^+$ 280.

Paso 3 A una solución de ácido amino-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil) – ácido acético (262 mg, 0.83 mmol) en metano

l (8 ml), se enfrió a 0 ° C se añadió cloruro de tionilo (0.1 8 ml, 2.5 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura a mbiente y se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar amino-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-ácido acético de éster m etílico (211 mg) como un sólido de color blanquecino. MS:[M + Na]$^+$ 316.

Paso 4 A una solución de amino-(2,4-difluoro-3-feno xi-fenil) – ácido acético de éster metílico (100 mg, 0.34 mmo l) en metanol (5 ml) se enfrió a 0 ° C se añadió (130 mg, 3.4 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas antes de inactivarse con hidróxido de sodio 1 M y se extrajo en DCM. Las fracciones orgánicas co mbinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron y el residuo se sometió a cromatografía en column a. La elución con 6 % NH_3 2M en metanol en DCM proporcionó el compuesto base (23 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 50

C-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-C-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-metilamina. dihidrobromuro

Paso 1 Cloruro de benzoilo (550 mg, 3.2 mmol) y carbonato de hidrógeno sódico (450 mg, 5.4 mmol) se añadió a una solución de amino-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-acetonitrilo (preparado como se describe en Ejemplo 46, etapa 1) (700 mg, 2.7 mmol) en acetona/agua (1:1, 10 ml). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, después se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 10-30 % acetato de etilo en petróleo, proporcionando *N*-benzoil-amino-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-acetonitrilo (971 mg) como un sólido blanco. MS:$[M + Na]^+$ 417.

Paso 2 Gas cloruro de hidrógeno se burbujeó a través de una solución de *N*-benzoil- amino-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-acetonitrilo (500 mg, 1.27 mmol) en etanol/éter dietílico (1:1, 10 ml) a 0 ° C. La solución se agitó durante 1 hora a 0 ° C, seguido de 2 horas a temperatura ambiente, después se almacenó a 4 ° C durante 72 horas. La solución se concentró y se trituró con éter dietílico.

El sólido blanco se disolvió en etanol anhidro (5 ml) y se añadió etilendiamina (2 ml). La reacción se agitó dur

ante 3 horas a temperatura ambiente, después 1 hora a reflujo , antes de ser neutralizada con una solución sat. carbonato de hidrógeno sódico y se extrajo en DCM. Fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna. La elución con 10 % de metanol en DCM generado [(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-metil] – ácido carbámico éster benzílico (60 mg como. de un sólido blanco MS:$[M + H_3O]^+$ 456.

Paso 3 A una solución de [(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-metil] – ácido carbámico (50 mg, 0.11 mmol) en ácido acético (1 ml) a 0 ° C se añadió HBr (2 ml de una solución 32 % en AcOH) y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con volúmenes abundantes de éter dietílico, después se secó para dar el compuesto base (37 mg) como un sólido de color amarillo.

Ejemplo 53

1-[1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-propan-2 -ol. hidrocloruro

Una mezcla de 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 3) (50 mg, 0.19 mmol) y 1-bromo-2-propanol (26 mg, 0.19 mmol) se calentó bajo irradiación de microondas a 120 ° C durante 8x15 min. El material se purificó por hplc preparativa para dar el compuesto base (15 mg) como una mezcla 5:1 de diastereómeros.

Ejemplo 54

(S) -2-[(R) -1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-propionamida hidrocloruro

Paso 1 (S) -2-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-N-(2,4-dimetoxi -bencil)-propionamida se preparó a partir del ácido (Ejemplo 9 Paso 2) de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 223 usando 2-4-dimetoxibencilamina. MS:$[M + H]^+$ 501

Paso 2 Una mezcla de (S) -2-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-N-(2,4-dimetoxi -bencil)-propionamida (100 mg, 0.2 mmol), ácido trifluoroacético (1 ml), anisol (0,05 ml) y DCM (1 ml) se agitó a 70 ° C durante la noche. La mezcla se dejó enfriar, se añadió DCM adicional y los licores orgánicos se lavaron con solución saturada de bicarbo

nato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por c romatografía en columna y se saló usando ácido hidroclórico 2 N en acetato de etilo y se secó en un horno de vacío. se prod ujo (S) -2-[(R)-1- (4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilam ino] – propionamida de hidrocloruro (16 mg).

Ejemplo 55

4-[1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-tetrahidro -f urano- 3 -ol. hidrocloruro

Una mezcla de 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propi lamina preparado como se describe en el Ejemplo 3 (50 mg, 0.1 9 mmol) y 3,4-epoxitetrahidrofurano (16 mg, 0.19 mmol) se cal entó bajo irradiación de microondas a 140 ° C durante un tota l de 6 horas con más y 3,4-epoxitetrahidrofurano (16 mg, 0.19 mmol) añadido cada hora. El material se purificó por hplc pr eparativa para dar el compuesto base (24 mg) como una mezcla 2:3 de diastereómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, Me- d3-OD):7.50-7.39 (1H, m), 7.39-7.24 (3H, m), 07.16-07.06 (1H, m), 6.95 (2H, d) , 4.57-4.18 (2H, m), 4.13-3.96 (2H, m), 3.94-3.62 (1H, m), 3. 62-3.53 (1H, m), 2.04 (2H, d), 0.95-0.83 (3H, m).

Ejemplo 56

3-[1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-propano-1 -ol. hidrocloruro

[3-(tert-Butil- dimetil-silaniloxi)-propil]-[1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-amina (preparada de una manera análoga a la del Ejemplo 5/6 usando 3-(tert-butildimetilsiloxi)-propanal en el paso 1) (126 mg, 0.29 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y fluoruro de amonio tetrabutil (0.58 ml de una solución 1M en THF, se añadió 0.58 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por hplc preparativa para dar el compuesto base (55 mg) como un sólido.

Ejemplos 59 y 60

C-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-C-piridina-3-il-metilamina. dihidrocloruro (Ejemplo 59A) ; C-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-C-piperidina-3-il-metilamina. dihidrocloruro (anti-diastereómero) (Ejemplo 59B) y C-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-C-piperidina-3-il-methilamina.dihidrocloruro (Syn-diastereómero) (Ejemplo 60)

Paso 1 Se añadió 3-Bromopiridina (590 mg, 3.7 mmol)

en éter dietílico (5 ml) gota a gota a una solución de n-butil litio (1.5 ml de una solución 2.5 M en hexanos) en éter dietílico (15 ml) a-78 ° C bajo una atmósfera inerte. Después de agitar a esta temperatura durante 30 minutos, una solución enfriada (-78 ° C) de 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-met-(E) ilideneamida (preparado como se describe en el Ejemplo 1) (500 mg, 1,5 mmol) se añadió en THF (8 ml). La reacción se agitó a esta temperatura durante otras 1.5 horas, después se inactivó con una solución sat. de cloruro de amonio (3 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente, antes de repartirse entre agua y DCM. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 70 % acetato de etilo en petróleo. La espuma blanca resultante se volvió a disolver en metanol (6 ml) y HCl (3 ml de una solución 4 M en dioxanos, 12 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico y se secó para dar C-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-C-piridina-3-il-metilamina. dihidrocloruro (Ejemplo 59A) (374 mg) como un sólido de color blanquecino. MS:$[M + H]^+$ 313.

Paso 2 Una suspensión de dióxido de platino (60 mg,

0.052 mmol) y C- (2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-C-piridina-3-il-metilamina (200 mg, 0.52 mmol) en metanol/etanol/i-propanol/DMF (1:1:1:1, 10 ml) se lavó abundantemente con N_2 antes de ser agitada bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por hplc preparativa para dar-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-C-piperidina-3-il-metilamina. dihidrocloruro (anti-diastereómero) (Ejemplo 59B) (7 mg) como un sólido blanco. La elución adicional dio C-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-C-piperidina-3-il-metilamina. dihidrocloruro (Syn-diastereómero) (Ejemplo 60) (24 mg) también como un sólido blanco.

Ejemplos 61 y 62

C-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-C-(tetrahidrofurano-3-il)-metilamina. hidrocloruro (anti-diastereómero) y C-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-C-(tetrahidro-furano-3-il)-metilamina. hidrocloruro(Syn-diastereómero)

Paso 1 Una solución de 1,6- difluorofenol (10.12 g, 78 mmol), cloruro de tert-butildimetilsililo (9,3 g, 62 mmol) e imidazol (6 g, 88 mmol) en DMF (50 ml) se agitó durante la noche bajo una atmósfera inerte ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre agua y petróleo y las fracciones orgán

icas combinadas se lavaron con agua, 10 % de carbonato de potasio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna. La elución con gasolina proporcionó 2-(tert-butildimetilsililoxi) -1,3-difluoro-benceno (13.74 g en forma de un aceite incoloro). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):7.19-7.04 (2H, m), 7.04-6.92 (1H, m), 0.98 (9H, s), 0.17 (6H, s).

Paso 2 Una solución de tetrahidrofurano-3-carboxaldehído (2.45 g, 24.5 mmol), tert-butilsulfinamida (3.11 g (25.7 mmol) y tetraetóxido de titanio (11.2 g, 50 mmol) en DCM (20 ml) se agitó durante la noche antes de salmuera (se añadieron 20 ml). la suspensión se filtró a través de celite y el filtrado se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna. La elución con 30 % acetato de etilo en petróleo generado 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico 1-(tetrahidro-furano-3-il)-met-(E)-ilideneamida (2.8 g) como un aceite de color amarillo pálido

Paso 3 sec-butil litio (3.15 ml de una solución 1.3 M en ciclohexano, 4,1 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 2-(tert-butildimetilsililoxi) -1,3-difluorobenceno (1

.0 g, 4.1 mmol) en THF (10 ml) a -78 ° C bajo una atmósfera i nerte. Después de 30 minutos a esta temperatura, una solución de ácido 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico 1-(tetrahidro-f urano-3-il)-met-(E)-ilideneamida (693 mg, 3.4 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a -78 ° C, antes de ser inactivada con solución sat. de cloruro de amonio (10 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Las capas se sep araron y la porción acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purifi có por cromatografía en columna, eluyendo con 60 % acetato de etilo en petróleo dio 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico [[3-(tert-butil- dimetil-silaniloxi) -2,4-difluoro-fenil]-(tetr ahidro-furano-3-il)-metil]-amida (715 mg) como una espuma bla nca. MS:$[M + H]^+$ 448.

Paso 4 A una solución de ácido 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico [[3-(tert-butil- dimetil-silaniloxi) -2,4-dif luoro-fenil]-(tetrahidro-furano-3-il)-metil]-amida (715 mg, 1 .6 mmol) en acetonitrilo (4.75 ml) y agua (0.25 ml) se añadió 1,8- diazabicycloundec-7-ene (0.24 ml, 1.6 mmol) y la soluci ón resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se reparti ó entre una solución sat. de cloruro de amonio y DCM. Las fra cciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtr

aron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna. La elución con acetato de etilo dio 2-metil-propano-2-ácido sulfínico [(2,4-difluoro-3-hidroxi-fenil)-(tetrahidro-furano-3-il)-metil]-amida (400 mg) como un espuma blanca. MS:$[M + H]^+$ 334.

Paso 5 2 -Metil-propano-2 – ácido sulfínico [(2,4-difluoro-3-hidroxi-fenil)-(tetrahidro-furano-3-il)-metil]-amida (385 mg, 1.15 mmol) se acopló con fenil de ácido borónico (352 mg, 2.9 mmol) usando el método descrito en el Intermediario clave 1, paso 1. El residuo se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió HCl (3 ml de una solución 4 M en dioxano). Después de 1 hora, la solución se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por hplc preparativa para dar el anti diastereómero (Ejemplo 61) (30 mg) como una espuma blanca. La elución adicional proporcionó el diastereómero *syn* (Ejemplo 62) (30 mg) como una espuma blanca.

Ejemplo 72

1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piridina-4-il-etilamina (Ejemplo 72A) y 1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piperidina-4-il-etilamina. dihidrocloruro (Ejemplo 72B)

Paso 1 Una solución de 4-metilpiridina (280 mg, 2.9 mmol) en THF (4 ml) se enfrió a 0 ° C y hexadimethilsilazida de litio (2.9 ml de una solución 1 M en THF, 2.9 mmol) se añ adió bajo una atmósfera inerte. La solución resultante se agi tó 30 minutos. aún más a esta temperatura y una solución de 2 -metil-propano-2 – ácido sulfínico 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-f enil)-met-(E)-ilideneamida (preparado como se describe en el Ejemplo 1) (500 mg, se añadió gota a gota 0.1.48 mmol) en THF (6 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de ser inactivada c on solución sat. de cloruro de amonio. Las capas se separaron y la porción acuosa se extrajo adicionalmente con DCM. Las f racciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se fil traron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatog rafía en columna, eluyendo con 50-100 % acetato de etilo en p etróleo que proporcionó el producto (342 mg) como una goma am arilla. Este se volvió a disolver en metanol (3 ml) y se añad ió HCl (3 ml de una solución 4 M en dioxano). Después de 1 ho ra el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico para dar 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piridina -4-il-etilamina (Ejemplo 72A) como un sólido amarillo pálido. MS:$[M + H-NH_3]^+$ 310.

Paso 2 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piridina-4

-il-etilamina (259 mg, 0.8 mmol) se redujo como se describe e n el Ejemplo 59, paso 2 para generar difluoro-3-fenoxi-fenil) -2-piperidina-4-il-etilamina. dihidrocloruro (Ejemplo 72B) (1 21 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 73

5-[Amino-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-metil]-1H-piridina-2-o na

Paso 1 THF (10 ml) y di-iso-butilo hidruro de alumi nio (0.04 ml de una solución 1M en tolueno, 0.04 mmol) se aña dieron a una mezcla de magnesio (690 mg, 28.3 mmol) y cloruro de litio (190 mg, 4.5 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se enfrió a 0 ° C y 5-bromo-2-cloropiridina (690 mg, 3.6 mmol) se añadió en una porción. Después de 30 m inutos, una solución de 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico 1 -(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-met-(E)-ilideneamida (preparad o como se describe en el Ejemplo 1) (1.205 g, se añadió 3.6 m mol) en THF (6 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatu ra ambiente y se agitó durante 1.5 horas. La mezcla se enfrió a 0 ° C y se inactivó con una solución sat. de cloruro de am onio, después se extrajo en DCM. Los extractos orgánicos comb inados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se e

vaporaron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna. La elución con 25-50 % de acetato de etilo en petrólro proporcionó 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico [(6-cloro-piridin-3-il)-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-metil]-amida (170 mg) como un aceite incoloro.

Paso 2 Una solución de 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico [(6-cloro-piridin-3-il)-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-metil]-amida (170 mg, 0.38 mmol) en HCl 6 N (5 ml) se calentó a reflujo durante la noche, antes de ser concentrada. El residuo se purificó por hplc preparativa para proporcionar 5-[amino-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-metil]-1H-piridin-2-ona (42 mg) como un sólido blanco. MS:$[M + H]^+$ 329.

Paso 3 Una solución de 5-[amino-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-metil]-1H-piridin-2-ona (30 mg, 0.09 mmol) en ácido acético (2 ml) se agitó durante 16 horas bajo una atmósfera de 0.344737 MPa de hidrógeno. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró, destilando azeotrópicamente con metanol. El residuo se purificó por hplc preparativa para dar el diastereoisómero syn (10 mg) del compuesto base como una goma incolora. La elución adicional dió el anti diastereómero (16 mg) en forma de una goma incolora.

Ejemplos 75 y 76

2-{[(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-piperidina-4-il-metil]-amino}-propan-1 -ol. dihidrocloruro (diastereoisómero 1) (Ejemplo 75)

2-{[(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-piperidina-4-il-metil]-amino}-propan-1 -ol. dihidrocloruro (diastereoisómero 2) (Ejemplo 76)

Paso 1 sec-butil litio (42.2 ml de una solución 1.3 M en ciclohexano, 54.9 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 2-(tert-butildimetilsililoxi) -1,3-difluorobenceno (preparado como se describe en el Ejemplo 61, paso 1) (9.05 g, 37.2 mmol) en THF (100 ml) a -70 ° C bajo una atmósfera inerte. Después de 30 minutos a esta temperatura, una solución de 4-{[(E)-2-metil-propano-2-sulfinilimino]-metil}-piperidina-1 - ácido carboxílico- éster tert-butil (preparado de forma análoga a la del Ejemplo 61, paso 2) se añadió (11.25 g, 35.4 mmol) en THF (50 ml) gota a gota, manteniendo una temperatura por debajo de -60 ° C. La reacción se agitó durante 1 hora más a esta temperatura, antes del fluoruro de amonio tetrabutil fue añadido (39 ml de una solución 1M en THF, 39 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, después se repartió entre éter dietílico y salmu

era. Las fracciones orgánicas se lavaron extensivamente con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. La fracción acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo y las fracciones orgánicas se secaron, filtraron y concentraron. Los dos residuos se combinaron para dar 4-[(2,4-difluoro-3-hidroxi-fenil)-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-metil]-piperidina-1- ácido carboxílico éster de tert – butil (15 g) como una espuma blanca, el cual se usó sin purificación adicional.

Paso 2 4-[(2,4-Difluoro-3-hidroxi-fenil)-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-metil]-piperidina-1-ácido carboxílico éster de tert-butil (1.5 g, 3.35 mmol) se acopló con ácido fenil borónico (610 mg, 5.03 mmol) usando el método descrito en el Intermedio clave 1, paso 1. El residuo (1.7 g) se disolvió en éter dietílico (10 ml) y se enfrió a 0 ° C. HCl (0.84 ml de una solución 4 M en dioxano, 3.35 mmol) se añadió. La reacción se agitó a 0 ° C durante 1 hora, a continuación a temperatura ambiente durante 48 horas. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna. La elución con 0-15% de metanol en DCM proporcionó 4-[amino-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-metil]-piperidina-1 – ácido carboxílico éster de tert-butil (780 mg) como una goma marrón pálido. MS:$[M + Na]^+$ 441.

Paso 3 4-[Amino-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-metil]-piperidina-1 – ácido carboxílico éster de tert-butil se trató con hidroxiacetona y luego con HCl como se describe en el Ejemplo 5/6. El producto se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 10 % de metanol en DCM para dar un diastereoisómero (20 mg) (Ejemplo 75) como un sólido de color blanquecino. La elución adicional dio el otro diastereoisómero (20 mg) (Ejemplo 76) también en forma de un sólido de color blanquecino.

Ejemplos 79 y 80

(S) -3-[(S) -1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-butiramida. hidrocloruro (Ejemplo 79) y (R) -3-[(S) -1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-butiramida. hidrocloruro (Ejemplo 80)

(*S*) -1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina (preparado de manera análoga al Intermedio clave 1, pero utilizando 6-cloro-2-fluoro-3 – metil fenol como material de partida) (80 mg, 0.25 mmol) se amina reductivamente con acetoacetamida usando el método descrito en el Ejemplo 5/6, paso 1. los diastereómeros se separaron por cromatografía en columna.

La elución con 0-50 % de metanol en DCM proporcionó el producto (*R, S)* (50 mg) como un sólido blanco. La elución adicional dio el (*S, S*) isómero (7 mg), también como un sólido blanco.

Ejemplo 87

2-[(R) -1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piridina-4-il-etilamino]-etanol (Ejemplo 87A) y 2-[(R) -1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piperidina-4-il-etilamino]-etanol (Ejemplo 87B)

Paso 1 A una suspensión de (*S*) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piridina-4-il-etilamina (150 mg, 0.38 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 72, pero usando (*R)*-tert – butil sulfinimida) en DCE (3 ml) se añadió trietilamina (0.1 ml, 7.6 mmol), 2-(tert-butildimetilsililoxi)-etanal (0.07 ml, 0.38 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (112 mg, 5.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre hidróxido de sodio 1M y DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se disolvió de nuevo en THF (2 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0.38 ml de una solución 1M en THF, 0.38 ml). Después de agitar durante 1.5 horas, la mezcl

a de reacción se repartió entre una solución sat. de cloruro de amonio y DCM. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna. La elución con metanol al 5-10% en DCM dio 2-[(*S*) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piridina-4-il-etilamino]-etanol (Ejemplo 87A) (140 mg) como un aceite de color amarillo. MS:$[M + H]^+$ 371.

Paso 2 2-[(*S*) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piridina-4-il-etilamino]-etanol (240 mg, 0.65 mmol) se redujo como se describe en el Ejemplo 59, paso 2, pero utilizando metanol como disolvente para generar Ejemplo 87B) (20 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 88

(S) -3-[(R) -1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-butiramida. hidrocloruro

Paso 1 6-Cloro-2-fluoro-3-metilfenol (35 g, 0.218 moles), fluoruro de cesio (100 g, 0.654 moles) y acetonitrilo (350 ml) se combinaron, agitando a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. 2-(Trimetilsilil) triflato de fenilo (65 g, 0.218 mol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió durante 20

minutos, seguido por acetonitrilo (250 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con hidróxido de potasio acuoso al 10 % (350 ml) y se extrajo con petróleo (7 x 700 ml). Los orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío a 40 ° C para dar 1-cloro-3-fluoro-4-metil-2-fenoxibenceno (44,5 g, 0.188 mol).

Paso 2 1-Cloro-3-fluoro-4-metil-2-fenoxibenceno (44,5 g, 0.188 mol), N-bromosuccinimida (100,4 g, 0.564 mol), azobisisobutironitrilo (2.2 g, 0.013 mol) y tetracloruro de carbono (445 ml) se agitaron en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80 ° C durante la noche. Además se añadieron N-bromosuccinimida (20 g, 0.112 mol) y azobisisobutironitrilo (2.2 g, 0.013 mol). El calentamiento se continuó durante otras 6 horas, cuando la reacción era completa por ^{1}H NMR. El calentamiento se retiró y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (440 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 220 ml) y los orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío a 40 ° C para dar 1-cloro-4-dibromometil-3-fluoro-2-fenoxibenceno (98.3 g). El material se usó directamente sin purificación.

Paso 3 1-Cloro-4-dibromometil-3-fluoro-2-fenoxibenceno (98.3 g), isopropanol (740 ml), nitrato de plata (64 g, 0.376 mol) y agua (150 ml) se combinaron. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío a 40 ° C y agua (375 ml) se añadió al residuo. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 375 ml) y los orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío a 40 ° C. El residuo se cromatografió sobre una almohadilla de sílice, eluyendo con un gradiente de 5-10 % acetato de etilo/petróleo para dar 4-cloro-2-fluoro-3-fenoxibenzaldehído (31 g, 0.123 mol).

Paso 4 4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxibenzaldehído (37.8 g), (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinamida (19.1 g, 0.158 mol), de titanio (IV) etóxido (68.8 g, 0.301 mol) y diclorometano (565 ml) se combinaron. La mezcla resultante se agitó durante la noche bajo nitrógeno. La solución se diluyó con diclorometano (565 ml) y decahidrato de sulfato de sodio sólido (380 g) se añadió con agitación vigorosa durante 1 hora. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío a 40 ° C. El residuo se cromatografió sobre una almohadilla de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-20 % acetato de etilo/petróleo para dar (R)-2-metilpropano-2 – ácido sulfínico 1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxifenil) met-(E)-ilideneamida (26.8 g, 0.076 mol

).

Paso 5 Se añadió una solución de bromuro de etilmagnesio (50 ml, 0.15 mol) durante 35 minutos a una solución de (R)-2-metilpropano-2 – ácido sulfínico 1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxifenil) met-(E)-ilideneamida (26.5 g) en tetrahidrofurano (530 ml) a -70 ° C. Después de 3 hrs. de agitación a -70 ° C, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio saturado (270 ml). Se añadió agua (270 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 270 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada (270 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentró al vacío a 40 ° C. El residuo se cromatografió sobre una almohadilla de sílice, eluyendo con un gradiente de 20-60 % acetato de etilo/petróleo para dar (R)-2-metilpropano-2 – ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxifenil)-propil] amida (11.9 g, 0.031 mol).

Paso 6 El cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (24 ml) se añadió a una solución de (R)-2-metilpropano-2 – ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxifenil) propil] amida (11.9 g, 0.031 mol) en metanol (120 ml). Después de agitar durante 1 hora, la solución se concentró al vacío a 40 ° C. El residuo se suspendió en 3:1 de petróleo/éter (120 ml), se f

iltró y se secó al vacío a 40 ° C para dar (R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxifenil) hidrocloruro de propilamina (9.3 g, 0.029 mol).

Paso 7 Se añadió trietilamina (0.04 ml, 0.25 mmol) a una mezcla de (R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) hidrocloruro de propilamina (80 mg, 0.25 mmol) y acetoacetamida (26 mg, 0.25 mmol) en DCE (3 ml), seguido por ácido acético glacial (0.04 ml, 0.5 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (164 mg, 0.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió en carbonato de hidrógeno de sodio saturado y se extrajo en DCM. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Los diastereómeros se separaron por cromatografía en columna. La elución con metanol al 0-10% en DCM proporcionó el isómero (*R, R*) que se convirtió posteriormente en el compuesto base de la sal de hidrocloruro (35 mg). La elución adicional proporcionó el isómero (S, R) que se convirtió posteriormente en la sal de hidrocloruro del compuesto del título (3 mg).

Ejemplo 91

N-Cianometil-3-[(S) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-propionamida. hidrocloruro

Paso 1 (R) -1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina se hizo reaccionar con acrilato de etilo en un horno de microondas para dar 3-[(R) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido propiónico de éster etílico.

Paso 2 Hidróxido de litio (152 mg, 3.7 mmol) se añadió a una solución de 3-[(R) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido propiónico éster etílico (658 mg, 1.8 mmol) en THF:metanol:agua (2:1:1, 5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se ajustó a pH 7 usando HCl 2 M y después se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por hplc preparativa para dar de 3-[(*R)* -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido propiónico (180 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS:$[M-H]^-$ 334.

Paso 3 Una solución de 3-[(*R*) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido propiónico (67 mg, 0.2 mml), 1-etil- 3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (42 mg, 0.22 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0.22 mmol) y aminoacetonitrilo (11.3 mg, 0.2 mmol) en DMSO (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se purificó por hplc preparativa para proporcionar el compuesto base (10 mg) com

o un sólido.

Ejemplo 92

3-[(*S*) -1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-N-(2-hidroxi -etil)-propionamida. hidrocloruro

Paso 1 3-[(*R*) -1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido propiónico (preparado como se describe en el Ejemplo 91) (67 mg, 0.2 mml) se trató con 2-(tert-butildimetilsilaniloxi)-etilamina como se describe en el Ejemplo 91, paso 3 para proporcionar *N*-[2-(tert-butil-dimethil-silaniloxi)-etil]-3-[(*R*)-1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-propionamida como un sólido. MS:$[M + H]^+$ 493.

Paso 2 Una solución de *N*-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-3-[(*R*)-1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-propionamida (103 mg, 0.21 mmol) y fluorita de tetrabutilamonio (0.42 ml de una solución 1M en THF, 0.42 mmol) en THF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró. El residuo se purificó por hplc preparativa para generar el compuesto base (28 mg) como un sólido.

Ejemplo 95

2-[1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piridina-4-il-etilamino]-propano-1 -ol (Ejemplo 95A) y (R) -2-[(*S*) -1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piperidina-4-il-etilamino]-propano-1 -ol. dihidrocloruro (Ejemplo 95B)

Paso 1 (*S*) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piridina-4-il-etilamina (preparado como se describe en el Ejemplo 72 usando (*S*)-tert-butilsulfinimida) (250 mg, 0.63 mmol) se trató con hidroxiacetona como se describe en el Ejemplo 5/6, etapa 1 para generar 2-[(*S*) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piridina-4-il-etilamino]-propano-1 -ol (Ejemplo 95A) (200 mg) como una mezcla 2:1 de diastereómeros. MS:$[M + H]^+$ 385.

Paso 2 2-[(*S*) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piridina-4-il-etilamino]-propano-1 -ol (170 mg, 0.44 mmol) se redujo como se describe en el Ejemplo 59, páso 2 para dar una mezcla de diastereoisómeros de (R) -2-[(S) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piperidina-4-il-etilamino]-propano-1 -ol. dihidrocloruro. Los diastereómeros se separaron por hplc preparativa para dar el diastereómero (*S, S*) (36 mg) como un sólido blanco. La elución adicional dio el diastereómero (*S, R)* (29 mg)también como un sólido blanco.

Ejemplo 97

3-[(R) -1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-propionamida. hidrocloruro

Una mezcla de (S) -1-(2-cloro-4-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina (preparado de forma análoga al Intermedio clave 1) (50 mg, 0.16 mmol), trietilamina (0.02 ml, 0.16 mmol) y 3-bromopropionamida (24 mg, 0.16 mmol) se calentó bajo irradiación de microondas a 120 ° C durante 2x30 minutos. La mezcla resultante se purificó por hplc preparativa para proporcionar el compuesto base (7 mg) como un sólido.

Ejemplo 100

2-[(S) -1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-etanol. trifluoroacetato

Paso 1 Intermedio clave 1 (200 mg, 0.67 mmol) se trató con (tert-butildimetilsililoxi)-acetaldehído (0.14 ml, 0.67 mmol) usando el método descrito en el Ejemplo 3, Paso 2 para generar butil- dimetil-silaniloxi)-etil]-[(S) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-amina (281 mg) como un sólido. MS:$[M + H]^+$ 247.

Paso 2 [2-(tert-Butil- dimetil-silaniloxi)-etil]-[*(S*) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-amina (170 mg, 0.55 mmol) se trató con fluorita de aminio tetrabutil como se describe en el Ejemplo 56 para proporcionar el compuesto base (35 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 102

Alil-[(S) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-amina. hidrocloruro

Una mezcla de bromuro de alilo (0.087 ml, 1.0 mmol) y el Intermedio clave 1 (300 mg, 1.0 mmol) se agitó durante la noche y el sólido resultante se purificó por hplc preparativa para proporcionar el compuesto base (89 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 103

2-[(S) -1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-etanotiol. hidrocloruro

Paso 1 ácido mercaptoacético (0.38 ml, 5.43 mmol) se añadió a una solución de clorotrifenilmetano (1.54 ml, 5.97

mmol) y trietilamina (0.83 ml, 5.97 mmol) en tolueno (15 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de ser concentrada. El residuo se repartió entre agua y cloroformo. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar ácido sulfanilacético de tritilo (2.19 g) que se usó sin purificación adicional.

Paso 2 1-etil- 3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (288 mg, 1.5 mmol) se añadió a una solución de Intermedio clave 1 (300 mg, 1.0 mmol), ácido sulfanilacético de tritilo (502 mg, 1.5 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (204 mg, 1.5 mmol) y diisopropiletilamina (0.87 ml, 5.0 mmol) en DMF (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, después se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavaron con ácido cítrico al 5 % y con solución sat. carbonato de hidrógeno de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con éter de DCM/éter (1:1) para proporcionar N-[1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-2-tritilsulfanil-acetamida (345 mg) como un blanco polvo. MS:$[M-H]^-$ 578.

Paso 3 Borano (0.93 ml de una solución 1M en THF, 0.93 mmol) se añadió gota a gota a una solución de N-[1-(2,4-d

ifluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-2-tritilsulfanil-acetamida (180 mg, 0.31 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se calentó a 60 ° C durante la noche, después se enfrió a 0 ° C antes de ser inactivada con metanol (1 ml) y se concentró. El residuo se recogió en DCM (3 ml) y ácido trifluoroacético (0.31 ml de una solución 1M en THF, 0.31 mmol) se añadió gota a gota, seguido de trietilsilano (0.055 ml, 0.34 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, antes de sat. se añadió carbonato de hidrógeno de sodio (2 ml). Después de 30 minutos, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajeron adicionalmente con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron y el residuo se purificó por hplc preparativa para dar el compuesto base (8 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 104

2-{1-[1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-etil}-ciclohexanona. hidrocloruro

Paso 1 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina preparado como se describe en el Ejemplo 3 (186 mg, 0.7 mmol) se añadió a 2-acetilciclohexanona (57 mg, 0.27 mmol) en DCE

(3 ml), seguido de ácido acético glacial (0.056 ml, 1.4 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se vertió en una solución sat. carbonato de hidrógeno de sodio y se extrajo en acetato de etilo. El residuo se purificó por hplc preparativa para proporcionar 2-{1-[1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-etil}-ciclohexanol (69 mg). MS:$[M + H]^+$ 362.

Paso 2 Dess-Martin periodinano (1,1,1-Triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3 (1H)-ona) (90 mg, 0.23 mmol) se añadió a una solución de 2-{1-[1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-etil}-ciclohexanol (69 mg, 0.19 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se trató con más ácido acético -1,1-diacetoxi-3-oxo-1L5-ioda -2 – oxa-indan-1-il éster (90 mg, 0.23 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se repartió entre DCM y una solución sat. tiosulfato de sodio, la fracción orgánica se lavó con una solución sat. carbonato de hidrógeno sódico, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó por hplc preparativa para dar el compuesto base (7 mg).

Ejemplo 105

1-(2-Fluoro-3-fenoxi-4 -vinil- fenil)-2-piridina-4-il-etilamina (Ejemplo 105A) y 1-(4 -Etil-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piperidina-4-il-etilamina. dihidrocloruro (Ejemplo 105B)

Paso 1 2 -Metil-propano-2 – ácido sulfínico 1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-metilideneamida (preparado de una manera análoga a un Intermedio Clave 1, pero utilizando 6-cloro-2-fluoro-3-metil fenol como material de partida) (1.81 g) se trató con 4-metilpiridina como se describe en el Ejemplo 72, paso 1 para dar 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico [1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piridina-4-il-etil]-amida (1.085 g) como un sólido. MS:$[M + H]^+$ 447.

Paso 2 Una solución de ácido 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico [1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-2-piridina-4-il-etil]-amida (100 mg, 0.22 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (30 mg, 0.22 mmol) y fosfato de potasio (142 mg, 0.66 mmol) en dioxano (1.5 ml) y agua (0.5 ml) se desgasificó por burbujeo a través de nitrógeno durante 10 minutos.
Se añadió tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (10 mg, 0.01 mmol), seguido de 2-diciclohexilfosfino-2 ', 6'- dimetoxibifenilo (9 mg, 0.02 mmol) y la mezcla resultante se calentó durante 1 hora a 120 ° C bajo irradiación de microondas. La me

zcla se repartió entre agua y acetato de etilo y las fraccion es orgánicas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato d e magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó po r cromatografía en columna. La elución con 0-100 % acetato de etilo en hexano, seguido de 0-10 % de metanol en acetato de etilo proporcionó 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico [1-(2-f luoro-3-fenoxi-4 -vinil- fenil)-2-piridina-4-il-etil]-amida (60 mg) como un sólido. MS:$[M + H]^+$ 439.

Paso 3 2 -Metil – propano-2-ácido sulfínico [1-(2-f luoro-3-fenoxi-4 -vinil- fenil)-2-piridina-4-il-etil]-amida (60 mg, 0.14 mmol) se trató con HCl como se describe en el int ermedio clave 1, Paso 6 para dar 1-(2-fluoro-3-fenoxi-4 -vini l- fenil)-2-piridin-4-il-etilamina (Ejemplo 105ª) (45mg) como un sólido

Paso 4 1-(2-Fluoro-3-fenoxi-4 -vinil- fenil)-2-piri dina-4-il-etilamina (45 mg) se redujo como se describe en el Ejemplo 59 para proporcionar el Ejemplo 105B (20 mg) como un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 106

(R)-N-{4-[3-(1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-2-meti l-fenil} – acetamida

Paso 1 A una solución de (S)-2-metil-propano-2 – ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-amino-3-metil-fenoxi)-fenil]-propil}-amida como se describe en el Ejemplo 112 pasos 1-2 (50 mg, 0.12 mmol) en piridina (1 ml) añadió un total de cloruro de acetilo (0.025 ml, 0.3 mmol) a 0 ° C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un producto intermedio crudo (46 mg) MS:$[M + H]^+$ 442.

Paso 2 El producto intermedio crudo se disolvió en una solución 4 M de HCl en acetato de etilo (2 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y se trituró con acetato de etilo/éter dietílico [1:1] suspensión resultante se filtró para dar el compuesto base (27 mg).

Ejemplo 107

(R)-N-(2 -Amino -etil) -3-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-bencilamino)-butiramida. dihidrocloruro

Paso 1 Se añadió trietilamina (0,28 ml, 1.99 mmol) se añadió a una mezcla de 4-cloro-2-fluoro-3-fenoxibenzaldehí

do preparado de una manera análoga al Intermedio clave 1 (500 mg, 1.99 mmol) y (R) -3-amino – ácido butírico éster etílico de hidrocloruro (334 mg, 1.99 mmol) en DCE (10 ml), seguido de ácido acético glacial (0.23 ml, 3.98 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.27 g, 5.97 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se vertió en carbonato de hidrógeno sódico y se extrajo con DCM. La fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar (R) -3-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-bencilamino) – ácido butírico éster etílico (270 mg) MS:$[M + H]^+$ 366.

Paso 2 (R) -3-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-bencilamino) – ácido butírico éster etílico (120 mg, 0.32 mmol) en THF: MeOH:H_2O (6 ml) se trató con hidróxido de litio monohidrato (1.2 equivs) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para dar (R) -3-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-bencilamino) – ácido butírico después se concentró. Utilizado sin purificación adicional.

Paso 3 A (R) -3-ácido butírico-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-bencilamino)-ácido butírico de la etapa anterior en DMF (6 ml) y diisopropiletilamina (0,33 ml, 2.24 mmoles) y tert

-butil. N-(2-aminoetil) carbamato (105 mg, 0.64 mmol). La reacción enfriada a 0 ° C 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (186 mg, se añadió 0.48 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 ° C se vertió en agua y se extrajo dos veces con DCM. Las fracciones orgánicas fueron combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por hplc preparativa, el producto se trató con una solución 4 M de HCl en acetato de etilo (3 ml) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró para dar el compuesto base (40 mg).

Ejemplo 108

N-{3-[3-(1 -amino-2-piridina-4-il -etil) -2,6-difluoro-fenoxi]-fenil}-metano-sulfonamida (Ejemplo 108A) y N-{3-[3-(1 -Amino-2-piperidina-4-il -etil) -2,6-difluoro-fenoxi]-fenil}-metano-sulfonamida. dihidrocloruro (Ejemplo 108B)

Paso 1 Intermedio clave 2 (3.26 g, 8.7 mmol) se trató con 4-metilpiridina como se describe en el Ejemplo 72, paso 1 para generar (S)-2-metil-propano-2 – ácido sulfínico {1-[3-(tert-butil- dimetil-silaniloxi) -2,4-difluoro-fenil]-2-piridina-4-il-etil}-amida, que se usó sin purificación adicional

.

Paso 2 (*S*)-2 -Metil-propano-2 – ácido sulfínico {1-[3-(tert-butil- dimetil-silaniloxi) -2,4-difluoro-fenil]-2-piridina-4-il-etil}-amida se trató con fluoruro de tetrabutil de amonio como se describe en el Ejemplo 56 para dar (S)-2-metil – propano-2-ácido sulfínico [1-(2,4-difluoro-3-hidroxi-fenil)-2-piridina-4-il-etil]-amida (480 mg) como un sólido de color amarillo pálido. MS:$[M + H]^+$ 355.

Paso 3 (S)-2 -Metil-propano-2 – ácido sulfínico [1-(2,4-difluoro-3-hidroxi-fenil)-2-piridina-4-il-etil]-amida (308 mg, 0.87 mmol) se acopló con 3-(metanosulfonilamino)-fenil ácido borónico usando el método descrito en el Intermedio clave 1, paso 1 para proporcionar (S)-2-metil-propano-2 – ácido sulfínico {1-[2,4-difluoro -3-(3-metilsulfonilamino-fenoxi)-fenil]-2-piridina-4-il-etil}-amida (293 mg) como una goma de color marrón. MS:$[M + H]^+$ 524.

Paso 4 (S)-2 -Metil-propano-2 – ácido sulfínico {1-[2,4-difluoro-3-(3-metilsulfonil-lamino-fenoxi)-fenil]-2-piridina-4-il-acetato}-amida (290 mg) se trató con HCl como se describe en el Intermedio clave 1, paso 6 para dar N-{3-[3-(1-amino-2-piridina-4-il -etil) -2,6-difluoro-fenoxi]-fenil}-meta

no-sulfonamida (Ejemplo 108A) (270 mg) como un polvo blanco impuro. MS:$[M-H]^-$ 418.

Paso 5 1-[2,4-difluoro-3-(3-metilsulfonilamino-fenoxi)-fenil]-2-piridina-4-il-etil- amina (270 mg) se redujo como se describe en el Ejemplo 59 para dar N-{3-[3-(1-amino-2-piperidina-4-il -etil) -2,6-difluoro-fenoxi]-fenil}-metano-sulfonamida. dihidrocloruro (Ejemplo 108B) (79 mg) como un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 110

(2,4-Difluoro-3-fenoxi -bencil)-piridina-4-il-amina. hidrocloruro

Paso 1 A una solución agitada de 2,4-difluoro-3-metoxi-benzonitrilo (2 g, 11.8 mmoles) en DCM (59.1 ml) a -78 ° C se añadio tribromuro de boro en DCM (35.5 ml, 35.5 mmol) lentamente. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a 0 ° C y tribromuro de boro en DCM adicional (23.7 ml, 23.7 mmol), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla se vertió en ~200 ml de agua y se extrajo en DCM (x3), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró para

dar 1.70 g de material crudo. La trituración con DCM dio 1.11 g de 2,4-difluoro-3-hidroxi-benzonitrilo en forma de un polvo color blanquecino. MS:$[M-H]^-$ 154.

Paso 2 Difluoro-3-hidroxi-benzonitrilo (0.287 g, 1.85 mmol) se trató con ácido fenilborónico (0.677 g, 5.55 mmol) usando el método descrito en el Intermedio clave 1, paso 1, para dar 2,4-difluoro-3-fenoxi-benzonitrilo, 281 mg.

Paso 3 A una solución agitada de 2,4-difluoro-3-fenoxi-benzonitrilo (0.281 g, 1.22 mmol) en THF (3.04 ml) a 0 °C se añadió borano en THF (solución 1 M, 3.65 ml, 3.65 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de que se inactivó a 0 ° C por la adición de un exceso de MeOH (~3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de THF se eliminó al vacío y se repartió entre agua y EtOAc. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo en EtOAc (x3), los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron. El residuo se recogió en DCM y 1.25 M de HCl en MeOH se añadió dando un precipitado blanco que se concentró y se trituró con Et2O dando 194 mg de 2,4-difluoro-3-fenoxi – bencilamina de hidrocloruro como un sólido blanco. MS:$[M-NH2]^+$ 219.

Paso 4 A una suspensión agitada de 2,4-difluoro-3-fenoxi – bencilamina de hidrocloruro (0.095 g, 0.403 mmol) y 4 – fluoropiridina de hidrocloruro (0.0538 g, 0.403 mmol) en MeCN (1.01 ml) a temperatura ambiente se le añadió N, N-diisopropiletilamina (0.218 ml, 1.25 mmol). La solución se calentó a 90 ° C durante la noche, se añadieron agua y EtOAc, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo en EtOAc (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron para dar 117 mg de material crudo. La hplc preparativa dio el producto deseado en forma de una base libre. La formación de la sal de HCl en Et2O dio 8.9 mg de (2,4-difluoro-3-fenoxi-bencilo) clorhidrato de-piridina-4-il-amina en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 111

{3-[3-((S)-1 -amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-fenil}-metanol. hidrocloruro

Paso 1 El enantiómero del Intermedio clave 3, (S)-2-metil – propano-2-ácido sulfínico [(S) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida (300 mg, 0.98 mmol) se acopló con ácido 3-formilfenil como se describe en el Intermedio cla

ve 1, paso 1 para generar (S)-2-metil-propano-2 – ácido sulfínico {(S) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(3-formil-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (276 mg) como un aceite incoloro. MS:$[M + H]^+$ 412.

Paso 2 A una solución de (S)-2-metil-propano-2 – ácido sulfínico {(S)-1-[4-cloro-2-fluoro-3-(3-formil-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (276 mg, 0.67 mmol) en metanol (6 ml) a 0 ° C se añadió borohidruro de sodio (51 mg, 1.34 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre una solución sat. de cloruro de amonio y DCM. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna. La elución con 50-70 % acetato de etilo en petróleo dió (*S*)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(S) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(3-hidroximetil-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (252 mg) en forma de una goma incolora. MS:$[M + H]^+$ 414.

Paso 3 (*S*)- 2 -Metil – propano-2-ácido sulfínico {(S) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(3-hidroximetil-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (200 mg) se trató con HCl como se describe en el Intermedio clave 1, paso 6 para proporcionar el compuesto base (143 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 112

4-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-2-metil-fenilamina. dihidrocloruro

Paso 1 Una solución de Intermedio clave 3 (300 mg, 0.98 mmol), 5-fluoro-2-nitrotolueno (0.14 ml, 1.17 mmol) y carbonato de cesio (640 mg, 1.95 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 110 ° C durante 4 horas. La mezcla se repartió entre salmuera y éter dietílico y la fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 30-50 % acetato de etilo en petróleo para dar (*R*)-2-metil-propano-2 – ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (286 mg como un aceite de color amarillo MS:$[M + H]^+$ 443..

Paso 2 Una suspensión de (*R*)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (230 mg, 0.52 mmol) y Pd/C (100 mg) en metanol/acetato de etilo (1:1, 5 ml) se agitó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 2 % de metanol en DCM para pr

oporcionar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-amino-3-metil-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (230 mg) como un aceite de color amarillo pálido. MS:[M + H]$^+$ 413 mg.

Paso 3 (*R*)-2 -Metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-amino-3-metil-fenoxi)-fenil]-propil }-amida (230 mg) se trató con HCl como se describe en el Intermedio clave 1, paso 6 para generar el compuesto base (84 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 113

[1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-piridina-4-il-amina. hidrocloruro

Una solución de 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina (preparado como Intermedio clave 1, usando sulfinimida racémica) (100 mg, 0.3 mmol) y 4 – cloropiridina de hidrocloruro (50 mg, 0.3 mmol) en NMP (1 ml) se calentó a 140 ° C durante 1 hora bajo irradiación de microondas. La reacción se purificó por hplc preparativa para proporcionar el compuesto base (9 mg) como un sólido de color blanquecino.

Ejemplo 131

(S)-3-[(R)-1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-N-metil-butiramida. hidrocloruro (Ejemplo 131A); y (R) -3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-N-metil-butiramida. hidrocloruro (Ejemplo 131B)

Paso 1 Una solución de (*R*) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina (preparado de una manera análoga a Intermedio clave 1) (350 mg, 1.25 mmol) y crotonato de metilo (0.13 ml, 1.25 mmol) en metanol (3 ml) se calentó a 80 ° C durante 2x2 horas bajo irradiación con microondas. Se añadió crotonato de metilo (0.13 ml, 1.25 mmol) y la reacción se calentó adicionalmente a 130 ° C durante 3 horas bajo irradiación de microondas, antes de ser concentrada. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 30-40 % acetato de etilo en petróleo para dar 3-[(*R*) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido butírico éster metílico (245 mg) como una mezcla de diastereómeros. MS: $[M + H]^+$ 380.

Paso 1 Procedimiento alternativo Una solución de (R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina (preparado de una manera análoga a Intermedio clave 1) (1 g, 3.16 mmol) en crotonato de metilo (9 ml, exceso) se calentó a 170 ° C d

urante 6+2 horas bajo irradiación de microondas, antes de ser concentrada. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-45 % acetato de etilo en petróleo para dar 3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido butírico éster metílico (743 mg) como una mezcla de diastereómeros. MS: $[M + H]^+$ 380.

Paso 2 Una solución de 3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido butírico de éster metílico (235 mg, 0.62 mmol) e hidróxido de litio (24 mg, 1.9 mmol) en THF/metanol/agua (2:1:1, 4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se acidificó con HCl 1M y se concentró para dar de 3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido butírico.

Paso 3 El residuo de la Etapa 2 se recogió en DMF (5 ml) y 1-etil- 3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (43 mg, 0.74 mmol), 1-hidroxi-7- azabenzotriazol (101 mg, 0.74 mmol se añadieron) y trietilamina (0.17 ml, 1.24 mmol), seguido de metilamina (0.32 ml de un 40 % en peso. solución en agua, 3.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se repartió entre una solución sat. carbonato de hidrógeno de sodio y DCM. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

concentraron. El residuo se sometió a hplc preparativa para d ar el (*R, R*) isómero (Ejemplo 131B (29 mg) como un sólido bla nco.

Ejemplo 132

1-{3-[3-((S)-1 -amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-fenil} -etanona (Ejemplo 132A); y 1-{3-[3-((S)-1 -Amino-propil)-6-cl oro-2-fluoro-fenoxi]-fenil}-etanol. hidrocloruro (Ejemplo 132 B)

Paso 1 El enantiómero del Intermedio clave 3a (1.5 g, 4.9 mmol) se acopló con ácido 3 – ácido yodofenilborónico (2 g) como se describe en el Intermedio clave 1, paso 1 para generar (S)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(S) -1-[4-clor o-2-fluoro-3-(3 -yodo-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (649 mg) e n forma de una goma incolora. MS:$[M + H]^+$ 508.

Paso 2 (S)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(S) - 1-[4-cloro-2-fluoro-3-(3 -yodo-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (640 mg, 1.2 mmol), cloruro de litio (160 mg, 3.8 mmoles) y te traquis (trifenilfosfina) paladio (0) (145 mg, 0.12 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió tributil-(1-etoxivinil)-estaño (0.47 ml, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante

30 minutos bajo irradiación de microondas, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 30-40 % acetato de etilo en petróleo para dar (S)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(S) -1-[4-cloro-2-fluoro -. 3-[(3-(1-etoxivinil)-fenoxi]-fenil]-propil}-amida (287 mg) como un aceite de color amarillo MS:$[M + H]^+$ 454.

Paso 3 (S)-2-metil – propano-2- ácido sulfínico {(S) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-[(3-(1-etoxivinil)-fenoxi]-fenil]-propil}-amida (287 mg, 0.63 mmol) se disolvió en dioxano (3 ml) y se añadió HCl 2 M (3 ml) La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró para proporcionar (S) -1 - [4-cloro-2-fluoro-3-[3-acetil-fenoxi]-fenil]-propil-amina (Ejemplo 132A), que se usó sin purificación adicional MS:$[M + H]^+$ 322.

Paso 4 Una solución de (S) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-[(3-acetil-fenoxi]-fenil]-propil-amina y se añadió borohidruro de sodio (80 mg, 2.1 mmol) en metanol (5 ml) se agitó durante 1 hora y después se concentró. el residuo se repartió entre cloruro de sat. de amonio y DCM y las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y evaporó a sequedad. el material en bruto se purificó por hplc preparativa para dar el compuesto base del producto (Ejemplo 132B) (59 mg)

como un sólido blanco.

Ejemplo 133

{3-[3-((S)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-fenil}-pirrolidina-1-il-metanona. hidrocloruro

Paso 1 El enantiómero del Intermedio clave 3a (1.5 g, 4.9 mmoles) se acopló con 3-metoxi-carbonil – ácido fenilborónico (2.2 g) como se describe en el Intermedio clave 1, paso 1 para generar (S) -3-{6-cloro-2-fluoro-3-[(S) -1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil] fenoxi} – ácido benzoico éster metílico (1.3 g) como una espuma de color amarillo pálido. MS:$[M + H]^+$ 442.

Paso 2 (S) -3-{6-cloro-2-fluoro-3-[(S) -1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi} –ácido benzoico de éster metílico se trató con hidróxido de litio y se acopla con pirrolidina usando el método descrito en el Ejemplo 131, Paso 2 para generar (S) -3-{6-cloro-2-fluoro-3-[(S) -1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-ácido benzoico amida de pirrolidina (134 mg) como una espuma incolora. MS:$[M + H]^+$ 481.

Paso 3 (S) -3-{6-cloro-2-fluoro-3-[(S) -1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-ácido benzoico amida de pirrolidina se hidrolizó con HCl como se describe en el Intermedio clave 1, paso 6 para dar el compuesto base (15 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 134

3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-pentanonitrilo (Ejemplo 134A) ; y (S) -3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido pentanóico de amida. hidrocloruro (Ejemplo 134B)

Paso 1 (R) -1-(2-cloro-4-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina (preparado de forma análoga al Intermedio clave 1) (186 mg, 0.67 mmol) se amina reductivamente con 3-oxopentanonitrilo usando el método descrito en el Ejemplo 5/6, paso 1. El 3 - [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-pentanonitrilo así producido se utilizó en el siguiente paso como un mezcla de diastereómeros. MS:$[M + H]^+$ 361.

Paso 2 Una solución de crudo 3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-pentanonitrilo (0.67 mmol, asumida) en etanol (5 ml) se enfrió a 0 ° C y se añadió hidr

óxido de sodio 1M (2.5 ml, 2.5 mmol) seguido de peróxido de h idrógeno (7 ml de una solución acuosa al 30 %). La mezcla res ultante se agitó durante 5 horas a 0 ° C, después a temperatu ra ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 ° C y se añadió gota a gota sat de tiosulfato de sodio (15 ml). El etanol se eliminó al vacío y la solución restante se extrajo en DCM. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron y el residuo se purificó por hplc preparativa para proporcionar el compuesto base (*S*, *R*) isómero (24 mg) como un sólido blanco. La elución adiciona l dio el isómero (*R*, *R*) (26 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 136

[(S) -1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-(2,3-dihidro-1H -isoindol-4-il)-amina. hidrocloruro

Paso 1 Una solución de Intermedio clave 1 (50 mg, 0 .19 mmol), tert-butil-4 bromoisoindolina-2-carboxilato de met ilo (57 mg, 0.19 mmol) y tert-butóxido sódico (26 mg, 0.27 mm ol) en dioxano (1 ml) se desgasificó por burbujeo a través de nitrógeno durante 5 minutos. Tris (dibencilidenacetona) dipa ladio (0) (5 mg) y 2,2' -bis (difenilfosfino) -1,1'-binaftilo (5 mg) se añadieron y la mezcla de reacción se calentó a 120

° C durante 20 minutos bajo la irradiación de microondas. La mezcla se repartió entre una solución sat. carbonato de hidrógeno de sodio y acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por hplc preparativa para dar 4-[(S) -1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] -1,3-dihidro-isoindol-2 – ácido carboxílico éster de tert-butil (23 mg) como un sólido.

Paso 2 4-[(S) -1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] 1,3-dihidro-isoindol-2 – ácido carboxílico éster tert-butil (23 mg, 0.05 mmol) se disolvió en una solución saturada de HCl en acetato de etilo (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se evaporó a sequedad para dar el compuesto base (12 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 138

3-[3-((S)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-fenoxi]-N-(1-benc il-1H-pirazol-4-ilmetil)-N-metil-benzamida. hidrocloruro

Paso 1 Se añadió trietilamina (0.45 ml, 3.2 mmol) a una solución de pirrol 1-bencil- 4-formil (300 mg, 1.6 mmol) e hidrocloruro de metilamina (217 mg, 3.2 mmol) en DCE (6 ml

). La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente antes de borohidruro de sodio (122 mg, 3.2 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla se repartió entre una solución sat. de cloruro de amonio y DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por hplc preparativa para dar (1-bencil- 1H-pirazol-4-ilmetil)-metil-amina (125 mg) como un aceite incoloro. MS:[M + H]$^+$ 202.

Paso 2 (1-Bencil- 1H-pirazol-4-ilmetil)-metil-amina (103 mg) y 3-{6-cloro-2-fluoro-3-[(S) -1-((S) -2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi} – ácido benzoico (110 mg) se acoplaron como se describe en el Ejemplo 133 etapa 2 para dar 3-[3-(-[(S)-1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil])-6-chloro-2-fluoro-fenoxi]-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-ilmetil)-N-metil-benzamida (118 mg) como una espuma blanca. MS:[M + H]$^+$ 611.

Paso 3 3-[3-(-[(S)-1-(2-Metil-propane-2-sulfinilamino)-propil])-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-ilmetil)-N-metil-benzamida se disolvió en una solución sat. solución de HCl en acetato de etilo (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión resultante se

filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo y se secó par a dar el compuesto base (65 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 139

Ácido etil-carbámico (R) -1-{3-[3-((S)-1-amino-propil)-6-clor o-2-fluoro-fenoxi]-fenil} -éster etílico. hidrocloruro

Paso 1 A una solución de (S)-2-metil-propano-2-ácid o sulfínico {(S) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(3-formil-fenoxi)-fen il]-propil}-amida (preparado como se describe en el Ejemplo 1 11) (627 mg, 1.5 mmol) en THF (8 ml) a -78 ° C se añadió brom uro de magnesio metílico (3.8 ml de una solución 1 M en THF, 3.8 mmol). Después de agitar durante 1 hora a esta temperatur a, se añadió más bromuro de magnesio metílico (2.3 ml de una solución 1 M en THF, 2.3 mmoles). Después de una 1 hora más a esta temperatura, la reacción se inactivó mediante la adició n de una solución sat. de cloruro de amonio y se extrajo en D CM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulf ato de sodio, se filtraron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna. La elución con 0-60 % acetato de etilo en petróleo dio de (S-2-metil-propano-2 – ác ido sulfínico {(S) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-[3-(2-hidroxietil)-fenoxi]-fenil]-propil}-amida (184 mg) en forma de una goma in

colora, que se utilizó como una mezcla de diastereómeros MS : . [M + H-H_2O] 410.

Paso 2 Isocianato de etilo (0.037 ml, 0.47 mmol) se añadió a una solución de (S-2-metil-propano-2 – ácido sulfínico {(S) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-[3 - (2-hidroxietil)-fenoxi]-fenil]-propil}-amida (184 mg, 0.43 mmol) y trietilamina (0.06 ml, 0.43 mmol) en DCM. La reacción se agitó durante 24 horas y el isocianato de etilo (0.037 ml, 0.47 mmol). Después de 48 horas, se añadió más isocianato de etilo (0.037 ml, 0.47 mmol). La reacción se agitó 48 horas más, antes de diluirse con DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por hplc preparativa para producir el ácido etil- carbámico (R)-1-(3-{6-chloro-2-fluoro-3-[(S)-1-((S)-2-methyl-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-fenil)-éster etílico (60 mg) como un aceite de color beige MS : $[M + H]^+$ 499. La elución adicional proporcionó la (*S, S, S*) isómero (54 mg) también como un aceite de color beige MS:$[M + H]^+$ 499.

Paso 3 Ácido etil-carbámico (R)-1-(3-{6-cloro-2-fluoro-3-[(S)-1-((S)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-fenil)-éster etílico (60 mg) se hidrolizó con HCl como se describe en el Intermedio clave 1, paso 6 para dar el comp

uesto base (22 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 141

3-[3-((S)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-N-metil-N-(1H-pirazol-4-ilmetil)-benzamida. hidrocloruro

3-[3-((S)-1-Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-N-(1-bencil-1H-pirazol-4-ilmetil)-N-metil-benzamida (preparado como se describe en el Ejemplo 138) (65 mg, 0.13 mmol) se disolvió en metanol (4 ml) e hidróxido de paladio (2 mg, 0.013 mmol) y HCl (0.033 ml de una solución 4M en dioxano, 0.13 mmol) se añadieron. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas, después se filtró y se concentró. El residuo se purificó por hplc preparativa para proporcionar el compuesto base (26 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 144

[(S) -1-(2,4-Difluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-piridina-4-il-amina. hidrocloruro

Una solución de Intermedio clave 1 hidrocloruro (100 mg, 0.38 mmol) e hidrocloruro de 4-cloropiridina (55 mg, 0.

38 mmol) en DCM (5 ml) se lavó con una solución sat. carbonato de hidrógeno sódico, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en NMP (1 ml) y se calentó bajo irradiación de microondas durante 10 min a 170 ° C, seguido por 10 minutos a 185 ° C. El material se purificó por hplc preparativa para proporcionar el compuesto base (6 mg) como una espuma de color marrón claro.

Ejemplo 145

[(R) -1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-[(S) -1-(1H-pirazol-4-il)-etil]-amina. dihidrocloruro (Ejemplo 145A) ; y [(R) -1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-[(R) -1-(1H-pirazol-4-il)-etil]-amina. dihidrocloruro (Ejemplo 145B)

Paso 1 (R) -1-(2-Cloro-4-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina (preparado de forma análoga al Intermedio clave 1) (89 mg, 0.32 mmol) se amina reductivamente con 1-[1-(4-metilbencenosulfonilo)-1H-pirazol-4-il] etano- 1 -ona usando el método descrito en el Ejemplo 3, paso 2 para dar [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-{1-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-etil}-amina como una mezcla de diastereómeros que se usó en el siguiente paso. MS:$[M + H]^+$ 528.

Paso 2 [(R)-1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-{1-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirazol-4-il]-etil}-amino (90 mg, 0.17 mmol) se disolvió en una solución 4M de HCl en dioxano (5 ml) y se calentó a 80 ° C durante 1 hora. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con dioxano para dar el isómero (*S, R*) del compuesto base (40 mg) como un sólido blanco. El filtrado se concentró y se purificó por hplc preparativa para dar el isómero (*R, R*) del compuesto base (10 mg) también como un sólido blanco.

Ejemplo 156

6-[3-((R)-1 -amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-piridina-3-ilamina. dihidrocloruro

Paso 1 Una suspensión de Intermedio clave 3 (200 mg, 0.65 mmol), 2-fluoro-5-nitropiridina (92 mg, 0.65 mmol) y carbonato de potasio (225 mg, 1.6 mmol) en DMSO (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre salmuera y éter dietílico y la fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(5-nitro-piridina-2-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (260 mg) como un aceite incoloro. MS:$[M + H]^+$ 430.

Paso 2 2 -Metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(5-nitro-piridina-2-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida se redujo tal como se describe en el Ejemplo 19, paso 2 para generar 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico {(R) -1-[3-(5-amino-piridina-2-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (100 mg) en forma de una goma incolora. MS:$[M + H]^+$ 400.

Paso 3 2 -Metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(5-amino-piridina-2-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida era hidrolizado como se describe en el Intermedio clave 1, paso 6 para generar el compuesto base (67 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 163

[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-[(R) -1-(1H-pirrol-3-il)-etil]-amina. dihidrocloruro

Paso 1 (R) -1-(2-Cloro-4-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina (preparado de forma análoga al Intermedio clave 1) (200 mg, 0.76 mmol) se suspendió en tolueno (20 ml). 3-Acetil-1 -tosil-pirrol (167 mg, 0.76 mmol) se añadió, seguido de ácido tósico (5 mg, cat.) Y la mezcla resultante se calentó a re

flujo durante 48 horas. La reacción se evaporó a sequedad y el residuo, [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-[1-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-et-(E)-lideno]-amina, (407 mg) que se utiliza sin purificación adicional.

Paso 2 [(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-[1-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-et-(E)-ilideno]-amina (0.76 mmol, asumida) se disolvió en metanol (10 ml) y se enfrió a 0 ° C. Se añadió borohidruro de sodio (24 mg, 0.76 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a 0 ° C, seguido por 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre una solución sat. carbonato de hidrógeno sódico y acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se evaporaron y se purificaron por hplc preparativa para proporcionar [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-[(R)-1-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-etil]-amina (55 mg). MS :. $[M + H]^+$ 527. La elución adicional dio el isómero (*R, S*) (32 mg). MS:$[M + H]^+$ 527.

Paso 3 Una solución de [(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-[(R)-1-[1-(tolueno-4-sulfonil)-1H-pirrol-3-il]-etil]-amino (55 mg, 0.10 mmol) en metanol (2 ml) se añadió a una suspensión de virutas de magnesio (50 mg, 2.0 mmol

) en metanol (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a tempera tura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró, después s e repartió entre una solución sat. de cloruro de amonio y ace tato de etilo. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulf ato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se purificar on por hplc preparativa para proporcionar el compuesto base (23 mg) como un sólido.

Ejemplo 171

1-{3-[3-((R)-1 -amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-fenil} -3-(2,2,2-trifluoro -etil)-urea. hidrocloruro

Paso 1 trifluoroetilamina (100 ml) y tetrahidrofura no (250 ml) se cargaron en un recipiente de reacción, agitand o bajo atmósfera de nitrógeno. Enfriamiento con hielo se apli có y se cargó puro 3-bromofenilisocianato (50 g, 0.25 mol) go ta a gota durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a ≤ 15 ° C. Una línea de tetrahidrofurano (62 ml). La reacción se dejó calentar a TA durante la noche, con agitación bajo nitr ógeno. LC-MS (básico) indicó la presencia de producto. La mez cla de reacción se concentró al vacío a 40 ° C para dar 1-(3-bromo-fenil) -3-(2,2,2-trifluoro -etil)-urea (78.05 g) que se utiliza sin purificación adicional.

Paso 2 1-(3-Bromo-fenil) -3-(2,2,2-trifluoro -etil) -urea (78 g, 0.26 mol), bis (pinacolato)-diboro (133.3 g, 0.53 mol) y potasio de etilo (77.3 g, 0.79 mol) se cargaron en un recipiente de reacción, en atmósfera de nitrógeno. DMSO (anhidro, 275 ml) se cargó en el recipiente de reacción mediante una jeringa y la mezcla espesa se agitó mientras que se desgasifica con vacío/nitrógeno (x3). $PdCl_2$ (dppf) sólido (19.2 g, 26.2 mmoles) se cargó a continuación, la mezcla espesa se agitó mientras que se desgasifica con vacío/nitrógeno (x3). Se aplicó calor (temperatura de ajuste de aceite 100 ° C) y el calentamiento se mantuvo durante la noche, agitando bajo nitrógeno. LC-MS (ácido) indicó la presencia del producto. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua (800 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 800 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (800 ml), salmuera (800 ml), se secó (sulfato de magnesio) y se concentraron al vacío a 40 ° C. El residuo negro resultante se trituró con petróleo (800 ml) y acetato de etilo (40 ml), con agitación vigorosa. La suspensión se filtró, el petróleo de lavado de torta (400 ml) y se secaron al aire para dar 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolán-2-il)-fenil] -3-(2,2,2-trifluoro -etil)-urea (91.2 g) como un gris/marrón sólido.

Paso 3 periodato de sodio (46.5 g, 218 mmol) se añadió a una solución de 1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolán-2-il)-fenil]-3-(2,2,2-trifluoro -etil)-urea (25 g, 72.6 mmol) en THF/agua (4:1, 250 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos antes se añadió HCl (51 ml de una solución 1M, 51 mmol) y la mezcla resultante se agitó 3 horas más. La solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con 10 % de tiosulfato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con éter dietílico y se secó para dar 3-(2,2,2-trifluoro -etil)-ureído-fenil-borónico (16.50 g) como un polvo gris. MS:$[M + H]^+$ 263.

Paso 4 Intermedio clave 3 se trató con 3-(2,2,2-trifluoro -etil)-ureído-fenil – ácido borónico-como se describe en el Ejemplo 132, etapas 1 y 3 para generar el compuesto base (77 mg) como un blanco sólido.

Ejemplo 184 y 188

(R) -1-{4-Cloro-2-fluoro-3-[4-(1-metoxi -etil)-fenoxi]-fenil} -propilamina

Paso 1 Intermedio clave 3 (300 mg g, 0.98 mmol) se

acopló con 4 – ácido acetilfenilborónico (328 mg) como se describe en el Intermedio clave 1, paso 1 para generar (*R*)-2-metil-propano-2 – ácido sulfínico {(R) -1-[3-(4-acetil-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (300 mg) como un aceite de color marrón. MS:$[M + H]^+$ 426.

Paso 2 Se añadió borohidruro sódico (54 mg, 1.41 mmol) se añadió a una solución de (*R*)-2 – metil – propano-2- ácido sulfínico {(*R*) -1-[3-(4-acetil-fenoxi) -4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (300 mg, 0.71 mmol) a 0 ° C y la solución resultante se agitó durante 1 hora a esta temperatura. La reacción se inactivó con una solución sat. de cloruro de amonio y se extrajo en DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con 0-100 % acetato de etilo en petróleo, proporcionando (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(4-[1-hidroxietil]-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (167 mg) como una espuma incolora. MS:$[M + H-H_2O]^+$ 410.

Paso 3 (R)-2 – metil – propano- 2 – ácido sulfínico {(R) -1-[3-(4-[1-hidroxietil]-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (167 mg, 0.39 mmol) se trató con HCl como se describe en el Intermedio clave 1, paso 6. La purificación po

r hplc preparativa proporcionó 1-{4-[3-((*R*)-1-amino-propil) -6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-fenil}-etanol (4 mg) como un sólido blanco. La elución adicional proporcionó (R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[4-(1-metoxi -etil)-fenoxi]-fenil}-propilamina (115 mg) también como un sólido blanco.

Ejemplo 190

Ciclopropilmetil – ácido carbámico 5-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-2-fluoro – éster bencílico. hidrocloruro

Paso 1 (R)-2 -metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-fluoro-3-hidroximetil-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (preparado de forma análoga al Ejemplo 111, usando 4-fluoro-3 – ácido formilfenilborónico en el paso 1) (145 mg, 0.34 mmol) se añadió a una suspensión de carbonil diimidazol (54 mg, 0.34 mmol) en THF (5 ml) a 10 ° C. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, antes de ciclopropanometilamina (24 mg, 0.34 mmol), trietilamina (0.047 ml, 0.34 mmol) y 1,8- diazabicicloundec-7-eno se añadieron (0 .05 ml, 0.34 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, antes de ser diluida con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de s

odio, se filtró y se concentró y el residuo se purificó por h plc preparativa para dar ciclopropilmetil – ácdio carbámico 5 -{6-cloro-2-fluoro-3-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilam ino)-propil]-fenoxi}-2-fluoro-éster bencílico (64 mg) como un aceite incoloro. MS:$[M + H]^+$ 529.

Paso 2 Ciclopropilmetil ácido carbámico 5-{6-cloro-2-fluoro-3-[(*R*)-1-((*R*)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-2-fluoro-éster bencílico (64 mg, 0.12 mmol) se trató con HCl como se describe en el Intermedio clave 1, paso 6 para generar el compuesto base (36 mg) como un sólido blanco. MS:$[M + H]^+$ 425.

Ejemplo 203

(R) -1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(4-oxazol-5-il-fenoxi)-fenil]-propilamina. hidrocloruro

Paso 1 Intermedio clave 3 (500 mg, 1.63mmol) se acopló con 4-formilfenil como se describe en el Intermedio clave 1, etapa 1 para generar (*R*)-2-metil – propano-2-ácido sulfínico {(*R*)-1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-formil-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (477 mg) como un aceite incoloro. MS:$[M + H]^+$ 412.

Paso 2 Una mezcla de (*R*)-2-metil – propano-2-ácido sulfínico {(*R*) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-formil-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (234 mg, 0.57 mmol), (4-tolueno-sulfonil) isocianuro de metilo (111 mg, 0.57 mmol) y carbonato de potasio (102 mg, 0.74 mmol) en metanol (8 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas, después se concentró. El residuo se recogió en DCM y se lavó con agua. La fracción acuosa se extrajo de nuevo en DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar *R*)-2-metil-propano-2 – ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-oxazol-5-il-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (210 mg) como un aceite incoloro. MS:$[M + H]^+$ 451.

Paso 3 (*R*)-2 -Metil-propano-2-ácido sulfínico {(*R*) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-oxazol-5-il-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (210 mg, 0.47 mmol) se trató con HCl como se describe en el Intermedio clave 1, paso 6 para proporcionar el compuesto base (130 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 204

4-[3-((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-benzaldehído oxima. hidrocloruro

Paso 1 Se añadió una solución de hidroxilamina hidrocloruro (49 mg, 0.7 mmol) en agua (1 ml) gota a gota a una solución de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-formil-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (preparado como se describe en el Ejemplo 203) (243 mg, 0.6 mmol) y carbonato de sodio (125 mg, 1.2 mmol) en etanol/agua (1:1, 4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas, se diluyó con agua y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó para dar (R)-2 -Metil-propano-2-ácido sulfínico ((R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[4-(hidroxiimino-metil)-fenoxi]-fenil}-propil)-amida (147 mg) como un sólido blanco. MS:$[M + H]^+$ 427.

Paso 2 (R)-2 -Metil – propano-2-ácido sulfínico ((R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[4-(hidroxiimino-metil)-fenoxi]-fenil}-propilo)-amida (147 mg, 0.35 mmol) se trató con HCl como se describe en el Intermedio clave 1, paso 6 para proporcionar el compuesto base (104 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 218

4-[3-((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-1H-piridina-2-ona. hiodrocloruro

Paso 1 Intermedio clave 3 (300 mg, 0.97 mmol) se acopló con 2-metoxi-4 – ácido piridinilborónico (374 mg) como se describe en el Intermedio clave 1, etapa 1 para generar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(2-metoxi-piridina-4-iloxi)-fenil]-propil}-amida (250 mg) como un aceite incoloro. MS:$[M + H]^+$ 415.

Paso 2 (R)-2 -Metil-propano-2-ácido sulfínico {(R)-1-[4-cloro-2-fluoro-3-(2-metoxi-piridina-4-iloxi)-fenil]-propil}-amida (250 mg, 0.60 mmol) se calentó a reflujo durante una noche en HCl 6N (5 ml). La reacción se evaporó a sequedad y se coevaporó dos veces más con tolueno. El residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto base (191 mg) como un polvo incoloro.

Ejemplo 223

(R)-N-(2 -amino -etil) -3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-butiramida. dihidrocloruro

Una solución de 3-[(R)-1- (4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino] – ácido butírico (preparado como se describe en el Ejemplo 28) (100 mg, 0.27 mmol) con tert-butil N-(2-aminoetil) carbamato (219 mg) como se describe en el Ejemp

lo 28. El producto crudo se recogió en 1,4-dioxano (2 ml) y s e añadió HCl (5 ml de una solución 4 M en 1, 4-dioxano). La s olución resultante se agitó durante 1.5 horas, después se con centró. El residuo se purificó por hplc preparativa y posteri or la formación de sal de HCl proporcionó el isómero (*R, R*) c ompuesto base (26 mg) como un sólido blanco. La elución adici onal y posterior formación de sal de HCl proporcionó el isóme ro (*S, R*) (24 mg) también como un sólido blanco.

Ejemplo 225

[2,4-Difluoro-3-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-bencil]-piridina-4-i l-amina (Ejemplo 225A) ; y [3-(4 -amino-3-metil-fenoxi) -2,4-difluoro-bencil]-piridina-4-il-amina. hidrocloruro (Ejemplo 2 25B)

Paso 1 2,4-Difluoro-3 – ácido metoxibenzoico (5 g, 26.6 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (26.6 ml) y se c alentó a 80 ° C durante 4 horas antes de que se evaporara el exceso de cloruro de tionilo. El residuo se disolvió en THF (53.2 ml) se enfrió a 0 ° C y se trató con 2-aminopiridina (3 g, 31.9 mmol) en porciones seguido por la adición de piridina (6.45 ml, 79.7 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatu ra ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió solución d

e carbonato de hidrógeno sódico saturado y THF y piridina se evaporan antes de la capa acuosa que se extrajo con CHCl3 (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en c olumna eluyendo con un gradiente de 0 % de EtOAc/éter de petr óleo a 40 % EtOAc dio 2.67 g de un sólido de 2,4- difluoro-3-metoxi-n-piridina-2-il-benzamida en forma de un cristalino bl anco. MS:$[M + H]^+$ 265.

Paso 2 A una solución agitada de (2,4-difluoro-3-me toxi -bencil)-piridina-2-il-amina (2.67 g, 10.1 mmoles) en TH F (25,3 ml) a 0 ° C se añadió borano en THF (solución 1 M, 60 .6 ml, 60.6 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó a 60 ° C durante 7 horas. MeOH se añadió cuidadosamente, la mezcla se agitó durante 1 hora y luego se añadió HCl concentrado cuidad osamente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron al vacío. La fracción básica se aisló haciendo pasar el residuo a través de una columna SCX proporcionando 1.44 g de (2,4-difluoro-3-metoxi -bencil)-piridina-2-il-amina el cual se usó sin purificación adicional.

Paso 3 A una solución agitada de (2,4-difluoro-3-me toxi -bencil)-piridina-2-il-amina (1.44 g, 5.75 mmoles) en DC M (46 ml) a 0 ° C se añadió tribromuro de boro (1.11 ml, 11.5

mmol) lentamente. La mezcla se dejó calentar a temperatura a mbiente y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió a 0 ° C se inactivó por la adición de agua y se concentró. La f racción básica se aisló haciendo pasar el residuo a través de una columna SCX proporcionando 1.15 g de 2,6-difluoro-3-(pir idina-2-ilaminometil)-fenol en forma de un sólido blanco. MS: $[M + H]^+$ 237.

Paso 4 Una suspensión de 2,6-difluoro-3-(piridina-2 -ilaminometil)-fenol (0.1 g, 0.423 mmol), 5-fluoro – 2-nitrot olueno(0.0797 g, 0.847 mmol) y carbonato de potasio (0.117 g, 0.847 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (0.635 ml) se calentó b ajo irradiación de microondas a 100 ° C durante 40 minutos. L a mezcla se filtró y la solución se sometió a HPLCpreparativa proporcionando [2,4-difluoro-3-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-benc il]-piridina-4-il-amina, 37 mg. MS:$[M + H]^+$ 372.

Paso 5 [2,4-difluoro-3-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-ben cil]-piridina-4-il-amina (0.037 g, 0.0996 mmol) se redujo baj o una atmósfera de hidrógeno utilizando el método. descrito e n el Ejemplo 112, paso 2 La HPLCpreparativa proporciona [3-(4 -amino-3-metil-fenoxi) -2,4-difluoro-bencil]-piridina-4-il-am ina, 27 mg.

Ejemplo 227

5-[3-((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-2-fluoro-benzamida (isómero R). hidrocloruro

Paso 1 Intermedio clave 3 (645 mg, 2.1 mmoles) se acopló con 4-fluoro-3 – metoxicarbonilfenil de ácido borónico como se describe en el Intermedio clave 1, paso 1 para generar 5-{6-cloro-2-fluoro-3-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-2-fluoro-ácido benzóico éster metílico (77 mg) como un aceite incoloro. MS:$[M + H]^+$ 460.

Paso 2 Una solución de 5-{6-cloro-2-fluoro-3-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-2-fluoro- ácido benzóico éster metílico (70 mg, 0.15 mmol) en amoníaco/metanol 7M (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró para dar 5-{6-cloro-2-fluoro-3-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-2-fluoro-benzamida (60 mg), que se usó sin purificación adicional. MS:$[M + H]^+$ 445.

Paso 3 5-{6-Cloro-2-fluoro-3-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-2-fluoro-benzamida (60 mg, 0.14 mmol) se trató con HCl como se describe en el Inter

medio clave 1, paso 6 para proporcionar el compuesto base (28 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 229

R) -3-{(R) -1-[4-Cloro-3-(4-etinil-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-propil-amino}-butiramida. hidrocloruro

Paso 1 Intermedio clave 3 (600 mg, 1.95 mmol) se acopló con (4-[(trimetilsilil) etinil] fenil) ácido borónico como se describe en el Intermedio clave 1, paso 1 para generar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (300 mg). MS:$[M + H]^+$ 480.

Paso 2 (R)-2 -Metil – propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (300 mg, 0.63 mmol) se trató con HCl como se describe en el Intermedio clave 1, paso 6 para dar (R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-fenil]-propilamina (80 mg) como un sólido. MS:$[M + H]^+$ 376.

Paso 3 R) -1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(4-trimetilsilanil etinil-fenoxi)-fenil]-propilamina (80 mg, 0.21 mmol) se amina

reductivamente usando acetoacetamida y el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, paso 2 para generar 3-{(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-fenil]-propilamino}-butiramida (77 mg), que se utilizó en el paso posterior como una mezcla de diastereómeros. MS:$[M + H]^+$ 461.

Paso 4 A una solución de 3-{(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-fenil]-propilamino}-butiramida (77 mg, 0.17 mmol) en THF (1 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0.17 ml de una solución 1M en THF, 0.17 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, después se repartió entre una solución sat. de cloruro de amonio y DCM. Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó por hplc preparativa para proporcionar el isómero *(R, S)* del compuesto base (9 mg) como un sólido blanco. La elución adicional proporcionó el isómero (*R, R*) del compuesto base (24 mg).

Ejemplo 238

(R) -1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-fenil]-propilamina hidrocloruro (Ejemplo 238A) ; y (S)-N-(2-Amino-etil)-3-{(R)-1-[3-(4-amino-3-metil-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propilamino}-butiramida (Ejemplo 238B)

Paso 1 (R)-2 -metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-fenil]-propil }-amida (preparado como se describe en el Ejemplo 112) (702 m g, 1.59 mmol) se trató con HCl como se describe en el Interme dio clave 1, paso 6 para dar el producto del Ejemplo 238A) (5 51 mg) como un sólido de color amarillo. MS:$[M + H]^+$ 339.

Paso 2 (R) -1-[4-Cloro-3-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-2 -fluoro-fenil]-propilamina (300 mg, 0.82 mmol) se trató como se describe en el Ejemplo 131, paso 1 y, a continuación en el Ejemplo 28. El producto se purificó por cromatografía en col umna. La elución con 0-10 % de alcohol iso-propilo en acetato de etilo, se obtiene [2-((R)-3-{(R)-1-[4-cloro-2-fluoro-3-(3 -metil-4-nitro-fenoxi)-fenil]-propilamino}-butirilamino)-etil]-ácido carbámico éster tert-butílico (77 mg). MS :. $[M + H]^+$ 567 La elución adicional dio el isómero (*R, S*) (79 mg). MS:[$M + H]^+$ 567.

Paso 3 Una mezcla de [2-((S)-3-{(R)-1-[4-cloro-2-fl uoro-3-(3-metil-4-nitro-fenoxi)-fenil]-propilamino}-butirilam ino)-etil]-ácido carbámico éster tert-butílico (75 mg, 0.132 mmol), polvo de hierro (66 mg, 1.19 mmol) y de hierro (II) he ptahidrato de sulfato (81 mg, 0.291 mmol) en dioxano/agua (5:

1, 6 ml) se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción caliente se filtró y los sólidos se lavaron con dioxano y acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna. La elución con 0-20 % de metanol en acetato de etilo generada [2-((S)-3-{(R)-1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(4-amino-3-metil-fenoxi)-fenil]-propilamino}-butirilamino)-etil]-ácido carbámico éster tert-butílico (67 mg) como un aceite incoloro. MS:$[M + H]^+$ 537.

Paso 4 [2-((S)-3-{(R)-1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(4-amino-3-metil-fenoxi)-fenil]-propilamino}-butirilamino)-etil]-ácido carbámico éster tert-butílico se hidrolizó con HCl como se describe en el Ejemplo 3, paso 3 para dar el compuesto base (56 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 244

(S)-3-{(R)-1-[3-(4-Acetilamino-3-metil-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propilamino}-butiramida. hidrocloruro

Paso 1 Una solución de (R)-2-Metil-propano-2- ácido sulfínico {(R)-1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-amino-3-metil-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (preparado como se describe en el Ejemplo 112) (110 mg, 0.267 mmol), cloruro de acetilo (19 µl , 0.267 mmol) y trietilamina (74 µl, 0.534 mmol) en DCM (4 ml) se agitó durante 1 se añadió hora a temperatura ambiente, antes

de 1M de carbonato de hidrógeno de sodio. La fracción acuosa se extrajo en DCM y las fracciones orgánicas se secaron, se filtró y se concentró para proporcionar N-(4-{6-Cloro-2-fluoro-3-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-2-metil-fenil)-acetamida (114 mg) como una espuma de color blanco. MS:$\{M+H\}^+$ 455 .

Paso 2 N-(4-{6-Cloro-2-fluoro-3-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-2-metil-fenil)-acetamida se hidrolizó con HCI y luego se amina reductivamente con acetoacetamida usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 3. El producto se purificó por cromatografía en columna . La elución con etanol 0-20 % en acetato de etilo dió el compuesto base isómero (S,R) como un sólido blanco . La fracción mixta fue de nuevo a cromatografía en columna, eluyendo con 10-20 % de metanol en acetato de etilo para proporcionar el correspondiente isómero (R,R) como un sólido blanco .

Ejemplo 248

5-{3-[(R)-1-((R)-2-Carbamoil-1-metil-etilamino)-propil]-6-cloro-2-fluoro-fenoxi}-piridina-2-ácido carboxílico amida. hidrocloruro

Paso 1 Intermedio clave 3 se trató con 2-ciano-5-cl

oropiridina como se describe en el Ejemplo 112, paso 1 para p roporcionar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(6-ciano-piridina-3-iloxi)-fenil]-propil}-am ida (281 mg) como un sólido de color blanquecino. MS:$[M + H]^+$ 410.

Paso 2 Una solución de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(6-ciano-piridina-3-ilo xi)-fenil]-propil}-amida (281 mg) en HCl 2M en acetato de eti lo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El solvente se separó por decantación y el residuo se secó bajo presión reducida y se trituró con acetato de etilo para dar 5-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-piridina-2 ácido carboxílico amida (271 mg) como un sólido de color ama rillo. MS:$[M + H]^+$ 324.

Paso 3 5-[3 ((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-piridina-2 – ácido carboxílico amida (271 mg, 0.76 mm ol) se amina reductivamente con acetoacetamida como se descri be en el Ejemplo 3, paso 2. el producto se purificó por hplc preparativa para dar el isómero (*R, R*) compuesto base (48 mg) como un sólido blanco. La elución adicional dio el isómero c orrespondiente (*R, S*) (9 mg) también como un sólido blanco.

Ejemplo 261

(S) -1-(2,4-Dicloro-3-fenoxi-fenil)-propilamina. hidrocloruro

Paso 1 Una solución de 2,6-dicloro-3-metilfenol (5.0 g, 28.2 mmol) y anhídrido acético (5.0 ml, 53 mmol) en piridina (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró. El residuo se repartió entre éter dietílico y HCl 2M. La fracción orgánica se lavó con carbonato de hidrógeno de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dejar el ácido acético éster 2,6-dicloro-3-metilfenil (5.97 g) que se usó sin purificación adicional. MS:$[M + H]^+$ 519.

Paso 2 Ácido acético éster 2,6-dicloro-3-metilfenil (5.95 g, 26.9 mmol) se trató con NBS seguido de nitrato de plata, como se describe en el Intermedio clave 1, pasos 2 y 3, procedimiento alternativo para formar 2,4-dicloro-3-acetoxibenzaldehído (6.3 g) como un sólido impuro de color naranja. MS:$[M + H]^+$ 233.

Paso 3 2M de hidróxido de sodio (60 ml, 120 mmol) se añadió a una solución de 2,4-dicloro-3-acetoxibenzaldehído (6.0 g, 25.8 mmol) en metanol (60 ml) y la solución resultant

e se calentó a 50 ° C durante 2 horas. Se añadió HCl 2M (80 ml) y agua (50 ml) y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 2,4-dicloro-3-hidroxibenzaldehído (4.085 g) como una crema sólida. MS:[M-H]- 189.

Paso 4 2,4-Dicloro-3-hidroxibenzaldehído (1.0 g, 5.23 mmoles) fue tratado como se describe en el Intermedio clave 1, paso 1, procedimiento alternativo para dar 2,4-dicloro-3-fenoxibenzaldehído (380 mg) como un impuro adular sólido.

Paso 5 2,4-Dicloro-3-fenoxibenzaldehído se trató como se describe en el Intermedio clave 1, pasos 4-6 para proporcionar el compuesto base como un sólido blanco.

Ejemplo 266

R) -1-[4-Cloro-3-(3-cloro-4-nitro-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-propilamina (Ejemplo 266A) ; y 3-{(R) -1-[4-Cloro-3-(3-cloro-4-nitro-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-propil-amino}-butiramida (Ejemplo 266B) ; y (S) -3-{(R) -1-[3-(4 -Amino-3-cloro-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil-amino}-butiramida. dihidrocloruro (Ejemplo 266C)

Paso 1 (R) -1-[4-Cloro-3-(3-cloro-4-nitro-fenoxi)-2

-fluoro-fenil]-propilamina (Ejemplo 266A-preparado como se describe en el Ejemplo 112, pasos 1 y 3 usando 3-cloro-4 – nitrofenil de ácido borónico en el paso 1) (227 mg, 0.77 mmol) se amina reductivamente con acetoacetamida (78 mg, 0.77 mmol) como se describe en el Ejemplo 88 para dar 3-{(R) -1-[3-(3-cloro-4-nitro-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil-amino}-butiramida (Ejemplo 266B) (244 mg) como una mezcla de diastereoisómeros.

Paso 2 Una mezcla de hierro (255 mg, 4.6 mmoles), hierro (II) heptahidrato de sulfato (310 mg, 1.1 mmol) y 3-{(R) -1-[3-(3-cloro-4-nitro-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil-amino}-butiramida (244 mg, 0.5 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por hplc preparativa para generar el isómero (*R, S*) (Ejemplo 266C) (45 mg como un sólido beige. La elución adicional proporciona el isómero correspondiente (*R, R*) (Ejemplo 267) (100 mg) también como un sólido de color beige.

Ejemplo 271

trans-N-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi -bencil)-ciclohexano-1,4-d

iamina. dihidrocloruro

Paso 1 1-Bromometil-4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-bence no se preparó mediante un método análogo al del Intermedio cl ave 1, paso 2 ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) : 7.37-7.22 (4H, m), 07 .13 a 07.07 (1H, m), 6.92 (2H, d), 4.50 (2H, d).

Paso 2 Una solución de 1-bromometil-4-cloro-2-fluor o-3-fenoxi-benceno (0.25 g, 0.792 mmol) en DMF (1.50 ml) se a ñadió a una solución de N-Boc-trans-1, 4-ciclohexanodiamina (0.204 g, 0.951 mmol) y piridina (0.169 ml, 1.58 mmol) en DMF (1.25 ml) gota a gota a 0 ° C. La mezcla se dejó en el baño d e hielo y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con Et_2O y agua, las fases se separaro n y la capa acuosa se extrajo en Et_2O (x 3), los extractos or gánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraro n y se concentraron. El crudo [4-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-b encilamino)-ciclohexil] ácido carbámico éster tert-butílico s e diluyó con 1,4-dioxano (2.00 ml) y se añadió HCl (4 M en 1, 4-dioxano, 5.00 ml) y la mezcla se dejó reposar durante 5 hor as antes de concentrarla. HPLC preparativa seguido por la for mación de la sal de HCl proporcionado [3-(4-amino-3-metil-fen oxi) -2,4-difluoro-bencil]-piridina-4-il-amina en forma de la sal de dihidrocloruro, 102 mg.

Ejemplo 272

trans-N-(2-Fluoro-4-metil-3-fenoxi -bencil)-ciclohexano-1,4-diamina. dihidrocloruro

Se añadió a un tubo de microondas [4-(2-fluoro-4-metil-3-fenoxi-bencilamino)-ciclohexil] – ácido carbámico éster tert-butilico (0.144 g, 0.321 mmol), ácido metilborónico (0.0576 g, 0.962 mmol), paladio (II) de acetato (0.00288 g, 0.0128 mmol), S- fos(0.0105 g, 0.0257 mmol) y fosfato tripotásico (0.136 g, 0.641 mmol) seguido de tolueno (1.04 ml). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces antes de que el tubo se cerrara herméticamente y se calienta bajo irradiación de microondas a 120 ° C durante 40 minutos. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se filtró, y se concentró. El material crudo se diluyó con EtOAc (2.00 ml) y HCl (saturada en EtOAc, 5.00 ml) se añadió y la mezcla se dejó reposar durante 5 horas antes de que se filtró y se lavó con EtOAc para dar N-(2-fluoro-4-metil-3-fenoxi -bencil)-ciclohexano-1,4-diamina en forma de la sal dihidrocloruro, 95 mg.

Ejemplo 273

trans-N-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi -bencil)-N-etil-ciclohexano-1,4-diamina. dihidrocloruro

Paso 1 Una solución de [4-(2-fluoro-4-metil-3-fenoxi-bencilamino)-ciclohexil] – ácido carbámico éster tert-butilico (0.107 g, 0.238 mmol) en anhídrido acético (2.38 ml) y piridina (2.38 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarla. El residuo se repartió entre agua y $CHCl_3$ y se extrajo en $CHCl_3$ (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El material se recogió en EtOAc y se añadió HCl saturado en EtOAc gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de que se concentró la mezcla. La HPLCpreparativa proporcionó N-(4-amino-ciclohexil)-N-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi -bencil)-acetamida, 74 mg. ^{1}H NMR (mezcla de rotámeros) (400 MHz, DMSO-d6):7.99-7.72 (2H, m), 7.55-7.30 (3H, m), 7.22 a 7.2 (2H, m), 6.94-6.83 (2H, m), 4.59 (0.8 H, s), 4.45 (1.2 H, s), 4.30-4.16 (0.4 H, m), 3.79-3.69 (0.6 H, m), 2.99-2.87 (1H, m), 2.20 (1.6 H, s), 1.98 a 1.87 (3.5 H, m), 1.73 (1.2 H, d), 1.63-1.31 (4.7H, m). MS:$[M + Na]^+$ 413,0.

Paso 2 A una solución agitada de N-(4-amino-ciclohexil)-N-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi -bencil)-acetamida (0.04 g,

0.102 mmol) en THF (0.256 ml) a 0 ° C se añadió borano en THF (solución 1 M, 0.512 ml, 0.512 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego a 50 ° C durante 5 horas antes de que se inactivó a 0 ° C por la adición de un exceso de MeOH (~3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de que los disolventes se eliminaron al vacío. La HPLC preparativa proporcionó N-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi -bencil)-N-etil-ciclohexano-1,4-diamina que se convirtió en la sal de dihidrocloruro, 9.1 mg.

Ejemplo 274

{3-[3-((S)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-5-fluoro-fenil}-metanol. hidrocloruro

Paso 1 Intermedio clave 3 (0.3 g, 0.975 mmol) se acopló con (3-fluoro-5-metoxicarbonil-fenil) ácido borónico (0.297 g, 2.44 mmol) usando el método descrito en el Intermedio clave 1, paso 1 proporcionando 3-(6-cloro-3-{(S)-1-[(S)-2,2-dimetil-propano-sulfinamida]-propil}-2-fluoro-fenoxi)-5-fluoro- ácido benzóico éster metílico. MS:$[M + H]^+$ 460.0.

Paso 2 Una solución de 3-(6-cloro-3-{(S)-1-[(S)-2,2-dimetil-propanosulfinamida]-propil}-2-fluoro-fenoxi)-5-fluor

o- ácio benzóico éster metílico (0.711 g, 1.55 mmol) y 1 M de hidróxido de litio (1 M, 4.64 ml, 4.64 mmol) en 1,4-dioxano (7.73 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de que los disolventes se evaporaron. El residuo se repartió entre solución de ácido cítrico al 5 % y $CHCl_3$ y se extrajo en $CHCl_3$ (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, se concentraron y se usó sin purificación adicional. A una solución agitada de 3-(6-cloro-3-{(S)-1-[(S)-2,2-dimetil-propanosulfinamida]-propil}-2-fluoro-fenoxi)-5-fluoro- ácido benzóico en THF (3.82 ml) a 0 ° C se añadió borano en THF (solución 1 M, 4.58 ml, 4.58 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 50 ° C durante toda la noche antes de que se inactivara a 0 ° C por la adición de un exceso de MeOH seguido de piperazina (0.658 g, 7.64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de que los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con agua (x2), salmuera, (sulfato de sodio), se secó, se filtró, se concentró y se utilizó sin purificación adicional. (S)-N-{(S)-1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(3-fluoro-5-hidroximetil-fenoxi)-fenil]-propil}-2,2-dimetil-propanesulfinamida fue tomada en MeOH (3.09 ml), y HCl 4 M en 1,4-dioxano (3.09 ml) se añadió gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas antes de la mezcla se concentró (500 mg). 150 miligramos estaba sujeta a HPLC pre

parativa y proporcionan {3-[3-((S)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-5-fluoro-fenil}-metanol que se convirtió en la sal de hidrocloruro, 81 mg.

Ejemplo 275

[(S) -1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-(1H-imidazol-2-il)-amina. hidrocloruro

A un tubo de microondas se añadió (S) -1-(2-cloro-4-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamina (0.2 g, 0.715 mmol) (preparado de forma análoga al Intermedio clave 1), 2-cloroimidazol (0.088 g, 0.858 mmol), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.068 g, 0.357 mmol) y tolueno (1.22 ml). El tubo se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces antes de que el tubo se cerrara herméticamente y se calentó a 160 ° C durante 8 horas. Después de enfriar la mezcla se repartió entre $CHCl_3$ y solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturado, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo en $CHCl_3$ (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. HPLC preparativa y proporcionado [(S) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil]-(1H-imidazol-2-il)-amina, 30.1 mg, y [(S) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propil] -bis-(1H-imidazol-2-il)-amina,

29.8 mg.

Ejemplo 276

(R) -1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) -2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamina. hidrocloruro y (S) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) -2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamina. hidrocloruro

Paso 1 Un matraz de 2 bocas equipado con un condensador y que contiene magnesio (0.397 g, 16.3 mmol) se hizo anhidro mediante calentamiento bajo una corriente de N_2. El magnesio se agitó durante la noche antes se añadieron un pequeño cristal de yodo y THF (24.5 ml). Se añadió (bromometil)-tetrahidropirano (2.66 g, 14.8 mmol) gota a gota, durante 30 minutos, después de lo cual el color de yodo palideció significativamente-4. Finalmente, la mezcla se calentó a 50 ° C durante 5 horas adicionales y después se enfrió a temperatura ambiente. A una solución agitada de (R)-2-metil-propano-2 – ácido sulfínico 1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-met-(E)-ilideneamida (1.5 g, 4.24 mmol) en THF se añadió gota a gota la solución de Grignard (29.7 ml) a -78 ° C. La mezcla se dejó en el baño frío y se dejó calentar a la temperatura ambiente durante la noche antes de que se inactivó a 0 ° C por la adición de

solución de cloruro de amonio saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo en EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 50 % de EtOAc/petróleo a 100 % EtOAc proporcionó (R)-N-[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-2,2-dimetil-propanesulfinamida, 432 mg. ^{1}H NMR (400 MHz, Me- d3-OD):7.45-7.26 (4H, m), 7.08 (1H, t), 6.84 (2H, d), 4.76 (1H, t), 3.97-3.82 (2H, m), 3.45-3.34 (2H, m), 2.01-1.88 (1H, m), 1.83-1.71 (1H, m), 1.71-1.55 (3H, m), 1.41-1.25 (2H, m), 1.18 (9H, s). MS:[M + H]$^+$ 454.0. La elución adicional con 2 % de MeOH/EtOAc dio (R)-N-[(S)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etil]-2,2-dimetil-propanesulfinamida, 1.25 g. ^{1}H NMR (400 MHz, Me- d3-OD):7.47-7.26 (4H, m), 7.07 (1H, t), 6.93-6.82 (2H, m), 4.77-4.66 (1H, m), 3.94-3.87 (2H, m), 3.40-3.34 (2H, m), 2.00-1.88 (1H, m), 1.79-1.60 (4H, m), 1.37-1.27 (2H, m), 1.24 (9H, s). MS:[M + H]$^+$ 454.0.

Paso 2 (R) -1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) -2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamina se preparó mediante un método análogo al del Intermedio clave 1, el paso 6.

(S) -1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) -2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamina se preparó mediante un método análogo al del

Intermedio clave 1, paso 6.

Ejemplo 277

S)-N-(2-Amino-etil)-3-[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-2-(tetrahydro-piran-4-il)-etilamino]-butiramide. dihidrocloruro

Paso 1 (R) -1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) -2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamina (0.425 g, 1.1 mmol) se convirtió a la base libre por la división entre $CHCl_3$ y solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturado, se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. A un vial de reacción se le añadió (R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) -2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamina, perclorato de litio (0.164 g, 1.54 mmol) y (2E)-1-[(3aS,6R,7aR)-tetrahidro-8,8-dimetil-2,2-dioxido-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol-1(4H)-il]-2-buten-1-ona (0.374 g, 1.32 mmol). El tubo se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces antes de que el tubo se agitó a temperatura ambiente durante 5 días antes de la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (x2), se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró. La cromatografía en columna eluyendo con un

gradiente de 30 % de EtOAc/petróleo al 60 % de EtOAc/petróleo dio 3-[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-1-[(3aS,6R,7aR)-tetrahidro-8,8-dimetil-2,2-dióxido-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol-1(4H)-il]-butan-1-ona como una mezcla 3:1 de diastereoisómeros, 503 mg. MS :$[M + H]^+$ 633,2.

Paso 2 Una solución de 3-[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-1-[(3aS,6R,7aR)-tetrahidro-8,8-dimetil-2,2-dióxido-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol-1(4H)-il]-butan-1-ona (0.503 g, 0.794 mmol) en 1 M de hidróxido de litio (solución 1 M, 1.19 ml, 1.19 mmol) y THF (3.97 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de que la solución se concentrara a sequedad para dar 3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) -2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino] – ácido butírico, 391 mg. Utilizado sin purificación adicional. MS:$[M + H]^+$ 436.0.

Paso 3 (S)-N-(2-Amino-etil)-3-[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-butiramida y (R)-N-(2-amino-etil)-3-[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-butiramida se han preparado a partir de 3-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) -2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino] – ácido butí

rico (0.092 g, 0.211 mmol) mediante un método análogo al del Ejemplo 223. (S)-N-(2-amino-etil)-3-[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-butiramida, 14 mg:y (R)-N-(2-amino-etil)-3-[(R)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-butiramida, 9 mg :

Ejemplo 279

1-[3-(4-cloro-fenoxi) -2,4-difluoro-fenil]-propilamina. hidrocloruro

Se burbujeó gas cloro a través de una solución de hidrocloruro de 1-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil) – propilamina hidrocloruro (100 mg) en 5 % de MeOH/DCM (10 ml) durante 5 minutos y después la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche.. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución de carbonato de hidrógeno sódico saturado, después se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido resultante se recogió por filtración y se secó por succión para dar 48 mg de 1-[3-(4-cloro-fenoxi) -2,4-difluoro-fenil]-propilamina en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 294

3 -Amino-3-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propan-1 -ol. hidrocloruro

A una solución agitada de 3-amino-3-(2,4-difluoro-3-fenoxi-fenil) – ácido propiónico éster metílico (tal como se describe en el Ejemplo 20) (0.136 g, 0.44 mmol) en THF (5 ml) a 0 ° C se añadió hidruro de litio y aluminio en THF (solución 2 M, 0.66 ml, 1.3 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h 30 minutos, agua (0.3 ml) se añadió cuidadosamente y luego NaOH 1 N (0.6 ml) y agua (0.3 ml) se añadieron sucesivamente. La suspensión resultante se filtró a través de un tapón de Na_2SO_4, se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 2N NH_3 en MeOH/DCM (3:97) para dar 41 mg de 3-amino-3-(2, 4-difluoro-3-fenoxi-fenil)-propan-1-ol en forma de un polvo incoloro.

Ejemplo 314

3-{(R) -1-[(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propilamino]-etil}-1H-piridin-2-ona. hidrocloruro

A una suspensión de (R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) – propilamina hidrocloruro (preparado de manera análoga al Intermedio clave 1, pero utilizando 6-cloro-2-fluoro-3-fenol de metilo como material de partida) (400 mg, 1.3 mmol) en DCE (6 ml) se añadió trietilamina (180 µl, 1.26 mmol), 1-(2-cloro-piridin-3-il)-etanona (0.2 g, 1.26 mmol) y ácido acético glacial (156 µl, 2.6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, y luego por un adicional de 72 horas después de triacetoxiborohidruro de sodio se añadió (540 mg, 2.6 mmol). Se vertió en 1M de hidróxido de sodio y se extrajo en DCM y se evaporó. El residuo se calentó a reflujo durante 48 h en una mezcla de HCl 6N (3 ml) y THF (3 ml). Los disolventes se evaporaron y el residuo crudo se purificó por hplc preparativa para dar el isómero (*R, R*) del compuesto base (6 mg) como un sólido blanco. La elución adicional proporcionó el isómero (*S, R*) isómero (17 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo 337

Hidrocloruro de (R)-1(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-3-metoxi-propilamina hidrocloruro

Paso 1 Se añadió a una solución de dicarbonato de d

i-tert-butil (0.173 g, 0.8 mmol) en dioxano (2 ml) gota a got a a una solución de (R)-3-amino-3-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propan-1-ol (0.22 g, 0.7 mmol), preparado como se describe en el Ejemplo 338, en dioxano/H_2O (3 ml/4 ml) que contiene carbonato de hidrógeno sódico a 0 ° C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. El disolvente se evaporó, el residuo se recogió en DCM/H_2O, la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO4, se filtró y se evaporó. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 5 % de MeOH/DCM para dar [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-3-hidroxi-propil] – ácido carbámico de éster tert – butílico (0.24 g) como un aceite incoloro que solidifica en reposo. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6):7.48 (2H, d), 7.41-7.26 (4H, m), 07.18 a 07.05 (1H, m), 6.86 (3H, d), 4.94-4.79 (1H, m), 4.52 (1H, t), 3.57 (1H, s), 3.45-3.33 (2H, m), 1.90-1.78 (1H, m), 1.78-1.65 (1H, m), 1.36 (9H, s).

Paso 2 A una solución de [(R) -1 (4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-3-hidroxi-propil] – ácido carbámico de éster tert-butilo (0.22 g, 0.55 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadieron sucesivamente de plata (I) óxido (1.3 g, 5.5 mmol) y y oduro de metilo (0.68 ml, 11 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente, se filtró a trav

és de celite, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 30% de EtOAc/petróleo para dar [(R) -1-(4-cloro-2 – fluoro-3-fenoxi-fenil)-3-metoxi-propil] – ácido carbámico de éster tert-butilo (0.175 g) como un sólido incoloro. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6):7.58-7.44 (2H, m), 7.41-7.28 (3H, m), 7.15 a 7.5 (1H, m), 6.86 (2H, d), 4.92-4.79 (1H, m), 3.39-3.33 (1H, m), 3.26-3.19 (1H, m), 3.17 (3H, s), 1.96-1.75 (2H, m), 1.40-1.16 (9H, m).

Paso 3 Una solución de [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-3-metoxi-propil] ácido carbámico de éster tert – butilo (0.09 g, 0.22 mmol) se disolvió en EtOAc (3 ml) saturado con HCl y se agitó durante 1 h y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con Et_2O y el sólido se recogió y se secó para dar (R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-3-metoxi-propilamina hidrocloruro (58 mg) como un polvo incoloro.

Ejemplo 338

3 -Amino-3-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-propan-1 -ol. hidrocloruro

A una solución agitada de (S) -3-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil) -3-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino) – ácido propiónico (0.204 g, 0.49 mmol) (preparado como se describe para Intermedios clave 8 y 9 clave en THF (5 ml) a 0 ° C se añadió borano en THF (solución 1M, 1.2 ml, 1.2 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h 30 minutos, se inactivó mediante la adición gota a gota de ácido cítrico al 10 % y se extrajo con DCM. El extracto combinado se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con coloum 5 % de MeOH/DCM para dar 0.16 g de (R)-2 -Metil-propano-2-ácido sulfínico [(S) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida como un polvo incoloro. 1H NMR (400 MHz, Me- d3-OD):7.43-7.35 (2H, m), 7.35-7.26 (2H, m), 7.12 a 7.2 (1H, m), 6.84 (2H, d), 3.81 -3.71 (1H, m), 3.70-3.60 (1H, m), 2.25-2.12 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.20 (9H, s). $[m + H]^+ = 400$

A una solución agitada de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico [(S) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-3-hidroxi-propil]-amida (0.07 g, 0.17 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió HCl 4 N/dioxano (00.3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente se evaporó y el residuo se trituró con Et_2O y se filtró para dar 0.05 g del compuesto base como una sal de hidrocloruro.

Ejemplo 357

(R) -1-(4-Cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-3-fluoro-propilamina . hidrocloruro

A una solución de [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-3-hidroxi-propil] ácido carbámico éster tert-butilo (0.33 g, 0.83 mmol) (preparado como se describe en el Ejemplo 337 paso 1) en DCM a -78 ° C bajo una atmósfera inerte se añadieron sucesivamente DBU (0.19 ml, 1.25 mmol) y XtalFluorE (0.29 g, 1.25 mmol) y la mezcla se agitó a -78 ° C durante 30 minutos y se a continuación, se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con 5 % ac. de $NaHCO_3$, se agitó durante 15 minutos y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron , se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 50 % a 100 % de EtOAc en petróleo. Las fracciones con la masa correspondiente al producto deseado se combinaron y se evaporaron. El residuo se trató con HCl 4 N/dioxano (3 ml) durante la noche y el disolvente se evaporó. La trituración del residuo sólido resultante con Et_2O proporcionó el compuesto base como un polvo incoloro (11 mg). 1H NMR (400 MHz, Me- d3-OD):7.54 (1H, dd), 7.45 (1H, dd

), 7.39-7.29 (2H, m), 7.16 a 7.6 (1H, m), 6.90 (2H, d), 4.80 (1H, dd), 4.74-4.64 (0.5 H, m), 4.63-4.47 (1H, m), 4.46-4.36 (0.5 H, m), 2.60-2.27 (2H, m). $\{M + H]^+$ 298.

Ejemplo 361

4-[3-((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-fenilamina hidrocloruro

(R)-2 -Metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(4-amino-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (450 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq) se disolvió en EtOAc (4.5 ml) y 2.1 M de HCl en EtOAc (1.07 ml, 2.26 mmol, 2.0 eq) cargado. Después de agitar durante 1 hora MeOH (2 ml) y HCl 2.1 M adicional en EtOAc (0.54 ml, 1.13 mmol, 1.0 eq). Después de agitar durante 30 minutos el análisis (HPLC) indicó la conversión completa y la mezcla se concentró al vacío. El sólido obtenido se suspendió en 3:1 heptano/Et_2O (16 ml), se separó por filtración, se lavó con heptanos (3 ml) y se secó al vacío a 30 ° C durante la noche, para dar 4-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-fenilamina hidrocloruro (377 mg, 1H NMR > 95 %, 1.13 mmol, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo 362

(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-nitro-fenoxi)-fenil] - propilamina hidrocloruro

A una solución de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-propil}-amida (1.310 mg, 3.05 mmol, 1.0 eq) (Ejemplo 360 paso 1) en EtOAc (40 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (4.5 ml, 9.5 mmol, 3.1 eq) y se agitó a TA durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en 3:1 de heptano:Et_2O (3 0 ml) durante 4 horas, los sólidos se filtraron y se lavaron con 3:1 heptano:Et_2O (2 x 10 ml). Los sólidos se secaron en u n horno a 40 ° C durante toda la noche bajo vacío para dar (R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-nitro-fenoxi)-fenil]-propilamina (819 mg, ^1H NMR > 95 %, 2.27 mmol, rendimiento del 74 %). 1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6):8.83 (3H, s), 8.29 a 8.23 (2H, m), 7.7 8-7.67 (2H, m), 7.22-7.16 (2H, m), 4,38 (1.H, q), 2.01-1.81 (2H, m), 0.83 (3H, t).

Ejemplo 363

N-{4-[3-((R)-1 -amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-fenil} - acetamida hidrocloruro

Paso 1 A una solución de (R)-2-2-metil - propano-2-

ácido sulfínico {(R) -1-[3-(4-amino-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (400 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) (Ejemplo 360 paso 2) en DCM (2 ml) se añadió alúmina neutra (153 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq) y anhídrido acético (0.09 ml, 1.10 mmol, 1.0 eq). Después de agitar durante 1 hora el análisis (HPLC) indicó la conversión completa. La mezcla se filtró luego se concentró en vacío, para dar N-(4-{6-chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-{(R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino}-propil]-fenoxi}-fenil)-acetamida (400 mg, 1H NMR > 95 %, 0.91 mmol, rendimiento del 91 %). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):7.40 (2H, d), 7.22-7.10 (3H, m), 6.84 (2H, d), 4.42 (1H, dd), 3.73 (1H, d), 2.06 (3H, s), 2,01-1.90 (1H, m), 1.86-1.74 (1H, m), 1.21 (9H, s), 0.88 (3H, t).

Paso 2 N-(4-{6-Cloro-2-fluoro-3-[(R)-1-{(R)-2-metil-propano-2-sulfinylamino}-propil]-fenoxi}-fenil)-acetamida (450 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq) se disolvió en EtOAc (4 ml) y 2.1 M de HCl en EtOAc (0.9 ml, 1.80 mmol, 2.0 eq) cargada. Después de agitar durante 1 hora el análisis (HPLC) indicó la conversión completa y la mezcla se concentró al vacío. El sólido obtenido se suspendió en 3:1 heptano/Et_2O (15 ml), se separó por filtración, se lavó con heptanos (3 ml) y se secó al vacío a 30 ° C durante la noche, para dar N-{4-[3-((R)-1 -amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-fenil}-acetamida hidrocloruro (270 mg, 1H NMR > 95 % (con exclusión de 7 % de solventes), 0.

67 mmol, rendimiento del 74 %).

Ejemplo 364

3-{4-[3-((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-fenil} -1,1-dimetil – urea

Paso 1 A una solución de (R)-2-metil – propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(4-amino-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (Ejemplo 360 Paso 2) (400 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) en DCM (4 ml) se añadió Et_3N (0.42 ml, 3.00 mmol, 3.0 eq) y DMAP (5 mg) seguido de cloruro de carbamoílo de dimetilo (0.23 ml, 2.50 mmol, 2.5 eq) gota a gota durante 1 min. La mezcla se calentó a 40 ° C y se agitó durante 3 días, después de lo cual el análisis de tiempo de resolución (HPLC) indicó la conversión completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, agua (4 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Las capas se separaron, la acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml), los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (10 g), eluyendo con 1 % de MeOH/EtOAc para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico ((R) -1-{4-cloro-3-[4-(3,3- dimetil-ureído)-fenoxi]-2-fluoro-fenil} -propil)-amida (410 mg, 1H NMR ~90 %, 0.79 mmol, rendimiento

del 78 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.30 a 7.21 (3H, m), 7.14 a 7.09 (1H, m), 6.81 (2H, m), 6.23 (1H, br s), 4.44 (1H, dd), 3.52 (1H, d), 3.00 (6H, s), 1.99-1.91 (1H, m), 1.83-1.75 (1H , m), 1.20 (9H, s), 0.87 (3H, t).

Paso 2 (R)-2 -Metil-propano-2-ácido sulfínico ((R) -1-{4-cloro-3-[4-(3,3- dimetil-ureído)-fenoxi]-2-fluoro-fenil}-propil)-amida (400 mg (90 %), 0.77 mmol, 1.0 eq) se disolvió en EtOAc (20 ml) y 2.1 M de HCl en EtOAc (1.0 ml, 2.10 mmol, 2.75 eq) cargado. Después de agitar durante 1 hora el análisis (HPLC) indicó la conversión completa y la suspensión se filtró, el sólido se lavó con Et_2O (3 ml) y se secó al vacío a 40 ° C durante la noche, para dar 3-{4-[3-((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-fenil} -1,1-dimetil-urea hidrocloruro (225 mg, 1H NMR ~95 %, 0.56 mmol, rendimiento del 73 %)

Ejemplo 365

7-[3-((R)-1 -amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-4H-benzo [1,4] oxazin-3 – ona

Paso 1 A una mezcla agitada de 5-fluoro-2-nitro-fenol (10 g, 64 mmol, 1 eq) y K_2CO_3 (13.2 g, 96 mmol, 1.5 eq) en acetonitrilo (360 ml) a 0 ° C se añadió bromuro de bencilo (8 .4 ml, 70 mmol, 1.1 eq) gota a gota y la reacción se calentó

a 40°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (350 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml), se lavó con salmuera (400 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó a través de cromatografía en columna (sílice, 200 g) eluyendo con 5 % EtOAc/95 % heptanos hasta 20 % EtOAc/80 % heptanos para dar 2-benciloxi-4-fluoro-1-nitro-benceno, (14.0 g, LC 97.2 %, 56.6 mmol, rendimiento del 88 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.97 (1H, dd), 7.46-7.37 (5H, m), 6.83 (1H, dd), 6.77-6,71 (1H, m), 5.23 (2H, s).

Paso 2 A una matraz se cargó (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida (5.22 g, 17.0 mmol, 1.0 eq),-1-nitro-benceno 2-benciloxi-4-fluoro (5.03 g, 20.3 mmol, 1.2 eq), Cs_2CO_3 (11.04 g, 33.88 mmol, 2.0 eq) y DMSO (200 ml) y la mezcla agitada se calentó a 100 ° C en atmósfera de N2 durante una noche. La reacción se dejó enfriar a TA, se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (sílice, 470 g) eluyendo con 25 % de EtOAc/heptanos para dar (R) -2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(3-benciloxi-4-

nitro-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (8.1 g, ^{1}H NMR > 80 %, 80 % activo, 12.1 mmol, rendimiento del 71 %). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):7.96 (1H, d), 7.50-7.12 (7H, m), 6.65 (1H, d), 6.55 (1H, dd), 5.19 (2H, m), 4.34 (1H, q), 3.53 (1H , d), 2.06-1.73 (2H, m), 1.18 (9H, s), 0.93 (3H, t).

Paso 3 A una solución de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(3-benciloxi-4-nitro-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (8.80 g, 16.4 mmol, 1.0 eq) en MeOH (400 ml) se añadió polvo de Fe (9.18 g, 164 mmol, 10.0 eq) y una solución de NH_4Cl (8.77 g, 164 mmoles, 10.0 eq) en agua (200 ml). La reacción se calentó a 76°C durante 1 hora, se enfrió a TA, se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH (3 x 200 ml). El filtrado se concentró al vacío y se extrajo con DCM (2 x 150 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (100 ml), la fase se separó y se concentró al vacío. El material crudo se absorbió sobre sílice (38 g) y se purificó por cromatografía en columna (sílice, 430 g) eluyendo con 30 % de EtOAc/heptanos para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R)-1-[3-(4-amino-3-benciloxi-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (6.5 g, ^{1}HNMR > 90 %, 11.58 mmol, rendimiento del 71 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.43-7.28 (5H, m), 7.22 (1H, dd), 7.12 a 7.6 (1H, m), 6.66-6.58 (2H, m), 6.30 (1H, dd), 5.03 (2H, m), 4.41 (1H, q), 3.62 (2H, s), 3.52 (1H, d), 2.

05-1.78 (2H, m), 1.18 (9H, s), 0.88 (3H, t).

Paso 4 A una solución de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(4-amino-3-benciloxi-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (500 mg, 0.99 mmol, 1 eq) en DCM (11 ml) a 0 ° C se añadió 1M BCl_3 en DCM (2 ml, 2 mmol, 2.0 eq) lentamente. La reacción se agitó a 0 ° C durante 15 min. a continuación, se calentó a TA y se agitó durante 1 hora. La reacción se vertió sobre hielo (16 g) y se agitó hasta que > 0°C. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con Et_2O (2 x 30 ml). La capa acuosa se llevó a pH 8 con $NaHCO_3$, se extrajo con DCM (2 x 30 ml), la fase se separó y se concentró al vacío para dar 300 mg de material crudo (NMR indicó > 85 % de material desbencilado). A una solución del residuo crudo en THF (4.5 ml) una solución sat. solución acuosa de $NaHCO_3$ (7.5 ml) seguido de cloruro de cloroacetilo (0.10 ml, 1.2 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a TA durante 15 min y después se calienta a 40 ° C durante la noche. La reacción se calentó hasta 60 ° C durante otras 5.5 horas y después se enfrió a TA, se disolvió en EtOAc (20 ml), se separó y los orgánicos se lavaron con salmuera (15 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó a través de cromatografía en columna (sílice, 15 g) eluyendo con 1:1 de EtOAc:heptano para dar (R)-2-metil-propano-2-á

cido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(3-oxo-3,4-dihidro -2H-benzo [1,4] oxazin-7-iloxi)-fenil]-propil}-amida (200 mg, ^{1}H NMR > 80 %, 0.352 mmol, rendimiento del 36 %). 1H NMR (27 0 MHz, $CDCl_3$):9.43 (1H, s), 7.20 a 7.8 (2H, m), 6.63-6.59 (2H , m), 6.28 (1H, dd), 4.58-4.38 (4H, m), 2.04-1.71 (2H, m), 1. 23 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Paso 5 A una solución de (R)-2-metil-propano-2-ácid o sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H -benzo [1,4] oxazin-7-iloxi)-fenil]-propil}-amida (100 mg, 0. 220 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (20 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (0.31 ml, 0.651 mmol, 3.0 eq) lentamente. La suspensión se agitó a TA durante 30 min. después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en Et_2O 1:3:heptanos (12 ml) durante 1 hora, se filtró y se lavó con heptanos (5 ml) para dar 7-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-4H-benzo [1,4] oxazin-3-ona (60 mg, ^{1}H NMR > 95 %, 0.155 mmol, rendimiento del 70 %).

Ejemplo 366

(R) -1-[4-Cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-7-iloxi) -2-fluoro-fenil]-propilamina dihidrocloruro

Paso 1 A una solución de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-7-iloxi)-fenil]-propil}-amida (85 mg, 0.187 mmol, 1.0 eq) (Ejemplo 365 Paso 4) en EtOAc (15 ml) se añadió HCl 2.1 M en EtOAc (3 ml, 6.3 mmol, 33.7 eq) lentamente. La suspensión se agitó a TA durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en Et_2O 1:3:heptanos (10 ml) durante 1 hora, se filtró y se lavó con heptanos (5 ml). Se añadió a una solución de los sólidos recogidos en DCM (10 ml) sat. acuosa de $NaHCO_3$ (5 ml) y la mezcla se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con DCM (10 ml). Los extractos orgánicos recogidos se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en THF (0.16 ml) y se enfrió a 0°C. A la solución agitada se le añadió complejo 1M de borano. el complejo THF en THF (0.26 ml 0.26 mmol, 1.4 eq) gota a gota durante 1 min. La reacción se calentó a TA y se agitó durante la noche. Adicional 1M borana. Complejo THF en THF (0.10 ml, 0.10 mmol, 0.5 eq) se añadió y la reacción se agitó durante 1 hora. A la reacción se añadió MeOH (1 ml) gota a gota y después se agitó durante 1 hora a TA, luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (0.5 ml), HCl 4 M en dioxano (0.2 ml, 0.8 mmol, 4.3 eq) se añadió y la reacción se agitó durante 15 min y después se concen

tró al vacío. El residuo se repartió entre una solución sat. AQ. De $NaHCO_3$ (1 ml) y DCM (2 ml) y la capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía (sílice, 10 g) eluyendo con 10 % de MeOH/DCM. El aceite se trituró con Et_2O (3 ml) y el sólido se disolvió en EtOAc (0.3 ml) y HCl 2.1 M en EtOAc (0.5 ml, 1.05 mmol, 5.6 eq). La mezcla se concentró al vacío y el sólido se secó en un horno a 30 ° C durante la noche bajo vacío para dar (R) -1-[4-cloro-3-(3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazin-7-iloxi)-2-fluoro-fenil]-propilamina hidrocloruro (34 mg, ^1H NMR 80 %, 80 % activo, 0.073 mmol, rendimiento del 39 %).

Ejemplo 367

(R)-1- [4-Cloro-3-(2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-6-iloxi)-2-fluoro-fenil]-propilamina – hidrocloruro

Paso 1 A una solución de [(R) -1 (4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil] – ácido carbámico de éster tert-butilo (470 mg, 1.55 mmol, 1.0 eq) en DCM se añadieron (75 ml) de 3,4-(etilendioxi) benceno borónico (555 mg, 3.09 mmol, 2.0 eq) y en polvo tamices moleculares 4 Å (380 mg), seguido de piridina (0.30 ml, 3.71 mmol, 2.4 eq) y la mezcla se agitó hasta que la mayoría estaba en solución. Cu (OAc) $_2$ (367 mg, 2.02

mmol, 1.3 eq) se añadió y la mezcla se agitó en aire durante 3 días, después de lo cual el análisis de tiempo (LC) indicó la formación de producto de aproximadamente 30 %. La mezcla se diluyó con agua (75 ml), se agitó durante 30 minutos, a continuación, se separaron las capas y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílice (50 g) eluyendo con DCM para proporcionar {(R) -1-[4-cloro-3-(2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-6-iloxi)-2-fluoro-fenil] – ácido carbámico éster tert-butílico (182 mg, 1H NMR > 95 %, 0.42 mmol, rendimiento del 26.8 %). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):7.20 a 7.18 (1H, m), 7.9-7.1 (1H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 6.40-6.36 (2H, m), 4.94 (1H, br s), 4.75-4.63 (1H, m), 4.27-4.16 (4H, m), 1.81-1.68 (2H, m), 1.40 (9H, br s), 0.89 (3H, t).

Paso 2 {(R)-1- [4-Cloro-3-(2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-6-iloxi)-2-fluoro-fenil]-propil}- ácido carbámico éster de tert-butilo (200 mg, 0,46 mmol, 1.0 eq) se disolvió en EtOAc (0.5 ml) y 2.1 M de HCl en EtOAc (1.0 ml, 2.10 mmol, 4.6 eq) cargadas. Después de agitar durante 1 hora el análisis (HPLC) indicó la conversión del 30%, por lo tanto, se añadió HCl 4 M en EtOAc (0.5 ml, 2.00 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. El análisis (HPLC) indicó la conversión complet

a después de este tiempo, por tanto, la mezcla se concentró a l vacío, seguido de heptanos azeótropo. El sólido resultante se secó al vacío a 40 ° C durante la noche, para dar 150 mg d e (R) -1-[4-cloro-3-(2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxin-6-iloxi)- 2-fluoro-fenil]-propilamina hidrocloruro (150 mg, 1H NMR > 95 %, 0.40 mmol, rendimiento del 87 %).

Ejemplo 368

(R)-1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(piridin-4-iloxi)-fenil]-propilamin a hidrocloruro

Paso 1 A una solución de Intermedio clave KI-3a, (R)-2-metil – propano-2- ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-flu oro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida (1.0 g, 3.25 mmol, 1.0 eq) en DMA (20 ml) se añadió terc-butóxido potásico (365 mg, 3.2 5 mol, 1.0 eq). La solución se agitó durante 1 hora para dar una solución de color amarillo antes de la adición de 2-cloro -4-fluoropiridina (855 mg, 6.50 mmol, 2.0 eq). La reacción se mantuvo a 100 ° C durante 16 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con 10 % ac. Solución de K_2CO_3 (30 ml), agua (30 ml) y sat. salmuera (30 ml). La solución se secó, se filtró y se concentró directa

mente sobre sílice (2 g). El material se purificó por cromato grafía en columna sobre sílice (50 g), eluyendo con 2:1 hasta 1:1 heptanos/EtOAc. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfí nico {(R) -1-[4-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-iloxi) -2-fluoro-f enil]-propil}-amida (800 mg, ^{1}H NMR > 95 % excluyendo el diso lvente, 50 % activo, 0.95 mmol, rendimiento del 29 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.26 (1H, d), 7.32-7.15 (2H, m), 6.89 (1H, d), 6.80 (1H, dd), 4.40 (1H, q), 3.53 (1H, d), 2.10-1.50 (2H, m), 1.45 (9H, s), 0.87 (3H, t)

Paso 2 A una solución de (R)-2-metil-propano-2-ácid o sulfínico {(R) -1-[4-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-2-fl uoro-fenil]-propil}-amida (1.10 g, 2.38 mmol, 1.0 eq) en MeOH (30 ml) se añadió formiato de amonio (826 mg, 13.1 mmol, 5.5 eq) y 10 % de Pd/C (50 % húmedo, 0.1 g). La mezcla se calent ó a reflujo durante 2 horas. Se añadieron formiato de amonio adicional (826 mg, 13.1 mmol, 5.5 eq) y 10 % de Pd/C (50 % hú medo, 0.1 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas . El catalizador se separó por filtración y fresco 10 % de Pd /C (50 % húmedo, 0.1 g). Después de un reflujo adicional dura nte 6 horas, el catalizador se separó por filtración y se lav ó con MeOH (10 ml). El disolvente se eliminó al vacío y el re siduo se extrajo en DCM (40 ml) y se concentró para dar 901 m

g de un aceite amarillo bruto. El material se absorbió sobre sílice (2 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (30 g), eluyendo con 1:1 de EtOAc/heptanos hasta 100 % de EtOAc. Las fracciones de producto se combinaron y se con centraron para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(piridin-4-iloxi)-fenil]-propil}-amid a (301 mg, 1H NMR > 90 %, 0.70 mmol, rendimiento del 29 %). 1 H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.49 (2H, d), 7.30-7.15 (2H, m), 6.83 (2H, d), 4.42 (1H, q), 3.56 (1H, d), 2.10-1.75 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.91 (3H, t).

Paso 3 (R) – 2-metil-2 – ácido sulfínico-{(R) -1-[4 -cloro-2-fluoro-3-(piridin-4-iloxi)-fenil]-propil}-amida (301 mg, 0.78 mmol) se disolvió en EtOAc (8 ml) y 2.1 M de HCl en EtOAc (1.5 ml, 3.15 mmol) cargada. Después de agitar durante 1 hora, el sólido se separó por filtración y se lavó con EtO Ac (2 ml). El material se secó para dar (R) -1-[4-cloro-2-flu oro-3-(piridin-4-iloxi)-fenil]-propilamina (175 mg, 0.55 mmol , rendimiento del 71 %)-véase la tabla 2.

Ejemplo 369

(R)-1- [4-Cloro-2-fluoro-3-(piridin-2-iloxi)-fenil]-propilami na hidrocloruro

Paso 1 Una solución de 2-bromopiridina (360 mg, 2.28 mmol, 1.0 eq) y 2-acetona piridilo (62 mg, 0.48 mmol, 0.2 eq) en N-metil-2-pirrolidona (14 ml) se desgasificó al vacío tres veces (liberar el nitrógeno). Intermedio clave KI-3a, (R)-2-metil – propano-2-ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida, (700 mg, 2.28 mmol, 1.0 eq) se añadió, seguido de Cs_2CO_3 (1.48 g, 4.56 mmol, 2.0 eq) y CuBr (164 mg, 1.14 mmol, 0.5 eq), con más de desgasificación al vacío se realiza después de cada adición. Una vez que se añadieron todos los reactivos, la mezcla se calentó a 115 ° C y se agitó durante 16 horas después de cuyo momento el análisis (HPLC) mostró 69 % de producto y material de partida 21 %. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se vertió en agua (150 ml), la suspensión resultante se filtró, el sólido se lavó con agua y se secó por succión. El sólido se repartió entre agua (50 ml) y DCM (50 ml), la mezcla se filtró y las capas del filtrado se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (50 ml), después los orgánicos combinados pasan a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (10 g), eluyendo con DCM para 1 % de MeOH/DCM. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluo

ro-3-(piridin-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (483 mg, 1H NMR > 95 %, 1.25 mmol, rendimiento del 55 %). 1H NMR (270 MHz, CDCl$_3$):8.08 (1H, dd), 7.75-7.68 (1H, m), 7.27 -7.24 (1H, m), 7.17 (1H, d), 7.08-6.98 (2H, m), 4.57 (1H, dd), 3.51 (1H, d), 2.04-1.94 (1H, m), 1.87-1.73 (1H, m), 1.21 (9H, s), 0.87 (3H, t).

Paso 2 (R)-2-Metil-propano-2-ácido sulfínico{(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(piridin-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (420 mg, 1.09 mmol, 1.0 eq) se disolvió en EtOAc (25 ml) y 2 M de HCl en EtOAc (1.04 ml, 2.18 mmol, 2.0 eq) cargado. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se concentró al vacío. El sólido se suspendió en 3:1 heptano/Et$_2$O (12 ml), se filtró y se lavó con heptanos (3 ml). El material se secó para dar (R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-fenil-(piridin-2-iloxi)]-hidrocloruro de propilamina (325 mg, 1H NMR > 95 %, 1.02 mmol, 94 % de rendimiento).

Ejemplo 370

4-[3-((R)-1 -amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-piridin -2-iliamina de hidrocloruro

Paso 1 A una solución del compuesto del Ejemplo 368

Paso 1, (R)-2-metil – propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-2-fluoro-fenil]-propil}-amida, se añadió (2.6 g, 6.20 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (40 ml) se añadió HCl 2 M en EtOAc (10 ml, 20 mmol). Después de 16 horas a TA, el solvente se eliminó al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (500 ml). Los sólidos se suspendieron en Et_2O (50 ml) y se filtraron para dar 2.8 g de la sal de HCl. Esto se añadió a DCM (15 ml) seguido de sat. $NaHCO_3$ (10 ml). La capa orgánica se separó y se concentró al vacío para dar 1520 mg (4.83 mmol) de la amina. Este se volvió a disolver en THF (25 ml) antes de la carga sat. $NaHCO_3$ solución (25 ml) y dicarbonato de di-tert-butilo (1.105 mg, 5.06 mmol). Después de 16 horas, se añadió EtOAc (20 ml) y se separó la capa orgánica, se lava con salmuera (10 ml), antes de ser secado ($MgSO_4$), se filtró y se concentró para dar 1.96 g de sólido crudo. El material se absorbió sobre sílice (5 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (60 g), eluyendo con 1:3 de EtOAc/heptanos. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar {(R) -1-[4-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-2-fluoro-fenil]-propil} – ácido carbámico de éster tert-butilo (1.51 g, ^1H NMR > 95 % excluyendo el solvente, 88 % activo, 3.20 mmol, rendimiento del 52 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.26 (1H, d), 7.30-7.10 (2H, m), 6.75 (1H, m), 4.91 (1, bs), 4.71 (1H, obs bq), 1.70-1.65 (2H, m), 1.

37 (9H, s), 0.91 (3H, t).

Paso 2 Para {(R) -1-[4-cloro-3-(2-cloro-piridin-4-iloxi)-2-fluoro-fenil]-propil} ácido carbámico éster de tert-butilo (1400 mg, 3.37 mmol, 1.0 eq) se añadió paladio (II) cloruro ((30 mg, 0.17 mmol, 5 % mol), 1,8- diazabicicloundec-7-eno (560 mg, 3.68 mmol, 1.1 eq), 1,3-bis (difenilfosfino) propano (140 mg, 0.34 mmol, 10 % mol) y 1-butanol (40 ml). Gas de monóxido de carbono (1L/min) se pasó a través de la reacción mientras se calentaba a 100 ° C. Después de 3.5 horas a 100 ° C, la reacción se enfrió y EtOAc (30 ml) cargada antes de filtrar a través de Celite (10 g). El solvente se eliminó al vacío, tolueno (30 ml) cargada y el solvente se eliminó al vacío. El material crudo se absorbió sobre sílice (3 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (40 g), eluyendo con 1:3 de EtOAc/heptanos. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar 4-[3-((R)-1-tert-butoxicarbonilamino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi] – piridina-2-ácido carboxílico de éster butílico (1.530 mg, ^{1}H NMR > 95 % excluyendo el disolvente, 89 % activo, 2.83 mmol, rendimiento del 84 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.60 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.30-7.10 (2H, m), 6.90 (1H, dd), 4.92 (1H, s ancho), 4.73 (1H, m), 4.39 (2H, t), 1.85-1.70 (4H, m), 1.40 (2H, m) 1.37 (9H, s), 0.95 (3H, t), 0.91 (3H, t).

Paso 3 A [3 ((R)-1-tert-butoxicarbonilamino-propil) -6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-piridina-2 – ácido carboxílico éster butílico (1.350 mg, 2.81 mmol, 1.0 eq) en THF (20 ml) LiOH acuoso 1M (20 ml, 20 mmol, 7.1 eq). Después de 3 horas, se eliminó el THF al vacío y la capa acuosa se lavó con Et_2O (2x10 ml), antes de ser acidificada a pH 4 mediante la adición de ácido cítrico al 10 % (10 ml). La extracción con EtOAc (2x20 ml) y la concentración dieron 4-[3-((R)-1-tert-butoxicarbonil amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-piridina-2 – ácido carboxílico (1.100 mg, ^1H NMR > 95 % excluyendo el solvente, 93 % activo, 2.41 mmol, rendimiento del 86 %). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):13.0-12.0 (1H, bs), 8.63 (1H, d), 7.70-7.20 (4H, m), 4.64 (1H, q), 3.33 (1H, d), 1.80 – 1.50 (2H, m), 1.36 (9H, s), 0.83 (3H, t).

Paso 4 Una mezcla de 4-[3-((R)-1-tert-butoxicarbonilamino-propil) -6-cloro- 2-fluoro-fenoxi]-piridina-2 – ácido carboxílico (700 mg, 1.65 mmol, 1.0 eq), difenilfosforil azida (650 mg, 2.36 mmol, 1.43 eq) y trietilamina (245 mg, 2.42 mmol, 1.47 eq) en DMF (18 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Agua (2 ml, 111 mmol, 67.3 eq) se añadió y la reacción se calentó a 100°C durante 2 horas. La reacción se concentró antes de la adición de EtOAc (30 ml). La capa org

ánica se lavó con agua (30 ml), LiCl al 10% (30 ml) y sat. salmuera (30 ml) antes de someterse a secado y concentración al vacío. El material se disolvió en DCM y se cargó en una columna SCX-2 (10 g). Este se eluyó con 100 % de DCM a continuación, 100 % de MeOH después 100 % NH_3 7 N en MeOH. Las fracciones del producto se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice (10 g), eluyendo con 1:1 de EtOAc/heptanos. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar {(R) -1-[3-(2-amino-piridina-4-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-ácido carbámico éster de tert-butilo (141 mg, ^{1}H NMR > 90 %, 0.36 mmol, rendimiento del 22 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.93 (1H, d), 7.30 a 7.5 (2H, m), 6.21 (1H, d), 5.88 (1H, d), 5.00 (1H, d), 4.74 (1H, q), 4.49 (2H, sa), 1.80-1.50 (2H, m), 1.40 (9H, s), 0.75 (3H, t).

Paso 5 Para {(R) -1-[3-(2-amino-piridina-4-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil} –ácido carbámico éster de tert-butilo (70 mg, 0.177 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (0.6 ml) se añadió HCl 4 M en EtOAc (1.4 ml). Después de 20 horas a temperatura ambiente, se añadió HCl 4M en EtOAc adicional (0.5 ml). Después de 1 hora, la reacción se filtró y los sólidos se lavaron con Et_2O (3 ml). El sólido se secó en horno a 40 ° C para dar 4-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi] – piridina-2-hidrocloruro de ilamina (39 mg, 0.117 mmol, rendimient

o del 66 %)-véase el cuadro 2.

Ejemplo 371

N-{4-[3-((R)-1 -amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-piridina-2-il} – acetamida de hidrocloruro

Paso 1 Al compuesto del Ejemplo 370 Paso 4, {(R) -1 -[3-(2-amino-piridina-4-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil } – ácido carbámico éster de tert-butil, (70 mg, 0.177 mmol, 1.0 eq) en DCM (5 ml) se añadió anhídrido acético (20 mg, 0.195 mmol, 1.10 eq) y piridina (20 µl, 0.248 mmol, 1.4 eq). Después de 16 horas, la reacción se lavó con una solución sat. $NaHCO_3$ solución (3 ml) y sat. salmuera (3 ml). Después de la concentración al vacío, el material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (1 g), eluyendo con 1:1 de EtOAc/heptanos. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar {(R) -1-[3-(2-acetilamino-piridina-4-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-ácido carbámico éster de tert-butilo (91 mg, ^1H NMR > 90 % sin solventes, 85 % activo, 0.177 mmol, rendimiento del 100 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.91 (1H, bs), 8.05 (1H, d), 7.84 (1H, obs s), 7.23 (1H, d), 7.13 (1H, t), 6.52 (1H, dd), 4.96 (1H, obs bs), 4.72 (1H, obs bs), 2.16 (3H, s), 1.80-1.50 (2H, m), 1.40 (9H, s), 0.91 (3H, t)

.

Paso 2 {(R) -1-[3-(2-Acetilamino-piridina-4-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil} ácido carbámico éster tert-butilo (77 mg, 0.177 mmol, 1.0 eq) se disolvió en EtOAc (0.7 ml) y HCl 4 M en EtOAc (1.5 ml). Después de 2 horas, la reacción se concentró al vacío. El sólido se suspendió en Et_2O (2 ml), se filtró, se lavó con Et_2O (2 ml) y se secó para dar N-{4-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-piridina-2-il}-acetamida (23 mg, 0.061 mmol, rendimiento del 35 %).

Ejemplo 372

(R) -1- {4-Cloror-2-fluoro-3-[4- (2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-fenil}-hidrocloruro de propilamina

Paso 1 A una solución de Intermedio clave KI-3e, [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil] – ácido carbámico éster de tert-butilo, (2.0 g, 6.59 mmol, 1.0 eq) en DCM (320 ml) se añadió ácido 4-acetilfenil de ácido borónico (2.16 g, 13.17 mmol, 2.0 eq) y tamices moleculares de 4 Å en polvo (1.6 g), seguido de piridina (1.32 ml, 15.37 mmol, 2.3 eq) y la mezcla se agitó hasta que la mayoría estaba en solución. $Cu(OAc)_2$ (1.56 g, 8.59 mmol, 1.3 eq) se añadió y la mezcla

se agitó en aire durante 3 días, después de lo cual el análisis de tiempo (LC) indicó la formación de producto de aproximadamente 30 %. La mezcla se diluyó con agua (320 ml), se agitó durante 30 minutos, a continuación, se separaron las capas y la acuosa se extrajo con DCM (200 ml). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílice (250 g) eluyendo con DCM para proporcionar {(R) -1-[3-(4-acetil-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil} –ácido carbámico éster de tert-butilo (1.2 g, 1H NMR ~70 %, 1.99 mmol, rendimiento del 30.2 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.00-7.92 (2H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 7.15 a 7.6 (1H, m), 6.89 (2H, m), 4.93 (1H, br s), 4.73 (1H, m), 2.56 (3H, s), 1.81-1.71 (2H, m), 1.41 (9H, br s), 0.91 (3H, t).

Paso 2 A una solución de {(R) -1-[3-(4-acetil-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil} – ácido carbámico éster de tert-butilo (710 mg, 70 % pureza, 1.18 mmol, 1.0 eq) en tolueno (1.5 ml) se añadió DMF.DMA (0.57 ml, 4.29 mmol, 3.6 eq) y la mezcla se calentó a 110 ° C y se agitó durante 2 días con más DMF.DMA añadió durante este tiempo (2 x 0.6 ml). Después de este tiempo el análisis (HPLC) mostró 45 % de producto (material de partida 4 %). La mezcla se enfrió a TA, se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolu

eno (10 ml). El residuo se disolvió en EtOH (15 ml), $NH_2NH_2.H_2O$ (0.125 ml, 2.5 mmol, 2.2 eq), la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 1 hora. Después de este tiempo el análisis (HPLC) indicó la conversión completa a producto. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (3 x 15 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en heptano/Et_2O (3/1, 80 ml), se calentó a reflujo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido resultante se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (100 g) eluyendo con 30 % EtOAc en heptano para dar ((R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[4-(2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-fenil}-propil ácido carbámico éster de tert-butilo (350 mg, 1H NMR ~95 %, 0.78 mmol, rendimiento del 66 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.68 (2H, m), 7.58 (1H, d), 7.25 a 7.20 (1H, m), 7.14 a 7.6 (1H, m), 6.96-6.86 (2H, m), 6.54 (1H, d), 4.93 (1H, br s), 4.69 (1H, m), 1.82-1.72 (2H, m), 1.40 (9H, br s), 0.90 (3H, t).

Paso 3 ((R) -1-{4-Cloro-2-fluoro-3-[4-(2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-fenil}-propil) – ácido carbámico éster de tert-butilo (429 mg, 0.96 mmol, 1.0 eq) se disolvió en EtOAc (5 ml) y 4 M de HCl en EtOAc (15 ml) cargada. Después de agitar durante 5 horas, la mezcla se concentró al vacío. El sólido se s

uspendió en Et_2O (5 ml), se filtró y se lavó con Et_2O (2 ml). El material se secó para dar (R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[4-(2 H-pirazol-3-il)-fenoxi]-fenil} – hidrocloruro de propilamina (266 mg, 1H NMR > 95 %, 0.77 mmol, rendimiento del 73 %).

Ejemplo 373

5-[3-((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-2-fluoro-benzamida de hidrocloruro

Paso 1 A una solución de Intermedio clave KI-3e, [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil] – ácido carb ámico éster de tert-butilo, (10.0 g, 33.0 mmol, 1.0 eq) en DC M (1.6 L) se añadió metil 3-carboxi 4-fluorofenil de ácido bo rónico (12.6 g, 66.0 mmol, 2.0 eq) y tamices moleculares de 4 Å en polvo (8 g), seguido de piridina (6.6 ml, 81.6 mmol, 2. 5 eq) y la mezcla se agitó hasta que la mayoría estaba en sol ución. Se añadió Cu $(OAc)_2$ (7.8 g, 42.9 mmol, 1.3 eq) y la me zcla se agitó bajo aire durante 2 días, después de lo cual el análisis de tiempo (LC) indicó la formación de producto de a proximadamente 25 %. La mezcla se diluyó con agua (1.6 L), se agitó durante 30 minutos, se filtró a continuación, se separ aron las capas y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 400 ml). L os orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se

concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía sobre sílice (1 kg) eluyendo con DCM para proporcionar 5-[3-((R)-1-tert-butoxicarbonilamino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi] -2 – fluoro-ácido benzoico de éster metílico(2.9 g, 1H NMR > 95 %, 6.36 mmol, rendimiento del 19.3 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.41-7.38 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.12-7.00 (3H, m), 4.93 (1H, br s), 4.70 (1H, m), 3.89 (3H, s), 1.80-1.70 (2H, m), 1.40 (9H, br s), 0.90 (3H, t).

Paso 2 A una solución de 5-[3-((R)-1-tert-butoxicarbonilamino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-2-fluoro – ácido benzoico de éster metílico (2.90 g, 6.36 mmoles, 1.0 eq) en THF (70 ml) se le añadió $LiOH.H_2O$ (2.67 g, 63.6 mmol, 10 eq) en agua (53 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante la noche después de lo cual el análisis de tiempo de resolución (HPLC) indicó que la hidrólisis está completa. El THF se eliminó al vacío, la acuosa restante se acidificó a pH 4 /5 con solución de ácido cítrico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 5-[3-((R)-1-tert-butoxicarbonilamino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-2-fluoro-ácido benzoico como un sólido blanco (2.56 g, 1H NMR > 95 %, 5.79 mmol, rendimiento del 91 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.41-7.38 (1H, m), 7.23 (1H

, m), 7.14 a 7.9 (3H, m), 4.93 (1H, br s), 4.72 (1H, m), 1.81 -1.71 (2H, m), 1.40 (9H, br s), 0.90 (3H, t).

Paso 3 Procedimiento general A una solución de 5-[3 -((R)-1-tert-butoxicarbonilamino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fen oxi]-2-fluoro – ácido benzoico (640 mg, 1.45 mmoles, 1.0 eq) en THF (13 ml) se añadió amoniaco (16.7 mmol, 11.5 eq), ^{i}PrNE t_2 (1.9 ml, 11.0 mmol, 7.5 eq) y HATU (826 mg, 2.17 mmol, 1.5 eq) y la mezcla se agitó durante la noche, después de lo cua l el análisis de tiempo de resolución (HPLC) mostró la conver sión completa al producto. La mezcla se diluyó EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se volvió a di solver en EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml), 10 % de K_2CO_3 acuoso (10 ml) y salmuera (10 ml) después se secó (Mg SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar {(R) -1-[3-(3-carbamoil-4-fluoro-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil} – ácido carbámico de éster tert-butilo

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.46 (1H, dd), 7.18 (1H, dd), 7.09-6. 92 (3H, m), 5.23 (1H, d), 4.66 (1H, br s), 1.75-1.64 (2H, m), 1.35 (9H, br s), 0.85 (3H, t).

Paso 4 Procedimiento General

La amida obtenida del Paso 3 se disolvió en EtOAc (10 ml), HCl 4 M en EtOAc (15 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora, después de lo cual se añadió más HCl 4 M en EtOAc (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional después de lo cual el análisis de tiempo de resolución (HPLC) indicó la desprotección completa. La mezcla se concentró al vacío, después el residuo se destiló azeotrópicamente con Et_2O seguido de 1/1 heptano. Et_2O para dar (R) -1-[3-(3-carbamoil-4-fluoro-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil] – propilamina de hidrocloruro en forma de un sólido, 585 mg, 1H NMR 93 % (7 % de solventes), 1.44 mmol, rendimiento del 99 %.

Ejemplo 374

5-[3-((R)-1 -amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-2-fluoro-N-metil-benzamida de hidrocloruro

Paso 1 Siguiendo el método descrito en el Ejemplo 373 Paso 3, pero sustituyendo metilamina por amoniaco, dieron {(R) -1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(4-fluoro-3-metilcarbamoil-fenoxi)-fenil]-propil} – ácido carbámico de éster tert-butilo
1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.45 (1H dd,), 7.18 (1H, dd), 7.9 a 7.2 (3H, m), 5.24 (1H d,), 4.66 (1H, br s), 2.93 (3H, s), 1.75-1.65 (2H, m), 1.36 (9H, br s), 0.86 (3H, t).

Paso 2 La desprotección del producto del Paso 1, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 373 Paso 4, dio (R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(4-fluoro-3-metilcarbamoil-fenoxi)-fenil] – propilamina de hidrocloruro, 610 mg, 1H NMR 92 % (8 % de solventes), 1.43 mmol, rendimiento del 98 %.

Ejemplo 375

{5 -[3- ((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-2-fluoro-fenil}-morfolina-4-il – metanona de hidrocloruro

Paso 1 Siguiendo el método descrito en el Ejemplo 373 Paso 3, pero sustituyendo morfolina para el amoníaco, dio ((R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil o)-fenoxi]-fenil}-propil) – ácido carbámico éster de tert-butilo.

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.18 (1H, dd), 7.9-7.2 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 5.25 (1H, d), 4.65 (1H, br s), 3.71 (4H, br s), 3.60 (2H, dd), 3.34-3.30 (2H, m), 1.74-1.64 (2H, m), 1.36 (9H, br s), 0.85 (3H, t).

Paso 2 La desprotección del producto del Paso 1, siguiendo el procedimiento de Ejemplo 373 Paso 4, dio (R) -1-{4

-cloro-2-fluoro-3-[4-fluoro-3-(morfolina-4-carbonil)-fenoxi]-fenil} – propilamina de hidrocloruro, 500 mg, 1H NMR 95 % (5 % de solventes), 1.06 mmol, rendimiento del 73 %.

Ejemplo 376

5-[3-((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-2-fluoro -N, N-dimetil – benzamida de hidrocloruro

Paso 1 Siguiendo el método descrito en el Ejemplo 373 Paso 3, pero sustituyendo la dimetilamina para el amoníaco, dieron {(R) -1-[4-cloro-3-(3-dimetilcarbamoil-4-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-propil} – ácido carbámico éster de tert-butilo.

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.19 (1H, dd), 7.09-6.96 (2H, m), 6.89-6.81 (2H, m), 5.13 (1H, d), 4.67 (1H, br s), 3.06 (3H, s), 2.91 (3H, s), 1.77-1.66 (2H, m), 1.37 (9H, br s), 0.87 (3H, t).

Paso 2 La desprotección del producto del Paso 1, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 373 Paso 4, dio (R) -1-[4-cloro-3-(3-dimetilcarbamoil-4-fluoro-fenoxi)-2-fluoro-fenil]-propilamina de hidrocloruro, 615 mg de 1H NMR 90 % (10 % de solventes), 1.37 mmol, rendimiento del 94 %.

Ejemplo 377

(R)-1- [4-Cloro-2-fluoro-3-(pirimidina-4-iloxi)-fenil]-propil amina de hidrocloruro

Paso 1 A una mezcla de Intermedio clave KI-3a, (R)-2-metil – propano-2-ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro -3-hidroxi-fenil)-propil]-amida, (500 mg, 1.62 mmol, 1.0 eq) y 1.4-dioxano (30 ml) se añadió tert-butóxido potásico (220 mg, 1.96 mol, 1.2 eq). Después de 30 min, (300 mg, 2.01mmol, 1.24 eq) se añadió 4,6- dicloropirimidina y la reacción se calentó a 100 ° C durante 20 horas. El dioxano/producto se separó por decantación y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre solución al 10 % de ácido cítrico (30 ml) y DCM (60 ml). La capa orgánica se lavó con solución de K_2CO_3 al 10 % (30 ml), se secó, se filtró y se concentró sobre sílice (2 g). El material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (30 g), eluyendo con 1:1 de EtOAc/heptano. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-3-(6-cloro -pirimidina-4-iloxi) -2-fluoro-fenil]-propil}-amida (560 mg, ^{1}H NMR > 95 %, 1.33 mmol, rendimiento del 82 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.26 (1H, s), 7.25 (2H, dd), 7.13 (1H, s), 4.52 (

1H, q), 3.50 (1H, d), 2.05-1.70 (2H, m), 1.20 (9H, s), 0.87 (3H, t).

Paso 2 A una solución de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-3-(6-cloro-pirimidina-4-iloxi)-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (490 mg, 1.17 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió N, N-diisopropiletilamina (0.25 ml, 1.43 mmol, 1.23 eq) y 10 % de Pd/C (50 % húmedo, 0.1 g). La reacción se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se absorbió sobre sílice (1 g) y se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (20 g), eluyendo con 1:1 de EtOAc/heptanos. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(pirimidina-4-iloxi)-fenil]-propil}-amida (290 mg, 1H NMR > 80 %, 0.60 mmol, rendimiento del 51 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.72 (1H, s), 8.64 (1H, d), 7.30 a 7.15 (2H, m), 7.09 (1H, dd), 4.52 (1H, q), 3.55 (1H, d), 2.10-1.40 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.88 (3H, t).

Paso 3 A una solución de (R)-2-metil-propano -2-ácido sulfínico{(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(pirimidina-4-iloxi)-fenil]-propil}-amida (290 mg, 0.75 mmol) en EtOAc (5 ml) se a

ñadió HCl 2 M en EtOAc (2 ml, 4.2 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, el sólido se separó por filtración y se lavó con EtOAc (5 ml) y Et_2O (5 ml). El material se secó para dar (R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(pirimidina-4-iloxi)-fenil] – prop ilamina de hidrocloruro (182 mg, 0.57 mmol, rendimiento del 7 7 %).

Ejemplo 378

6-[3-((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-pirimidin a-4 – ilamina de hidrocloruro

Paso 1 Una solución del compuesto del Ejemplo 377 P aso 1, (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro -3-(6-cloro-pirimidina-4-iloxi)-2-fluoro-fenil]-propil}-amida , (800 mg, 1.90 mmol, 1.0 eq) en NH_3 7 N/MeOH (15 ml) se cale ntó en un tubo sellado a 110°C durante 2 días. El solvente se eliminó en vacío y el material crudo se purificó por cromato grafía en columna sobre sílice (6 g), eluyendo con 1:1 de EtO Ac/heptanos. Las fracciones de producto se combinaron y se co ncentraron para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(6-amino-pirimidina-4-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]- propil}-amida (136 mg, ^1H NMR > 95 % excluyendo el solvente, 63 % activo, 0.21 mmol, rendimiento del 11 %). 1H NMR (270 MH

z, $CDCl_3$):8.18 (1H, s), 7.35-7.15 (2H, m), 6.02 (1H, s), 4.45 (1H, q), 3.70 (1H, d), 2.10-170 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.85 (3H, t).

Paso 2 A una solución de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(6-amino-pirimidina-4-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (136 mg, 0.339 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (2 ml, 4.2 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, el sólido se separó por filtración y se lavó con EtOAc (2 ml) y Et_2O (2 ml). El material se secó para dar 6-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-pirimidina-4-ilamina de hidrocloruro (79 mg, 0.24 mmol, rendimiento del 70 %).

Ejemplo 379

Clorhidrato de [4-cloro-2-fluoro-3-(piridazin-3-iloxi)-fenil]-propilamina-(R) -1

Paso 1 A una mezcla de Intermedio clave KI-3a, (R)-2 – metil-propano-2-ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida, (500 mg, 1.62 mmol, 1.0 eq) y 1.4-dioxano (30 ml) se añadió tert-butóxido potásico (220 mg, 1.96 mol, 1.2 eq). Después de 30 min, se añadió 3.6- diclo

ropiridazina (730 mg, 4.90 mmol, 3.02 eq) y la reacción se calentó a 100 ° C durante 72 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y DCM (40 ml). La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró sobre sílice (2 g). El material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (20 g), eluyendo con 1:1 de EtOAc/heptano. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-3-(6-cloro-piridazin-3-iloxi) -2-fluoro-fenil]-propil}-amida (503 mg, ^{1}H NMR > 95 %, 1.20 mmol, rendimiento del 74 %). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):7.55 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.30 a 7.15 (2H, m), 4.50 (1H, q), 3.50 (1H, d), 2.05-1.40 (2H, m), 1.20 (9H, s), 0.84 (3H, t).

Paso 2 Para (R) -2-mtil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-3-(6-cloro-piridazina-3-iloxi)-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (500 mg, 1.19 mmol, 1.0 eq) en MeOH (10 ml) se le añadió N, N-diisopropiletilamina (0.1 ml, 0.57 mmol, 0.48 eq) y 10 % de Pd/C (50 % húmedo, 0.1 g). La reacción se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Se añadió más Pd al 10%/C (50 % húmedo, 0.1 g) y la reacción se agitó durante otras 16 horas. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se absorbió sobre sílice (1 g) y se purificó por

cromatografía en columna sobre sílice (15 g), eluyendo con 1:3 de EtOAc/heptanos. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(piridazina-3-iloxi)-fenil]-propil}-amida (403 mg, 1H NMR > 90 %, 0.94 mmol, rendimiento del 79 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.93 (1H, dd), 7.28 (1H, dd), 7.31 (1H, dd), 7.27-7.15 (2H, m), 4.51 (1H, q), 3.55 (1H, d), 2.05-1.70 (2H, m), 1.20 (9H, s), 0.85 (3H, t).

Paso 3 A una solución de (R) – 2-metil-propano-2 – ácido sulfínico-{(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(piridazina-3-iloxi)-fenil]-propil}-amida (310 mg, 0.80 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (2 ml, 4.2 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, el sólido se separó por filtración y se lavó con EtOAc (5 ml) y Et_2O (5 ml). El material se secó para dar (R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(piridazina-3-iloxi) -fenil]-hidrocloruro de propilamina (186 mg, 0.58 mmol, rendimiento del 73 %).

Ejemplo 380

(R)-1- [4-Cloro-2-fluoro-3-(pirazina-2-iloxi)-fenil]-propilamina de hidrocloruro

Paso 1 A una matraz que se cargó de Intermedio clave KI-3a, (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida, (1.00 g, 3.25 mmol, 1.0 eq), cloropirazina (0.744 g, 6.50 mmol, 2.0 eq), Cs_2CO_3 (2.22 g, 6.81 mmol, 2.1 eq) y DMSO (40 ml) y la reacción agitada se se calienta a 110°C durante la noche. Para esto, (3.25 mmol, 1.0 eq 0.372 g,) se añadió más cloropirazina se agitó a 110 ° C durante otras 7 horas. Para esto, se añadio cloropirazina (0.653 g, 4.51 mmol, 1.4 eq) y Cs_2CO_3 (1.70 g, 5.22 mmol, 1.6 eq) se agitó a 110 ° C durante la noche. La reacción se enfrió a TA, se vertió en agua (400 ml), se extrajo con 15 % de heptano/EtOAc (2 x 200 ml). Los orgánicos se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó a través de cromatografía en columna (sílice, 50 g) eluyendo con 1:1 de EtOAc:heptano para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(pirazina-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (580 mg, ^1H NMR > 90 %, 1.35 mmol, rendimiento del 42 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.57 (1H, d), 8.30 (1H, d), 8.03 (1H, dd), 7.29-7.18 (2H, m), 4.53 (1H, q), 3.50 (1H, d), 2.06-1.74 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.91 (3H, t).

Paso 2 A una solución de (R)-2-metil – propano-2-ác

ido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(pirazina-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (600 mg, 1.55 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (45 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (4.39 ml, 9.22 mmol, 5.9 eq) lentamente y la mezcla se agitó a TA durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en 3:1 de heptano:Et_2O (45 ml) durante la noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con 3:1 de heptano:Et_2O (2 x 25 ml) y se secaron al vacío a 35 ° C durante la noche para dar (R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(pirazina-2-iloxi)-fenil] – propilamina de hidrocloruro (409 mg, ^1H NMR > 95 %, 1.29 mmol, rendimiento del 83 %).

Ejemplo 381

5-[3-((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-pirazina-2 – ilamina de hidrocloruro

Paso 1 Una mezcla de Intermedio clave KI-3a, (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida, (1.25 g, 4.06 mmol, 1 eq), MeCN (75 ml), K_2CO_3 (1.7 g, 12.3 mmol, 3 eq), yoduro de sodio (75 mg, 0.50 mmol, 0.12 eq) y metil 5-chloropirazinacarboxilato (1.440 g, 8.34 mmol, 2.1 eq) se agitó a 40 ° C durante 24 horas. El solvente se eliminó al vacío y el material crudo se repa

rtió entre DCM (50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se se có, se filtró y se absorbió sobre sílice (3 g). La purificaci ón por cromatografía en columna sobre sílice (50 g), eluyendo con 1:2 heptanos hasta 1:1/EtOAc proporcionó 1420 mg de crud o (R)-5-{6-Chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-su lfinilamino)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-ácido carboxílico ést er metílico (contenía 5 % intermedio 3 por NMR). El material se disolvió en DCM (30 ml) y se lavó con K_2CO_3 al 10% (2x20 ml) antes de secar, se filtró y se concentró para dar (R)-5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-pr opil]-fenoxi}-pirazina-2-ácido carboxílico éster metílico (1. 190 mg, ^{1}H NMR > 95 %, 2.67 mmol, rendimiento del 66 %). 1H R MN (270 MHz, $CDCl_3$):8.78 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.25 (2H, dd) , 4.52 (1H, q), 4.01 (3H, s), 3.50 (1H, d), 2.10-1.70 (2H, m) , 1.22 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Paso 2 (R)-5-{6-Cloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-metil-pr opano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-ácido carbo xílico de éster metílico (1.190 mg, 2.68 mmol, 1 eq) se disol vió en THF (10 ml) antes de añadir agua (10 ml) y $LiOH.H_2O$ (5 00 mg, 11.96 mmol, 4.5 eq). Después de 1 hora a temperatura a mbiente, se eliminó el THF al vacío y lo acuoso se lavó con E t_2O (10 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 4 con solución de ácido cítrico al 10 % (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 m

l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución sa t. salmuera (30 ml) antes de secar, se filtró y se concentró para dar (R)-5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-metil-propano-2 -sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-pirazina-2- ácido carboxílico (1.9 g, ^{1}H NMR > 95 % excluyendo el disolvente, 53 % activo, 2.33 mmol, rendimiento del 87 %). 1H NMR (270 MHz, MeOD):8.7 7 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.50-7.30 (2H, m), 4.48 (1H, t), 2.0 0-1.40 (2H, m), 1.20 (9H, s), 0.94 (3H, t).

Paso 3 A (R)-5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-metil -propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-pirazina-2- ácido c arboxílico (1.2 g, 2.79 mmol, 1.0 eq) se añadió tert-butanol (10 ml) y trietilamina (320 mg, 3.16 mmol, 1.13 eq) y la mezc la se calentó a 80°C. Difenilfoforil azida (800 mg, 2.91 mmol , 1.04 eq) se añadió y la reacción se calentó durante 16 hora s. Difenilfoforil Azida adicional (300 mg, 1.09 mmol, 0.39 eq) se cargó y después de un período adicional de 5 horas, la r eacción se enfrió y tert-butanol se eliminó al vacío. El mate rial crudo se repartió entre DCM (20 ml) y agua (20 ml). La c apa orgánica se lavó con una solución sat. salmuera (10 ml), se secó, se filtró y se concentró. La purificación por cromat ografía en columna sobre sílice (60 g), eluyendo con 1:2 hept anos/EtOAc dio (R)-(5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-metil-pr opano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-il)-ácido c

arbámico de éster tert-butilo (415 mg, ^{1}H NMR > 95 %, 0.83 mmol, rendimiento del 30 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.66 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.30-7.10 (2H, m), 4.51 (1H, q), 3.50 (1H, d), 2.05-1.40 (2H, m), 1.51 (9H, s), 1.21 (9H, s), 0.86 (3H, t).

Paso 4 (R)-(5-{6-Chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-il)-ácido carbámico de éster tert-butílico (415 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq) se disolvió en EtOAc (5 ml) y HCl 4 M en EtOAc (10 ml, 40 mmol, 48.2 eq). El análisis por HPLC mostró que la desprotección no era completa, por lo tanto, 4 M de HCl en EtOAc (3 ml, 12 mmol, 14.5 eq) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de este tiempo los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con Et_2O (5 ml). El material se secó a 40 °C para dar 5- [3- ((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-pirazina-2 – ilamina de hidrocloruro (201 mg, 0.68 mmol, 73 % de rendimiento).

Ejemplo 382

(R) -1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(pirimidina-2-iloxi)-fenil] – propilamina

Paso 1 Una mezcla de Intermedio clave KI-3a, (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida, (0.700 g, 2.27 mmol, 1.0 eq), 2-cloropirimidina (0.313 g, 2.73 mmol, 1.2 eq) y K_2CO_3 (1.57 g, 11.4 moles, 5.0 eq) en DMF (28 ml) se agitó a 110°C durante 5 horas. La reacción se enfrió a TA, se vertió en agua (100 ml), se extrajo con 15 % de heptano/EtOAc (2 x 100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y después con salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó a través de cromatografía en columna (sílice, 40 g) eluyendo con heptano:EtOAc 1:1 para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(pirimidina-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (470 mg, ^1H NMR > 95 %, 1.22 mmol, rendimiento del 45 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.55 (2H, d), 7.28-7.18 (2H, m), 7.08 (1H, t), 4.56 (1H, q), 3.51 (1H, d), 2.06-1.74 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.88 (3H, t).

Paso 2 A una solución de (R)-2-metil – propano-2-ácido sulfúnico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(pirimidina-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (415 mg, 1.17 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (50 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (1.66 ml, 3.49 mmol, 3.0 eq) y se agitó a TA durante 1.5 horas. La reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno (20 ml). El residuo se suspendió en 3:1 de heptano:Et_2O (20 ml) d

urante 2 horas, los sólidos se filtraron y se lavaron con 3:1 heptano:Et_2O (10 ml). Los sólidos se secaron en un horno al vacío a 30 ° C durante aprox. 60 horas bajo vacío para dar (R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-fenil-(pirimidina-2-iloxi)] – hidroc loruro de propilamina (358 mg, ^1H NMR > 95 %, 1.13 mmol, 96 % de rendimiento).

Ejemplo 383

2-[3-((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-pirimidin a-5 – ilamina de hidrocloruro

Paso 1 A una solución de Intermedio clave KI-3a, (R)-2 – metil-propano-2- ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-flu oro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida, (700 mg, 2.27 mmol, 1 eq) en MeCN (42 ml) se cargó carbonato de potasio (952 mg, 6.88 mmol, 3.0 eq), yoduro de sodio (42 mg, 0.280 mmol, 0.12 eq) y 2-cloro-5-nitropyridimidina (728 mg, 4.56 mmol, 2.0 eq). Des pués de 16 horas a temperatura ambiente ; los sólidos se sepa raron por filtración y se lavaron con MeCN (10 ml). Las aguas se concentraron al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (50 g), eluyendo con 1 :1 de EtOAc/heptano. Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron, seguido de un Et_2O (10 ml) tira para dar

(R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(5-nitro-pirimidina-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (901 mg, ^{1}H NMR > 95 %, 2.09 mmol, rendimiento del 92 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.77 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.26 (2H, dd), 4.51 (1H, q), 3.52 (1H, d), 2.05-1.65 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Paso 2 A una solución de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(5-nitro-pirimidina-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (800 mg, 1.86 mmol, 1.0 eq) en MeOH (8 ml) se cargó agua (8 ml), cloruro de amonio (500 mg, 9.35 mmol, 5.0 eq) y hierro en polvo (520 mg, 9.35 mmol, 5.0 eq). La reacción se calentó a 60 ° C durante 1 hora, los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con MeOH (20 ml). El disolvente se eliminó al vacío y los sólidos se separaron por filtración y se lavó con agua (5 ml). El sólido crudo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (20 ml), la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar 800 mg de sólido crudo. El material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (20 g), eluyendo con EtOAc al 100%. Las fracciones del producto se combinaron para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(5-amino-pirimidina-2-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (496 mg, ^{1}H NMR > 95 % sin solventes, 76 % activo, 0.94 mmol, rendimiento del 51 %). 1H

NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.00 (2H, s), 7.23 hasta 7.10 (2H, m), 4.56 (1H, q), 3.61 (2H, br s), 3.54 (1H, d), 2.05-1.70 (2H, m), 1,20 (9H, s), 0,86 (3H, t).

Paso 3 A (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R)-1-[3-(5-amino-pirimidina-2-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (490 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (10 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (3 ml, 6.3 mmol, 5.16 mmol). Después de 1 hora, los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con Et_2O (5 ml) y heptanos (5 ml). El sólido se secó a 30 ° C en un horno de vacío para dar 2-[3-((R)-1-amino-propil-6 – cloro-2-fluoro-fenoxi] -pirimidina-5 – ilamina de hidrocloruro (320 mg, 0.96 mmol, rendimiento del 79 %)-véase la tabla 2.

Ejemplo 384

(R)-1-3-[(Benzotiazol-2-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil] – propilamina de hidrocloruro

Paso 1 A un tubo de reacción se cargó un Intermedio clave KI-3a, (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida, (700 mg, 2.27 mmol, 1.0 eq), 2-clorobenzo [d] tiazol (463 mg, 2.73 mmol,

1.2 eq), K_2CO_3 (1.57 g, 11.4 mmol, 5.0 eq) y DMF (12 ml) y la reacción se agitó bajo N_2 a 100 ° C durante la noche. La reacción se enfrió a TA, se vertió en H_2O (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los compuestos orgánicos se concentraron al vacío, se recogió en 10 % de heptano/EtOAc (20 ml) y se lavó con H_2O (20 ml). Los orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 40 g) envasado en DCM y se eluyó con DCM seguido por MeOH al 5%/DCM. Fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(benzotiazol-2-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (600 mg, ^1H NMR > 90 %, 1.22 mmol, rendimiento del 54 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.71-7.65 (2H, m), 7.40-7.21 (4H, m), 4.48 (1H, q), 3.56 (1H, d), 2.27-1.74 (2H, m), 1.22. (9H, s), 0.91 (3H, t).

Paso 2 A una solución de (R)-2-metil – propano-2- ácido sulfúnico {(R) -1-[3-(benzotiazol-2-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (550 mg, 1.30 mmol, 1.0 eq) en MeOH (12 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (1.2 ml, 2.52 mmol, 1 .9 eq). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora y después se concentró al vacío. Al residuo se le añadió 3:1 heptano:Et_2O (15 ml) y la mezcla se agitó durante la noche a TA. El sólido

se filtró, se lavó con 3:1 de heptano:Et_2O (15 ml) y se secó en un horno de vacío durante 6 horas a 35 ° C para dar (R) -1 -[3-(benzotiazol-2-iloxi) -4-cloro-2-fluoro-fenil] – propilamina de hidrocloruro en forma de un sólido blanco (338 mg, ^1H RMN > 95 %, 0.906 mmol, rendimiento del 70 %).

Ejemplo 385

2-[3-((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-benzotiazol-5-il hidrocloruro de amina

Paso 1 A un matraz purgado de N_2 se añadió Intermedio clave KI-3a, (R)-2-metil – propano-2-ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida, (700 mg, 2.27 mmol, 1.0 eq), terc-butóxido potásico (385 mg, 3.43 mmol, 1.5 eq), 2-cloro-5-nitrobenzo [d] tiazol (738 mg, 3.43 mmoles, 1.5 eq) y 1,4-dioxano (42 ml). La mezcla agitada se calentó rápidamente a 100 ° C y se agitó durante 48 horas. La mezcla se enfrió a TA y se concentró al vacío. Los orgánicos se extrajeron en DCM (3 x 200 ml) y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó a través de cromatografía en columna (sílice, 55 g) eluyendo con 2 % de MeOH/DCM. El producto que contiene las fracciones se combinaron y se concentró dando (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fl

uoro-3-(5-nitro-benzotiazol-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida en forma de un aceite de color amarillo (970 mg, 1H NMR > 95 % excluyendo el disolvente, 90 % activo, 1.80 mmol, rendimiento del 79 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.52 (1H, d), 8.19 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 7.35-7.27 (2H, m), 4.55 (1H, q), 2.08-1.75 (2H, m), 1.23 (9H, s), 0.92 (3H, t).

Paso 2 A una solución de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(5-nitro-benzotiazol-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (800 mg, 1.65 mmol, 1.0 eq) en MeOH (20 ml) se añadió NH_4Cl (440 mg, 8.23 mmol, 5.0 eq) disuelto en H_2O (20 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de N_2 a 40°C. A esto se añadió polvo de hierro (460 mg, 8.23 mmol, 5.0 eq) y la reacción se calentó a 76°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a TA y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró, se lavó con MeOH (200 ml) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice, 26 g), embalado en DCM y se eluyó con 50 % de DCM/EtOAc. La fracción de producto se combinaron y se concentraron para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(5-amino-benzotiazol-2-iloxi)-4-cloro-2-fluor

o-fenil]-propil}-amida como un sólido amarillo (511 mg, ^{1}H NMR > 95 % excluyendo el solvente, 90 % activo, 1.01 mmol, rendimiento del 61 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.41 (1H, d), 7.30-7.21 (2H, m), 6.98 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 4.11 (1H, q), 3.74 (2H, bs), 3.56 (1H, d), 2.09-1.72 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Paso 3 A una solución de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[3-(5-amino-benzotiazol-2-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (450 mg, 0.995 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (40 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (2.9 ml, 6.09 mmol, 6.1 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en EtOAc (40 ml) y 2.1 M de HCl en EtOAc se añadió (2 ml, 4.20 mml, 4.2 eq). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y el precipitado blanco se filtró y se lavó con 4:1 de EtOAc:Et_2O (3 ml). El sólido se secó en un horno de vacío a 35 ° C durante la noche para proporcionar 2-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-benzotiazol-5-il hidrocloruro de amina como de un sólido blanquecino (340 mg, ^{1}H RMN > 95 %, 0.876 mmol, rendimiento del 88 %).

Ejemplo 386

(R) -1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(tiazolo [4,5-c] piridina-2-iloxi)

-fenil] – propilamina de hidrocloruro

Paso 1 A una matraz se cargó Intermedio clave KI-3a, (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida, (0.700 g, 2.27 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (1.48 g, 4.55 mmol, 2.2 eq), 2-clorotiazolo [4,5-c] piridina (0.466 g, 2.73 mmol, 1.2 eq) y DMSO (28 ml). La mezcla se agitó a 110 ° C durante 1.5 horas y después se dejó enfriar a TA. La reacción se diluyó con 15 % de heptano/EtOAc (200 ml), se lavó con agua (3 x 200 ml) y después con salmuera (200 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó a través de cromatografía en columna (sílice, 45 g) eluyendo con 2:1 de heptano:EtOAc para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(tiazolo [4,5-c] piridina-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (500 mg, ^{1}H NMR > 80 %, 0.905, 40% de rendimiento). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):8.88 (1H, s), 8.40 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.28-7.20 (2H, m), 4.49 (1H, q), 3.52 (1H, d), 2.05-1.78 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.88 (3H, t).

Paso 2 A una solución de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(tiazolo [4,5-c] piridina-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (500 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (40 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (2.12 ml, 4.45 mmol, 3.9 eq) y la reacción se agitó a TA durante 1 hora y después

se concentró al vacío. A una solución del residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (1.00 ml, 2.10 mmol, 1.9 eq) y la reacción se agitó durante 45 min y después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en 3:1 de heptano:Et_2O (60 ml) durante 2 horas y después se filtró. Los sólidos se suspendieron en HCl 1 M en Et_2O (3 ml) durante 1 hora, se filtraron y se lavaron con Et_2O (5 ml). Los sólidos se secaron al vacío a 35 ° C durante la noche para dar (R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(tiazolo [4,5-c] piridina-2-iloxi)-fenil] – propilamina de hidrocloruro (262 mg, ^1H NMR > 95 %, 0.700 mmol, rendimiento del 64 %).

Ejemplo 387

(R) -1-[4-Cloro-2-fluoro-3-(5-metil-[1,3,4] tiadiazol-2-iloxi)-fenil] – propilamina de hidrocloruro

Paso 1 Un matraz se cargó con Intermedio clave KI-3a, (R)-2-metil – propano-2-ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida, (1.50 g, 4.87 mmol, 1.0 eq), 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (1.31 g, 7.31 mmol, 1.5 eq), K_2CO_3 (2.69 g, 19.5 mmoles, 4.0 eq) y DMF (60 ml) y la reacción se agitó bajo N_2 a 115 ° C durante la noche. A la reacción se le añadió 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (0.600 g

, 3.35 mmol, 0.7 eq) y se agitó durante otros 2 días. La reacción se dejó enfriar a TA, se vertió en H_2O (400 ml) y se extrajo con 15 % de heptano/EtOAc (5 x 400 ml). Los orgánicos se lavaron con H_2O (5 x 300 ml) y salmuera (2 x 300 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía (sílice, 80 g) eluyendo con 50 % de EtOAc/heptanos hasta 100 % de EtOAc. Fracciones que contienen el producto combinaron y se concentraron al vacío para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(5-metil-[1, 3,4] tiadiazol-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (368 mg, ^1H NMR > 95 %, 0.951 mmol, rendimiento del 20 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.28-7.19 (2H, m), 4.51 (1H, q), 3.52 (1H, d), 2.66 (3H, s), 2.05-1.71 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.88 (3H, t).

Paso 2 A una solución agitada de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(5-metil-[1,3,4] tiadiazol-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (350 mg, 0.858 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (30 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (0.41 ml, 0.858 mmol, 1.0 eq). La mezcla se agitó a TA y LC indicaron una conversión completa después de 30 min. La reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en 3:1 de heptano:Et_2O (15 ml) durante 1 hora. La suspensión se filtró, se lavó con heptanos (2 x 5 ml) y se secó en un horno de vac

ío a 35 ° C durante la noche para dar (R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(5-metil-[1,3,4] tiadiazol-2-iloxi)-fenil] – propilamina de hidrocloruro (167 mg, ^{1}H NMR > 95 %, 0.494 mmol, rendimiento del 58 %).

Ejemplo 388

(R)-1- [4-Cloro-2-fluoro-3-(5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-iloxi)-fenil]-propilamina de hidrocloruro

Paso 1 Un matraz se cargó con Intermedio clave KI-3a, (R)-2-metil – propano-2-ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida, (1.080 g, 3.51 mmol, 1.0 eq) 2-bromo-5-metil – 1,3,4-oxadiazol (0.858 g, 5.26 mmol, 1.5 eq), K_2CO_3 (1.115 g, 8.07 mmol, 2.3 eq) y DMF (43 ml) y la reacción se agitó bajo N_2 a 80 ° C durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a TA, se vertió en H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los orgánicos se diluyeron con heptanos (100 ml) y se lavó con H_2O (3 x 200 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con 20 % de MeOH/EtOAc (2 x 300 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con H_2O (3 x 200 ml) y salmuera (100 ml) después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. L

os residuos combinados se purificaron mediante cromatografía (sílice, 50 g) eluyendo con 30 % de EtOAc/heptanos hasta 80 % de EtOAc/heptano. Los productos que contienen fracciones se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con solución de K_2CO_3 al 10 % (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía (sílice, 45 g), eluyendo con 80 % heptano/Et_2O hasta 100 % Et_2O para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (550 mg, ^1H NMR > 95 %, 1.41 mmol, 40 % de rendimiento). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.30 a 7.22 (2H, m), 4.52 (1H, q), 3.52 (1H, d), 2.49 (3H, s), 2.03-1.71 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Paso 2 A una solución agitada de (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-iloxi)-fenil]-propil}-amida (150 mg, 0.385 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (6 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (0.18 ml, 0.39 mmol, 1.0 eq). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (0.18 ml, 0.39 mmol, 1.0 eq) y la mezcla se agitó durante 15 min a TA. La reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en heptanos (6 ml) durante 60 horas. Se añadió Et_2O (2 ml) y la mezcla se

agitó durante 1 hora después se filtró, se lavó con heptanos (2 x 5 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 ° C durante 4 horas para dar (R) -1-[4-cloro-2-fluoro-3-(5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-iloxi)-fenil] – propilamina de hidrocloruro (58 mg , ^{1}H NMR > 95 %, 0.18 mmol, rendimiento del 47 %).

Ejemplo 389

{5-[3-((R)-1 -amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-piridina -2-il}-dimetil – amina de hidrocloruro

Paso 1 Doce reacciones se llevaron a cabo:a cada reacción se le añadió Intermedio clave KI-3a, (R)-2-metil – propano-2-ácido sulfínico [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil]-amida, (773 mg, 2.51 mmol, 1.0 eq), DCM (125 ml) , piridina (0.47 ml, 5.83 mmol, 2.3 eq), 2-(N, N-dimetilamino) piridina-5 – hidrato de ácido borónico (833 mg, 4.53 mmol, 1.8 eq) y tamices moleculares de 4 Å en polvo (1.33 g). La mezcla se agitó durante 30 min antes de la adición de cobre (II) acetato de etilo (0.57 g, 3.14 mmol, 1.25 eq). Las reacciones se agitaron durante 90 horas a temperatura ambiente antes de ser concentrada al vacío. Para el material crudo se añadió EtOAc (1 l) y agua (1 L). Los sólidos se separaron por filtración, la capa orgánica se lavó con una solución sat. salmuer

a (2x500 ml), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (800 g), eluyendo con 100 % de DCM hasta EtOAc al 50%. Las fracciones que contenían el producto se combinaron para dar 1.9 g de material crudo, que se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con solución de K_2CO_3 al 10 % (3 x 30 ml). El disolvente se eliminó y el material purificado por cromatografía en columna sobre sílice (50 g), eluyendo con 100 % de DCM hasta EtOAc al 30%. Las fracciones del producto se combinaron para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-3-(6-dimetilamino-piridina-3-iloxi)-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (530 mg, ^{1}H NMR > 95 % sin disolventes, 94 % activo, 1.16 mmoles, 3.9 % de rendimiento). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.99 (1H, d), 7.23 a 7.5 (3H, m), 6.42 (1H, d), 4.44 (1H, q), 3.51 (1H, d), 3.02 (6H, s), 2.05-1.65 (2H, m), 1.20 (9H, s), 0,86 (3H, t).

Paso 2 Para (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R) -1-[4-cloro-3-(6-dimetilamino-piridina-3-iloxi)-2-fluoro-fenil]-propil}-amida (500 mg, 1.17 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (20 ml) se añadió 2.1 M de HCl en EtOAc (1 ml, 2.1 mmol, 1.80 eq). Después de 1 hora, los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con Et_2O (5 ml). Secado en horno a 40 ° C dio {5-[3-((R)-1 -amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-piridina-

2-il}-dimetil-amina (446 mg, 1.24 mmol, rendimiento> 100 %).

Ejemplo 390

4-[3-((R)-1 -amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi] – benzamida

Paso 1 A una solución de Intermedio clave KI-3e, [(R) -1-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-propil] – ácido carbámico de éster tert-butilo (1.0 g, 3.30 mmol, 1.0 eq) en DCM (160 ml) se añadió 4-cianofenil ácido borónico (0.98 g, 6.59 mmol, 2.0 eq) y tamices moleculares de 4 Å en polvo (0.8 g), seguido de piridina (0.66 ml, 7.69 mmol, 2.3 eq) y la mezcla se agitó hasta que la mayoría estaba en solución. $Cu(OAc)_2$ (0.78 g, 4.30 mmol, 1.3 eq) se añadió y la mezcla se agitó en aire durante 3 días, después de lo cual el análisis de tiempo (LC) indicó la formación de producto de aproximadamente 30 %. La mezcla se diluyó con agua (160 ml), se agitó durante 30 minutos, a continuación, se separaron las capas y la acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (75 g) eluyendo con DCM para proporcionar {(R) -1-[3-(4-ciano-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil}-ácido carbámico de éster

tert-butilo (0.35 g, 1H NMR 95 %, 0.86 mmol, rendimiento del 26.2 %). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$):7.63-7.58 (2H, m), 7.27 hasta 7.24 (1H, m), 7.16-7.11 (1H, m), 6.94 (2H, d), 4.89 (1H, br s), 4.76-4.68 (1H, m), 1.78-1.70 (2H, m), 1.40 (9H, br s), 0.91 (3H, t).

Paso 2 {(R) -1-[3-(4-Ciano-fenoxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-propil} ácido carbámico de éster tert-butilo (205 mg, 0.51 mmol, 1,0 eq) se suspendió en ^tBuOH (4 ml) y se calentó a reflujo. A la solución resultante se le añadió KOH (85 %, 85 mg, 1.29 mmol, 2.5 eq) y la mezcla se agitó a reflujo durante 5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre DCM (30 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, se concentraron al vacío y se secaron durante la noche a 40 ° C para dar 4-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-benzamida (95 mg, 1H NMR > 95 %, 0.29 mmol, rendimiento del 58 %).

Ejemplo 391

5- [3- ((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-pirazina-2 – ácido carboxílico hidrocloruro

Una muestra del compuesto del Ejemplo 381 Paso 2, (R)-5-{6-ch

loro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-pirazina-2- ácido carboxílico, (100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) se disolvió en EtOAc (3 ml) y HCl 2 M en EtOAc (1 ml, 2 mmol, 8.7 eq) se añadió. El sólido resultante se separó por filtración y se lavó con EtOAc (1 ml) y Et_2O (1 ml) para dar 5-[3-((R)-1-amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-pirazina-2 – ácido carboxílico de hidrocloruro (76 mg, ^{1}H RMN > 95 %, 0.21 mmol, rendimiento del 91 %).

Ejemplo 392

5- [3- ((R)-1 -Amino-propil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-pirazina-2 – ácido carboxílico de hidrocloruro de amida

Paso 1 A una muestra del compuesto del Ejemplo 381 Paso 2, (R)-5-{6-cloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-pirazina-2- ácido carboxílico, (1.0 g, 2.33 mmol, 1.0 eq) en DMF (15 ml) se añadió NH_4Cl (1.5 g, 27.9 mmol, 12.0 eq), O- (benzotriazol-1-il)-N, N, N', N' tetrametiluronio de hexafluorofosfato (1.32 g, 3.49 mmol, 1.5 eq) y después N, N-diisopropiletilamina (3.21 ml, 18.6 mmol, 8 eq). Después de 16 horas a TA, la reacción se filtró y se lavó con DMF (5 ml). Se añadió agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2x200 ml). Los orgánicos se lavaron con solución sat

. salmuera (2x50 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El sólido crudo se trituró con Et_2O (15 ml), se filtró y se lavó con Et_2O para dar 5-{6-cloro-2-fluoro-3-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-pirazina-2- ácido carboxílico de amida (762 mg, 1H RMN ~80 % activo, 1.42 mmol, rendimiento del 61 %). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):7.55 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.28-7.15 (2H, m), 4.50 (1H, q), 3.52 (1H, d), 2.05-1.72 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.86 (3H, t).

Paso 2 Para 5-{6-cloro-2-fluoro-3-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-propil]-fenoxi}-pirazina-2- ácido carboxílico de amida (160 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq) en EtOAc (5 ml) se añadió HCl 2M en EtOAc (2 ml, 4 mmol, 10.8 eq). Después de 30 min, los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc (1 ml) y Et_2O (1 ml). El material se suspendió en heptanos/Et_2O (3:1, 8 ml) durante 1 hora, se filtró y se lavó con heptanos (3 ml) para dar 5-[3-((R)-1-amino-propil) -6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-pirazina-2-ácido carboxílico amida de hidro-cloruro (72 mg, 0.20 mmol, rendimiento del 54 %).

Ejemplo 397

5- [3- ((R) -Amino-ciclopropil-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-piridina-2-ilamina de hidrocloruro

Paso 1 Intermedio clave KI-3b, (R) – 2-metil – propano-2 ácido sulfínico [(R)-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-ciclopropil-metil]-amida, (2.0 g, 6.25 mmol, 1.0 eq), carbonato de cesio (6.1 g, 18.76 mmol, 3.0 eq) y 5-cloro-2-nitropiridina (1.49 g, 9.38 mmol, 1.50 eq) en DMSO (100 ml) se calentaron a 50 ° C durante 16 horas. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (2x60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 % K_2CO_3 (2x60ml), agua (60 ml) y sat. salmuera (60 ml) antes de secar ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El material crudo se adsorbió sobre sílice (8 g) y el material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (50 g), eluyendo con 1:1 hasta 2:1 de EtOAc:heptanos. Las fracciones de producto combinadas se concentraron y se se pararon con éter dietílico (30 ml) para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R)-[4-cloro-2-fluoro-3-(6-nitro-piridina-3-iloxi)-fenil]-ciclopropil-metil}-amida (1.80 g, ^{1}H RMN > 95 % excluyendo el solvente, 97 % activo, 3.91 mmol, rendimiento del 63 %). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):8.31 (1H, d), 8.26 (1H, d), 7.42-7.30 (3H, m), 3.88 (1H, dd), 3.61 (1H, d), 1.30-1.23 (1H, m), 1.21 (9H, s), 0.78-0.67 (1H, m), 0.63 a 0.37 (3H, m).

Paso 2 (R)-2 -Metil-propano-2-ácido sulfínico {(R)-

[4-cloro-2-fluoro-3-(6-nitro-piridina-3-iloxi)-fenil]-ciclopropil-metil}-amida (1.73 g, 3.91 mmol, 1.0 eq), polvo de hierro (1.094 mg, 19.6 mmol, 5.0 eq), cloruro de amonio (1.050 mg, 19.6 mmol, 5.0 eq) en MeOH (108 ml) y agua (78 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió y se filtró a través de Celite (20 g), se lavó con MeOH (100 ml). El MeOH se retiró al vacío, se añadió sat. $NaHCO_3$ (30 ml) y se extrajo con EtOAc (60 ml). La capa orgánica se lavó con una solución sat. salmuera (20 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró sobre sílice (6 g). El material se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (40 g), eluyendo con EtOAc al 100% hasta 5 % de MeOH/EtOAc para dar (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico {(R)-[3-(6-amino-piridina-3-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-ciclopropil-metil}-amida (2.001 mg, ^{1}H RMN > 95 % excluyendo el solvente, 89 % activo, 4.32 mmol, 110 % de rendimiento). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):7.78 (1H, d), 7.23-7.15 (2H, m), 7.10 (1H, dd), 6.45 (1H, dd), 4.27 (2H, br s), 3.84 (1H, dd), 3.58 (1H, d), 1.30-1.19 (1H, m), 1.18 (9H, s), 0.75 – 0.63 (1H, m), 0.59 a 0.35 (3H, m).

Paso 3 (R)-2 -metil-propano-2-ácido sulfínico {(R)-[3-(6-amino-piridina-3-iloxi)-4-cloro-2-fluoro-fenil]-ciclopropil-metil}-amida (1.780 mg, 4.32 mmol, 1.0 eq) se disolvió en EtOAc (200 ml) a 40 ° C y la solución se dejó enfriar a 20

° C antes de la adición de 2.1 M de HCl/EtOAc (10 ml). Después de 90 min, el disolvente se eliminó al vacío, se añadió EtOAc adicional (20 ml) y se eliminó al vacío. Los sólidos se suspendieron en Et_2O (50 ml), se filtraron y se lavaron con Et_2O (10 ml) para dar 5-[3-((R)-amino-ciclopropil-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-piridina-2 – ilamina de hidrocloruro (1064 mg, ^1H RMN > 95 %, 3.09 mmol, rendimiento del 72 %).

Ejemplo 398

5-[3- ((R) -Amino-ciclopropil-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi]-piridina-2 – ácido carboxílico de amida de hidrocloruro

Paso 1 Intermedio clave KI-3b, (R)-2-metil – propano-2-ácido sulfínico [(R)-(4-cloro-2-fluoro-3-hidroxi-fenil)-ciclopropil-metil]-amida, (1.50 g, 4.69 mmol, 1.0 eq), N-metil-2-pirrolidona (36 ml), carbonato de cesio (3.36 g, 10.32 mmol, 2.2 eq) y 5-cloro-2-cianopiridina (715 mg, 5.16 mmol, 1.1 eq) se calentaron a 120 ° C durante 16 horas. La reacción se combinó con una reacción a menor escala (500 mg). Se añadió agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3x60 ml). Las capas orgánicas se lavaron con 10% de K_2CO_3 (2x60 ml), sat. salmuera (60 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna so

bre sílice (60 g), eluyendo con 100 % heptanos a continuación , heptanos/EtOAc 1:1 luego 1:2 para dar (R)-2-metil-propano-2 -ácido sulfínico {(R)-[4-cloro-3-(6-ciano-piridina-3-iloxi)-2 -fluoro-fenil]-ciclopropil-metil}-amida (1.70 g, ^{1}H RMN > 95 % excluyendo el disolvente, 83 % activo, 3.34 mmol, rendimien to del 71 %). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):8.41 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.38-7.26 (2H, m), 7.19 (1H, dd), 3.85 (1H, dd), 3.60 (1 H, d), 1.26-1.24 (1H, m), 1.20 (9H, s), 0.77-0.65 (1H, m), 0. 63-0.35 (3H, m).

Paso 2 Para (R)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico { (R)-[4-cloro-3-(6-ciano-piridina-3-iloxi)-2-fluoro-fenil]-cic lopropil-metil}-amida (1.25 g, 2.96 mmol, 1.0 eq) en THF (25 ml) se cargó agua (25 ml) y después NaOH 2.5 M (1.3 ml, 3.26 mmol, 1.1 eq). La mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas a ntes de ser enfriada a 0 ° C y se extrajo con TBME (3x50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con solución sat. salmuera (6 0 ml), antes de ser secado ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se suspendió en Et_2O (50 ml), se filtró y se lavó con Et_2O (20 ml) para dar 5-{6-cloro-3-[(R)-ciclopropil-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-metil]-2 -fluoro-fenoxi}-piridina-2- ácido carboxílico de amida (807 m g, 1H RMN ~94 % [5 % de nitrilo material de partida], 1.72 mm ol, rendimiento del 58 %). Los licores se concentraron para d

ar 320 mg de material crudo, que fue tomada a través de la re acción una segunda vez. El material crudo se purificó por cro matografía en columna sobre sílice (10 g), eluyendo con 1:1 d e EtOAc/DCM hasta EtOAc al 100% para proporcionar 5-{6-cloro-3-[(R)-ciclopropil-(2-metil-propano-2-sulfinilamino)-metil]-2-fluoro-fenoxi}-piridina-2- ácido carboxílico de amida como u n sólido blanco (172 mg, ^{1}H RMN > 95 %, 0.39 mmol, rendimient o del 13 %). 1H RMN (270 MHz, $CDCl_3$):8.30 (1H, d), 8.15 (1H, d), 7.68 (1H, br s), 7.30 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 5.48 (1H, b r s), 3.85 (1H, dd), 3.60 (1H, d), 1.30-1.24 (1H, m), 1.20 (9 H, s), 0.77-0.38 (4H, m).

Paso 3 A 5-{6-cloro-3-[(R)-ciclopropil-((R)-2-metil -propano-2-sulfinilamino)-metil]-2-fluoro-fenoxi}-piridina-2- ácido carboxílico de amida (170 mg, 0.386 mmol, 1.0 eq) en E tOAc (10 ml) se le añadió HCl 2.1 M en EtOAc (1 ml, 2.1 mmol) . Después de 1 hora, los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con Et_2O (5 ml). El secado al horno a 30 ° C dio 5-[3-((R)-amino-ciclopropil-metil)-6-cloro-2-fluoro-fenoxi] -piridina-2-ácido carboxílico de hidrocloruro de amida (128 m g, 0.344 mmol, 89 % de rendimiento).

Siguiendo los métodos descritos anteriormente, modificados se gún sea necesario, se prepararon los compuestos enumerados en la Tabla a continuación fueron preparados. En la Tabla, no h

ay Ejemplos 47, 63, 86 y 298.

Ejemplo 460

3-{[(1R) -1-{3-[(6-aminopiridina-3-il) oxi]-4-cloro-2-fluorofenil} propil] amino} 3-hidrocloruro de metilbutanamida (1:1)

Paso 1 Una solución de Intermedio clave 3 (3 g, 9.77 mmoles), 5-cloro-2-nitropiridina (1.55 g, 1.17 mmol) y carbonato de cesio (3.05 g, 19.5 mmol) en DMSO (24 ml) se calentó a 80 ° C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo y la fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con 0-70 % acetato de etilo en petróleo para dar (R)-N-[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(6-nitropyridina-3-il)oxi]fenil}propil]-2-metilpropano-2-sulfinamida, 375 g. MS:$[M + H]^+$ 430.

Paso 2 Una solución de (R)-N-[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(6-nitropiridina-3-il)oxi]fenil}propil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (2.7 g, 6.28 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (6.28 ml) y 1,4-dioxano (31.4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de que se concentró la mezcla. El residuo se trituró con Et_2O y se secó para dar (1R) -1-{4-cloro

-2-fluoro-3-[(6-nitropiridina-3-il) oxi] fenil} propano-1-amina en forma de un blanco sólido, 2.25 g, 99 %. MS:$[M-NH2]^+$ 326.

Paso 3 (1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(6-nitropiridina-3-il) oxi] fenil} propano-1-amina (0.05 g, 0.154 mmol) se convirtió a la base libre por partición entre $CHCl_3$ y solución saturada de $NaHCO_3$, se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. En un vial con tapa de rosca una suspensión del residuo y trietilamina (0.0296 g, 0.215 mmol) en 1,4-dioxano (0.261 ml) en atmósfera de nitrógeno se agitó a 65 ° C durante 4 días. La mezcla se concentró diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O (x2), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 0 % de EtOAc/éter de petróleo al 25 % de EtOAc/petróleo luego a 40 % EtOAc/petróleo dio 3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(6-nitropiridina-3-il)oxi]fenil}propil]amino}-3-metil-1-[(3aS,6R,7aR)-tetrahidro-8,8-dimetil-2,2-dióxido-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol-1(4H)-yl]butan-1-ona, 0.010 g, 10 %. MS:$[M + H]^+$ 623,2.

Paso 4 0.080 mg de 3-{[(1R)-1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(6-nitropiridina-3-il)oxi]fenil}propil]amino}-3-metil-1-[(3aS

,6R,7aR)-tetrahidro-8,8-dimetil-2,2-dióxido-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol-1(4H)-yl]butan-1-ona se trató como se describe en el Ejemplo 277, paso 2 proporcionando 3-{[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(6-nitropiridina-3-il) oxi] fenil} propil] amino}-3-ácido metilbutanóico que se usó sin purificación adicional, MS:$[M + H]^+$ 426.

Paso 5 A una solución agitada de 3-{[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(6-nitropiridina-3-il) oxi] fenil} propil] amino}-3-ácido metilbutanóico (0.048 g, 0.113 mmol), N, N-diisopropiletilamina (0.157 ml, 0.902 mmol) y cloruro de amonio (0.0301 g, 0.564 mmol) en DMF (0.676 ml) a 0 ° C se añadió 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il) -1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (0.0643 g, 0.169 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió en EtOAc y se lavó con agua (x3). Los extractos orgánicos se secaron (Na2SO4), se filtraron y se concentraron proporcionando 3-{[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3-[(6-nitropiridina-3-il) oxi] fenil} propil] amino}-3-metilbutanamida, que se usó sin purificación adicional. MS:$[M + H]^+$ 425.

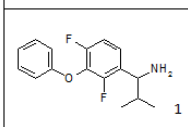
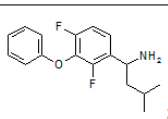
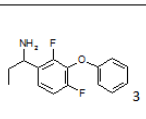
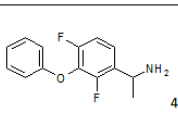
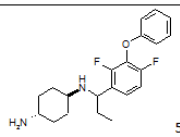
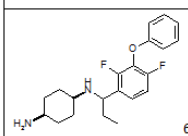
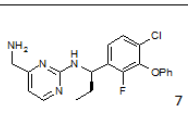
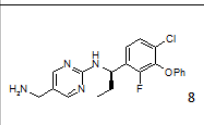
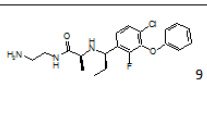
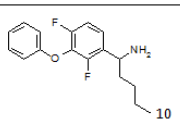
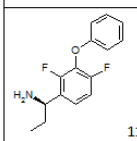
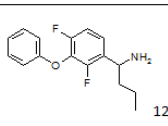
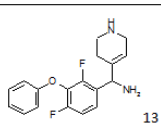
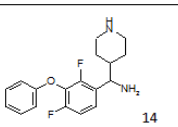
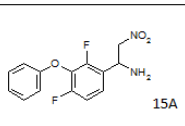
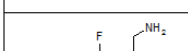
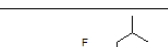
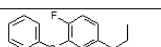
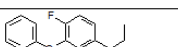
Paso 6 Una suspensión agitada de 3-{[(1R) -1-{4-cloro-2-fluoro-3- (6-nitropiridina-3-il) oxi] fenil} propil amino}-3-metil butanamida (0.048 g, 0.113 mmol), hierro (II) sulfato de heptahidrato (0.0157 g, 0.0564 mmol) y polvo de hierro (0.0504 g,

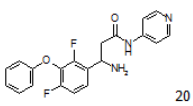
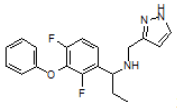
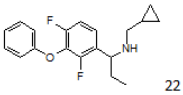
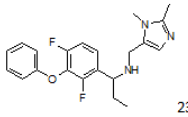
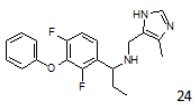
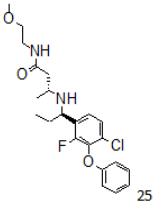
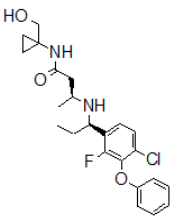
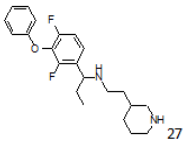
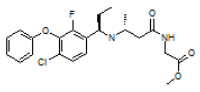
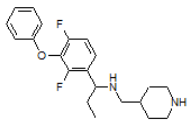
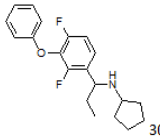
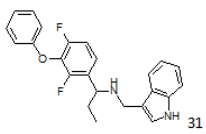
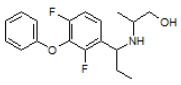
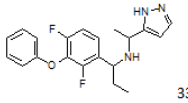
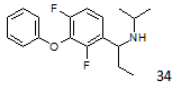
0.902 mmol) en 1,4-dioxano (1.13 ml) y agua (0.225 ml) se calentó a 100 ° C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se filtró, lavando con 1,4-dioxano (x3) y luego DCM (x1) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa proporcionando 3-{[(1R) -1-{3-[(6-aminopiridina-3-il) oxi]-4-cloro-2-fluorofenil} propil] amino}-3-metilbutanamida que se convirtió en la sal de hidrocloruro, 0.016 g.

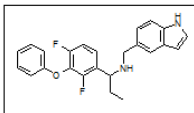
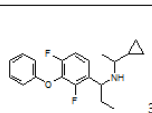
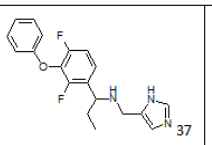
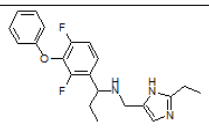
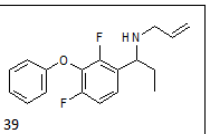
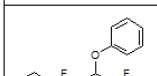
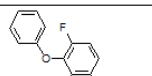
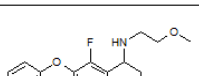
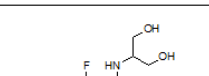
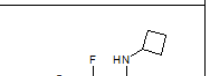
Siguiendo los métodos descritos anteriormente, o métodos análogos a los mismos, se prepararon los compuestos mostrados en la Tabla A a continuación. Los números en la tabla son los números de ejemplo.

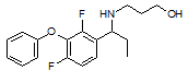
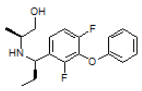
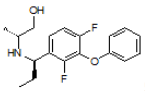
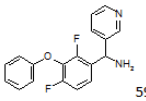
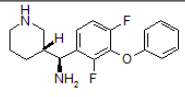
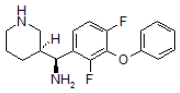
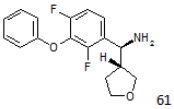
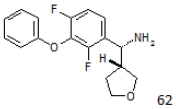
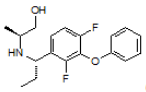
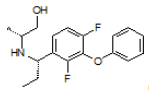
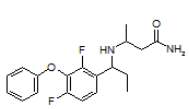
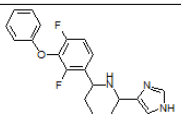
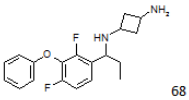
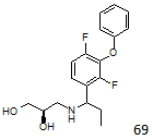
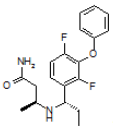
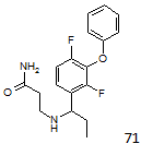
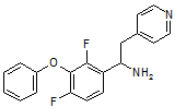
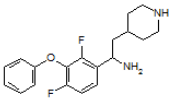
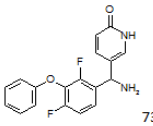
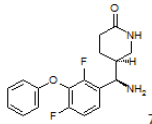
La información de caracterización y los detalles de los procedimientos sintéticos usados para preparar los compuestos se indican en la Tabla B a continuación.

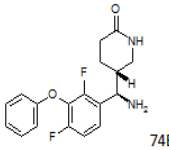
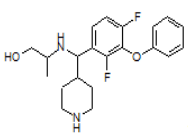
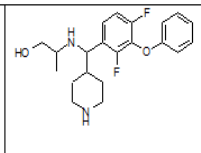
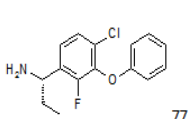
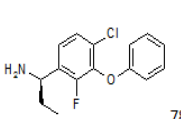
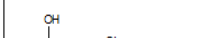
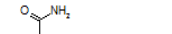
Tabla A – Ejemplos

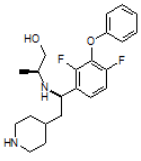
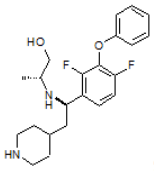
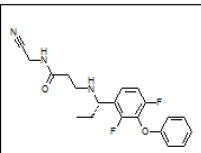
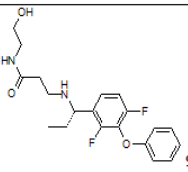
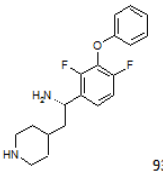
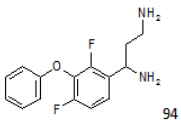
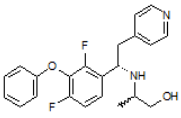
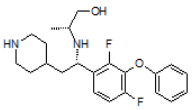
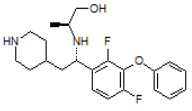
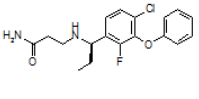
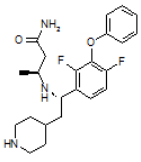
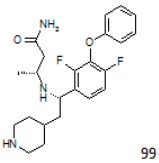
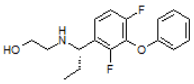
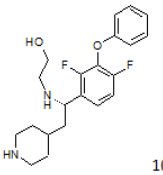
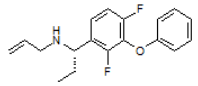
 1	 2	 3	 4	 5
 6	 7	 8	 9	 10
 11	 12	 13	 14	 15A
				

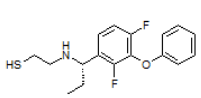
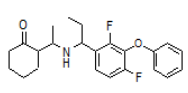
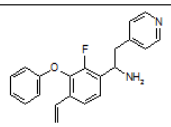
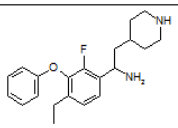
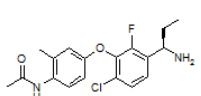
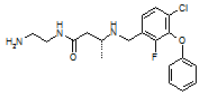
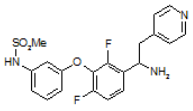
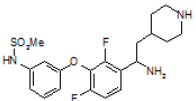
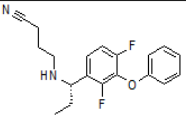
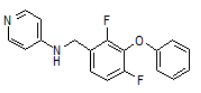
 20	 21	 22	 23	 24
 25	 26	 27	 28	 29
 30	 31	 32	 33	 34

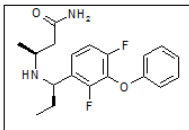
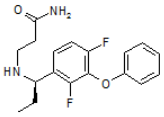
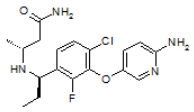
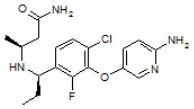
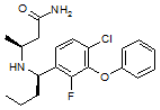
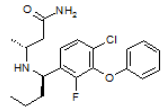
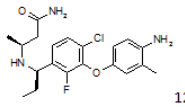
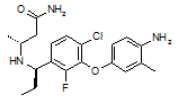
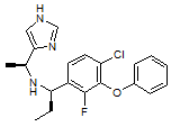
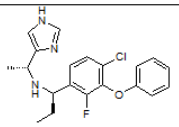
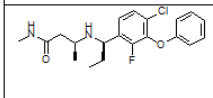
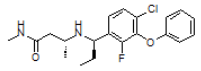
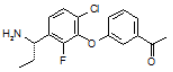
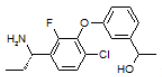
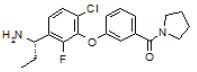
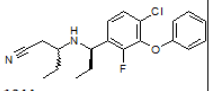
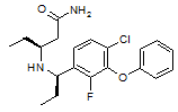
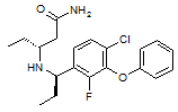
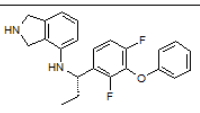
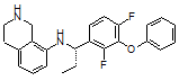
 35	 36	 37	 38	 39
				

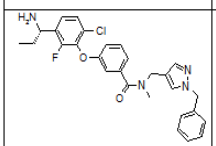
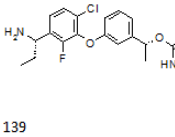
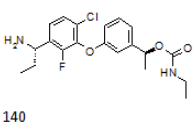
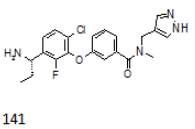
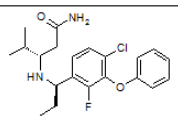
 56	 57	 58	 59A	 59B
 60	 61	 62	 64	 65
 66	 67	 68	 69	 70
 71	 72A	 72B	 73	 74A

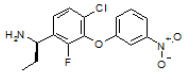
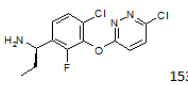
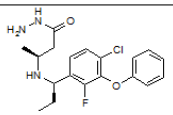
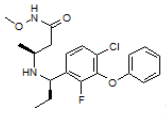
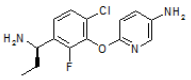
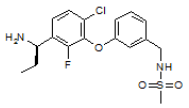
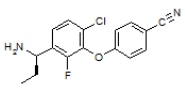
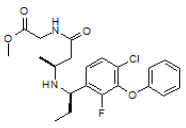
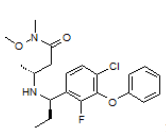
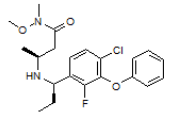
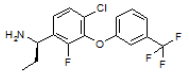
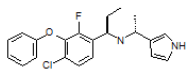
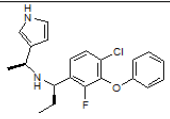
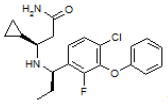
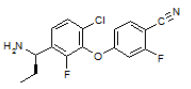
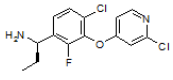
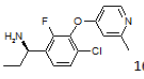
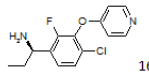
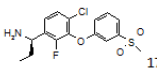
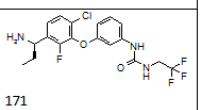
 74B	 75	 76	 77	 78
				

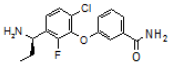
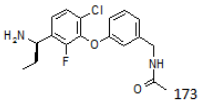
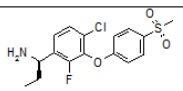
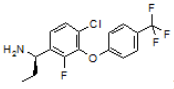
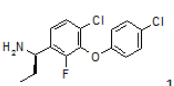
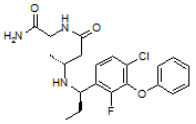
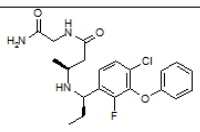
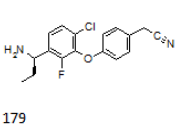
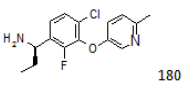
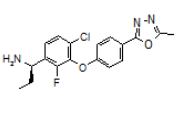
 89	 90	 91	 92	 93
 94	 95A	 95B	 96	 97
 98	 99	 100	 101	 102

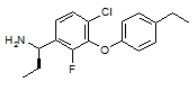
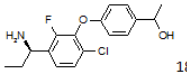
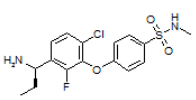
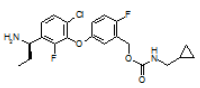
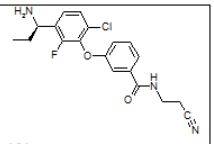
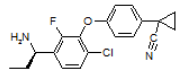
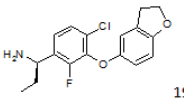
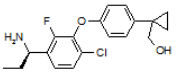
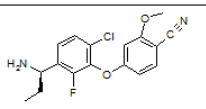
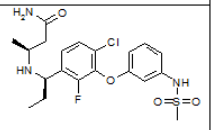
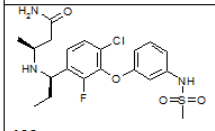
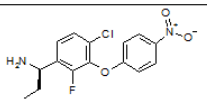
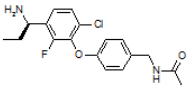
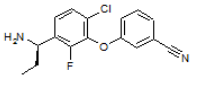
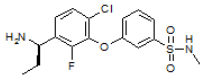
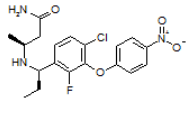
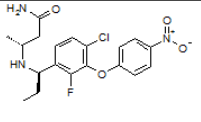
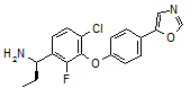
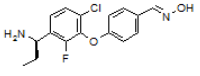
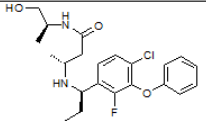
 103	 104	 105A	 105B	 106
				

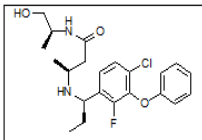
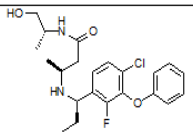
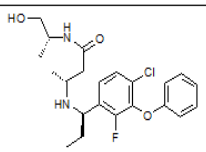
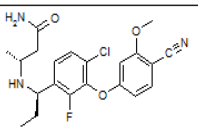
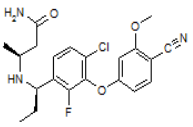
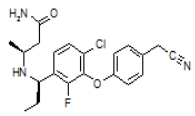
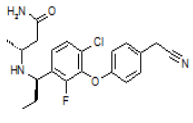
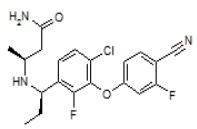
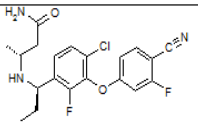
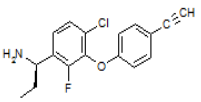
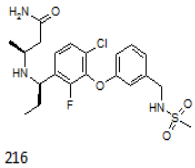
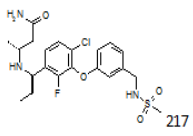
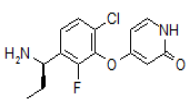
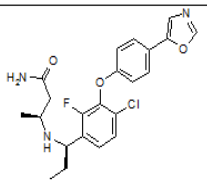
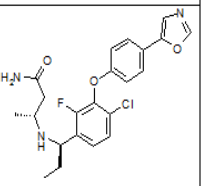
 121	 122	 123	 124	 125
 126	 127	 128	 129	 130
 131A	 131B	 132A	 132B	 133
 134A			 136	 137

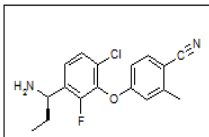
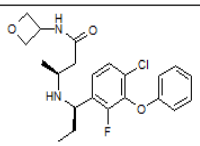
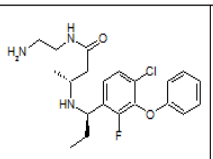
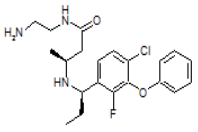
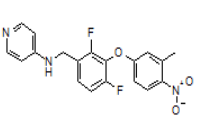
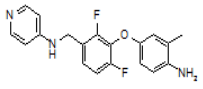
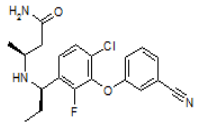
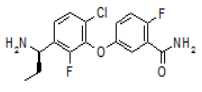
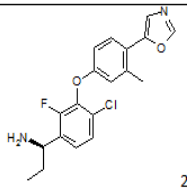
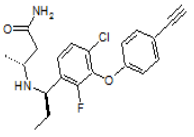
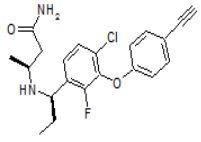
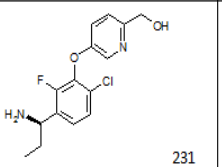
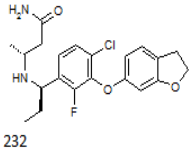
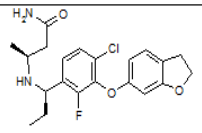
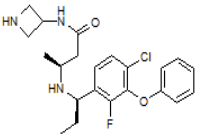
	134B	135		
 138	 139	 140	 141	 142

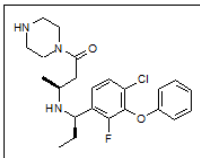
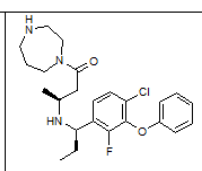
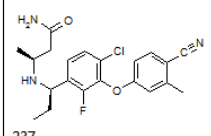
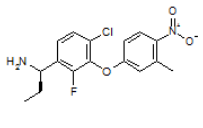
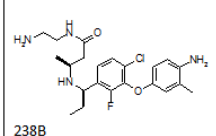
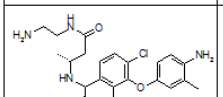
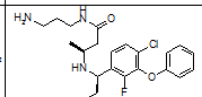
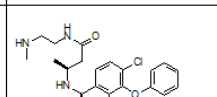
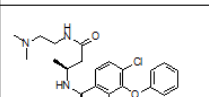
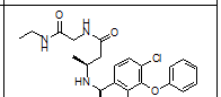
 152	 153	 154	 155	 156
 157	 158	 159	 160	 161
 162	 163	 164	 165	 166
	 168	 169	 170	 171

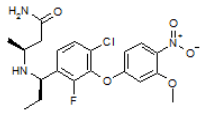
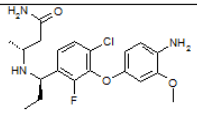
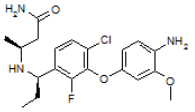
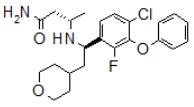
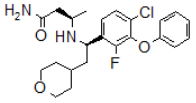
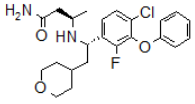
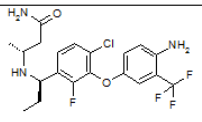
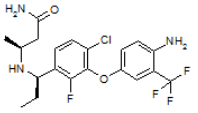
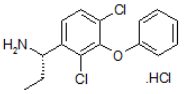
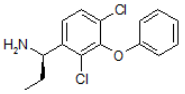
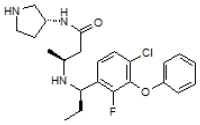
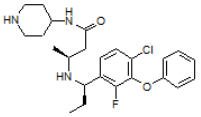
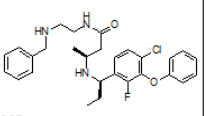
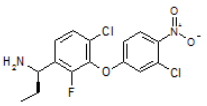
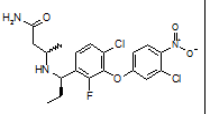
167				
 172	 173	 174	 175	 176
 177	 178	 179	 180	 181

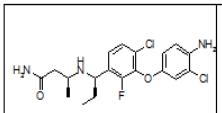
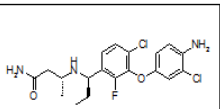
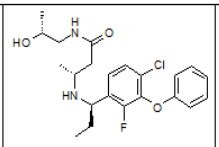
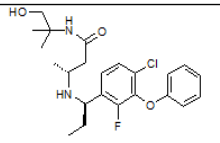
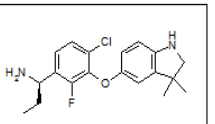
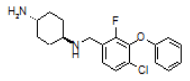
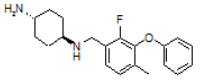
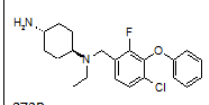
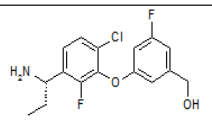
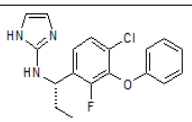
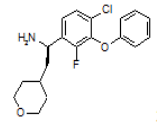
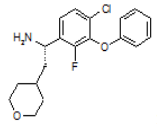
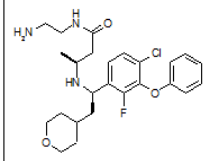
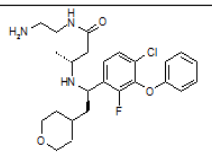
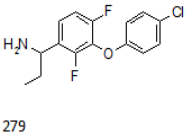
 187	 188	 189	 190	 191
 192	 193	 194	 195	 196
 196	 197	 198	 199	 200
 201	 202	 203	 204	 205

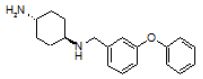
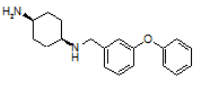
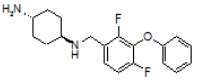
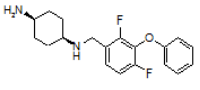
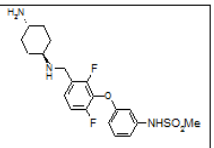
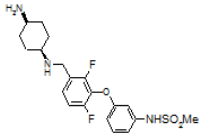
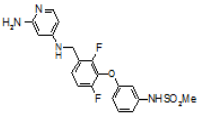
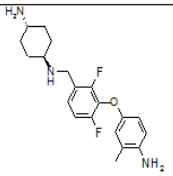
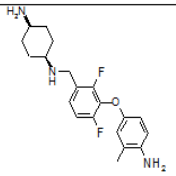
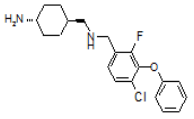
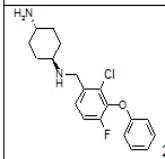
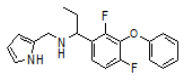
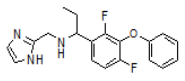
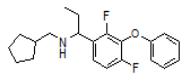
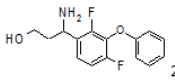
 206	 207	 208	 209	 210
 211	 212	 213	 214	 215
 216	 217	 218	 219	 220

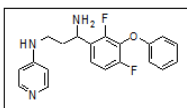
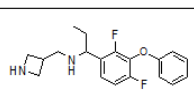
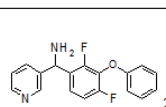
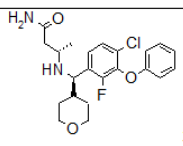
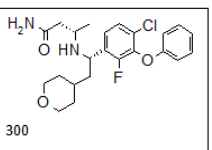
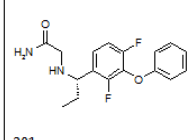
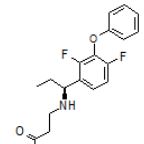
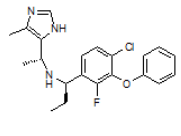
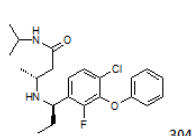
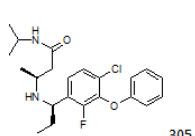
 221	 222	 223	 224	 225A
 225B	 226	 227	 228	 229
 230	 231	 232	 233	 234

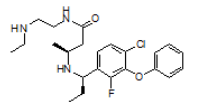
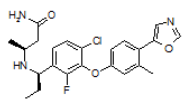
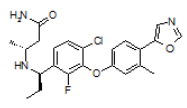
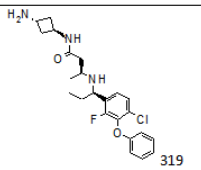
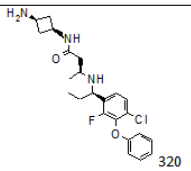
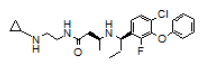
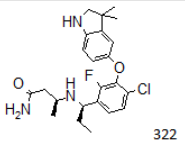
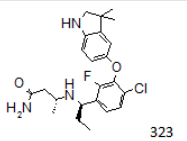
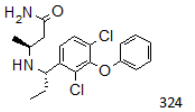
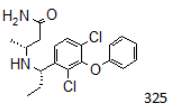
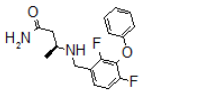
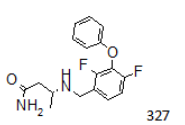
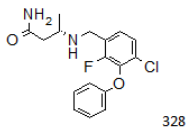
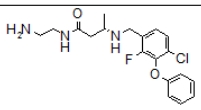
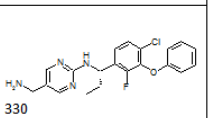
 235	 236	 237	 238A	 238B
				

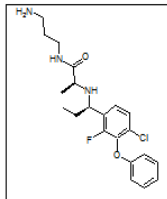
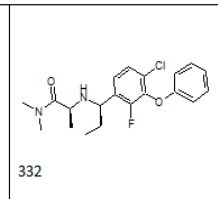
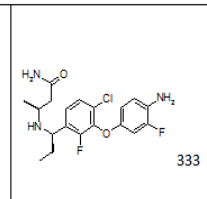
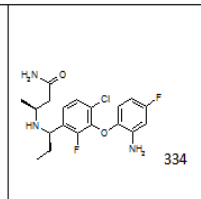
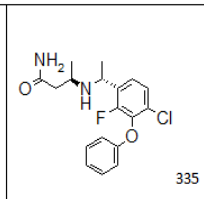
	250	251	252	
 253	 254	 255	 256	 257
 258	 259	 260	 261	 262
 263	 264	 265	 266A	 266B

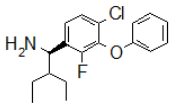
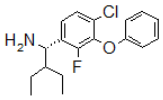
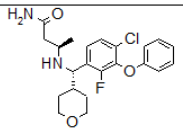
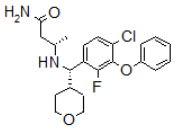
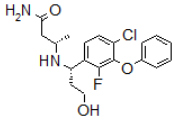
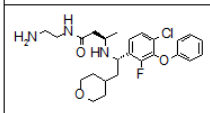
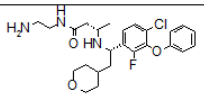
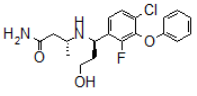
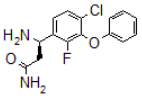
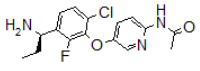
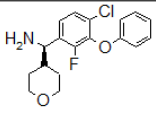
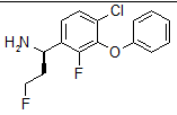
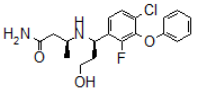
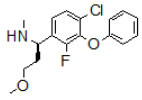
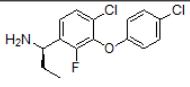
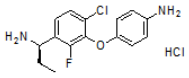
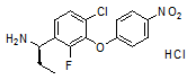
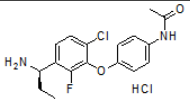
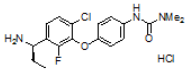
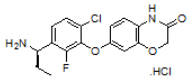
 266C	 267	 268	 269	 270
 271	 272	 273B	 274	 275
 276A	 276B	 277	 278	 279

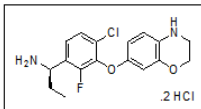
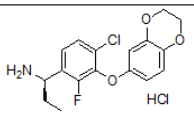
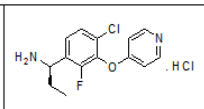
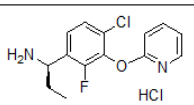
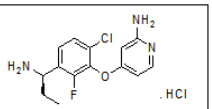
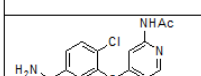
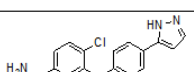
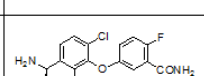
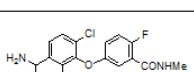
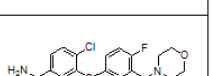
 280	 281	 282	 283	 284
 285	 286	 287	 288	 289
 290	 291	 292	 293	 294

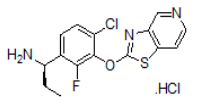
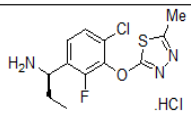
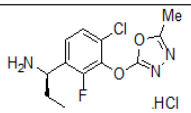
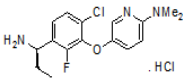
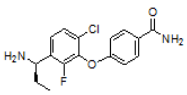
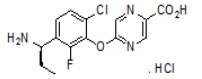
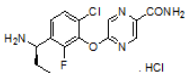
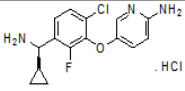
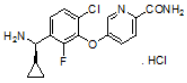
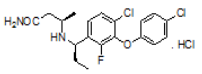
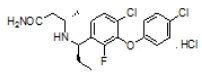
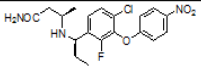
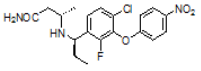
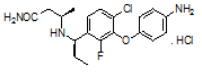
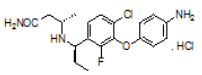
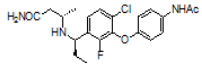
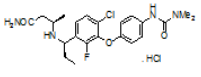
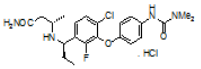
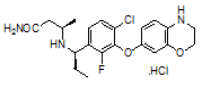
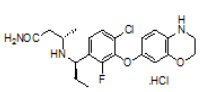
 295	 296	 297	 299	 300
 301			 304	 305

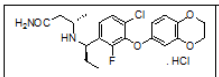
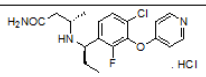
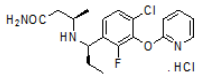
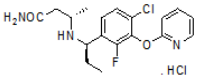
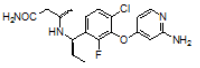
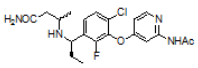
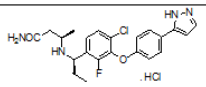
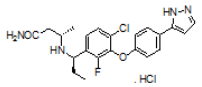
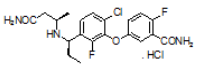
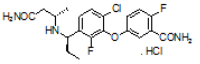
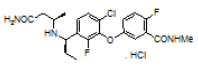
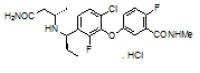
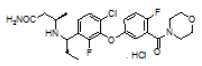
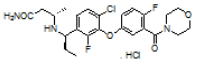
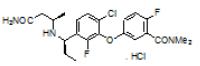
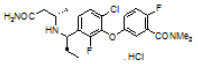
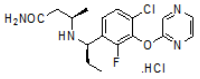
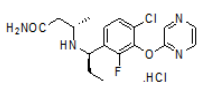
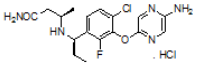
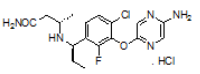
311				
 316	 317	 318	 319	 320
 321	 322	 323	 324	 325
 26	 327	 328	 329	 330

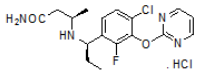
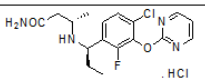
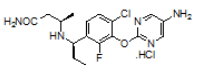
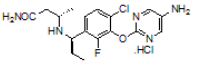
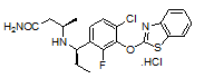
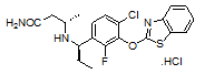
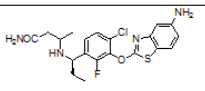
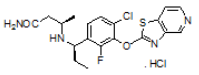
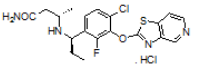
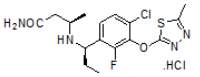
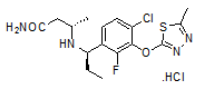
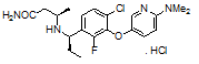
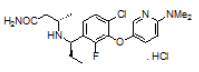
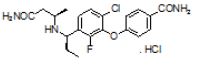
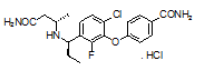
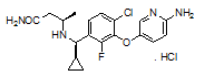
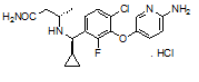
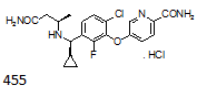
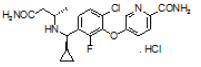
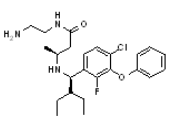
 331	 332	 333	 334	 335

 346	 347	 348	 349	 350
 351	 352	 353	 354	 355
 356	 357	 358	 359	 360
 361	 362	 363	 364	 365

 366	 367	 368	 369	 370
 371	 372	 373	 374	 375

 386	 387	 388	 389	 390
 391	 392	 397	 398	 399
 400	 401	 402	 403	 404
 405	 406	 407	 408	 409

 410	 411	 412	 413	 414
 415	 416	 417	 418	 419
 420	 421	 422	 423	 424
 425	 426	 427	 428	 429

 430	 431	 432	 433	 434
 435	 436	 437	 438	 439
 440	 441	 442	 443	 444
 453	 454	 455	 456	 457

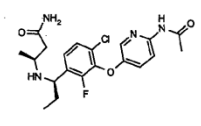
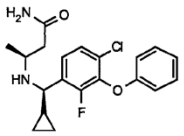
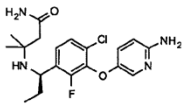
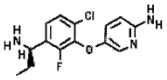
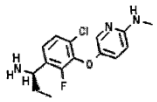
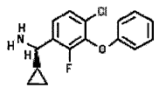
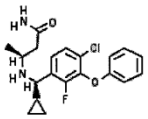
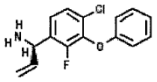
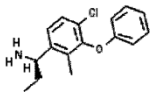
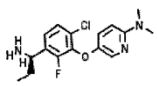
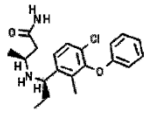
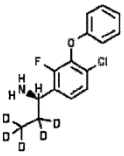
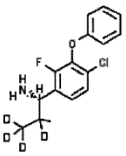
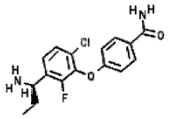
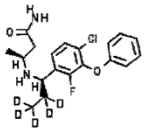
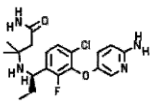
 458	 459	 460	 461	 462
 463	 464	 465	 466	 467
 468	 469	 470	 471	 472
 473				

Tabla B – La información de caracterización y métodos sintéticos

Ejemplo	Información NMR y MS	Método sintético
1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.70 (3H, br s), 7.68-7.56 (1H, m), 7.47 (1H, t), 7.43-7.32 (2H, m), 7.18-7.06 (1H, m), 6.97 (2H, d), 4.20 (1H, dd), 2.28-2.16 (1H, m), 1.07 (3H, d), 0.78 (3H, d). [M+H-NH3]+ 261	Ejemplo 1
2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.62 (3H, s), 7.73-7.62 (1H, m), 7.52-7.43 (1H, m), 7.43-7.32 (2H, m), 7.25-7.07 (1H, m), 6.97 (2H, d), 4.50 (1H, t), 1.83 (2H, t), 1.45-1.32 (1H, m), 0.87 (6H, d). [M-NH2] +275	Como Ejemplo 1 usando iso-butil litio en paso 3.
3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.63 (3H, br s), 7.70-7.58 (1H, m), 7.53-7.43 (1H, m), 7.39 (2H, t), 7.14 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.39 (1H, s), 2.10-1.97 (1H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 0.82 (3H, t). [M+H-NH3]+ 247	Ejemplo 3, Paso 1.
4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.61 (3H, s), 7.69-7.57 (1H, m), 7.51-7.42 (1H, m), 7.41-7.33 (2H, m), 7.19-7.08 (1H, m), 6.98 (2H, d), 4.68-4.57 (1H, m), 1.56 (3H, d). [M-NH2] +233	Como Ejemplo 1 usando metil litio en Paso 3.
5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.69 (1H, s), 9.58 (1H, s), 8.08 (3H, s), 7.97-7.88 (1H, m), 7.52 (1H, t), 7.38 (2H, t), 7.13 (1H, t), 6.99 (2H, d), 4.54 (1H, d), 3.25 (1H, s), 2.98 (1H, s), 2.36-2.25 (1H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.96-1.59 (8H, m), 0.73 (3H, t). [M+H]+ 361	Como Ejemplo 5/6.
6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.69 (1H, br s), 9.58 (1H, br s), 8.08 (3H, s), 7.98-7.88 (1H, m), 7.52 (1H, t), 7.43-7.33 (2H, m), 7.13 (1H, t), 6.99 (2H, d), 4.54 (1H, br s), 3.25 (1H, br s), 2.98 (1H, br s), 2.36-2.25 (1H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.96-1.81 (5H, m), 1.81-1.59 (3H, m), 0.73 (3H, t). [M+H]+ 361	Como Ejemplo 5/6.
7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80degC): 8.40 (2H, s), 8.30 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.52-7.43 (1H, m), 7.43-7.32 (3H, m), 7.10 (1H, t), 6.88 (2H, d), 6.75 (1H, d), 5.27 (1H, t), 3.94 (2H, s), 2.00-1.88 (1H, m), 1.88-1.76 (1H, m), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 387	Ejemplo 7
8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.39 (2H, s), 8.30 (2H, s), 8.17 (1H, d), 7.49-7.33 (4H, m), 7.11 (1H, t), 6.86 (2H, d), CH signal obscured by water signal at 5.1ppm, 3.83 (2H, d), 1.95-1.82 (1H, m), 1.82-1.68 (1H, m), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 387	Ejemplo 8
9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.92-9.77 (2H, m), 8.86 (1H, s), 8.08 (3H, s), 7.87-7.78 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.39 (2H, t), 7.13 (1H, t), 6.92 (2H, d), 4.37 (1H, s), 3.74 (1H, d), 3.45-3.21 (2H, m), 2.97-2.81 (2H, m), 2.24 (1H, d), 2.05-1.94 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.71 (4H, t). [M+H]+ 394	Ejemplo 9

12	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (3H, s), 7.68-7.57 (1H, m), 7.52-7.43 (1H, m), 7.43-7.33 (2H, m), 7.14 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.47 (1H, dd), 2.01-1.90 (1H, m), 1.90-1.78 (1H, m), 1.31-1.11 (2H, m), 0.87 (3H, t).[M-NH2] +251	Como Ejemplo 1 usando cloruro de magnesionPropil en Paso 3.
13	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.22 (2H, s), 9.10 (3H, s), 7.65-7.55 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.43-7.34 (2H, m), 7.15 (1H, t), 6.99 (2H, d), 5.94 (1H, s), 5.19 (1H, s), 3.66 (2H, s), 3.14 (2H, s), 2.20 (2H, s).	Ejemplo 13
14	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.82 (4H, br s), 7.73-7.63 (1H, m), 7.50 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.14 (1H, t), 6.99 (2H, d), 4.32 (1H, d), 3.43-3.34 (1H, m), 3.26-3.14 (1H, m), 2.83 (2H, t), 2.31-2.18 (1H, m), 2.09 (1H, d), 1.62-1.43 (2H, m), 1.39-1.24 (1H, m).	Ejemplo 14
15A		Ejemplo 15 Paso 1.
15B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.12 (3H, br s), 8.52 (3H, br s), 7.81-7.71 (1H, m), 7.50 (1H, t), 7.38 (2H, dd), 7.14 (1H, t), 7.04 (2H, d), 4.84 (1H, t), 3.60-3.43 (2H, m).	Ejemplo 15 Paso 2.
16	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.54 (1H, d), 9.34 (1H, s), 7.71 (1H, q), 7.51 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.14 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.48 (1H, s), 2.47 (3H, s), 2.00-1.83 (2H, m), 1.33-1.21 (1H, m), 0.85 (6H, 2xd). [M+H]+ 265	Ejemplo 16
17	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.66 (1H, s), 9.99 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.16 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.52 (1H, t), 7.38 (2H, dd), 7.14 (1H, t), 7.03 (2H, d), 4.59 (1H, s), 3.40 2H, m), 3.25-3.06 (2H, m), 2.86-2.75 (1H, m), 2.29-2.10 (2H, m), 2.07-1.95 (1H, m), 1.95-1.85 (1H, m), 1.81-1.57 (2H, m), 0.74 (3H, t).[M+H] +347	Como Ejemplo 5/6 usando N-Boc-piperidin-3-one en Paso 1.
18	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.40 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.97 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.44-7.34 (2H, m), 7.14 (1H, t), 6.99 (2H, d), 4.64-4.54 (1H, m), 3.71-3.60 (1H, m), 3.28-3.13 (2H, m), 3.10-2.97 (1H, m), 2.84-2.73 (1H, m), 2.28-2.16 (1H, m), 2.12-2.00 (2H, m), 1.95-1.83 (1H, m), 1.73 (1H, d), 1.61-1.48 (1H, m), 0.76 (3H, t).[M+H] +347	Como Ejemplo 5/6 usando N-Boc-piperidin-3-ona en paso1.

19	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.15 (3H, s), 7.79-7.68 (1H, m), 7.51 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.15 (1H, t), 7.03 (2H, d), 4.97 (1H, t), 3.67 (1H, dd), 3.50 (1H, dd), 3.45-3.38 (1H, m), 1.30 (6H, 2xd). [M+H-NH3]+ 290	Ejemplo 19
20	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.66 (2H, d), 8.19 (2H, d), 7.59-7.50 (1H, m), 7.40-7.25 (3H, m), 7.17-7.07 (1H, m), 6.96 (2H, d), 5.16 (1H, t), 4.85 (24H, s), 3.43 (2H, dd).	Ejemplo 20
21	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.73 (1H, d), 7.49-7.39 (1H, m), 7.39-7.29 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 6.43 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 4.32-4.13 (2H, m), 2.31-2.21 (1H, m), 2.11-2.00 (1H, m), 0.89 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando Pirazol-3-carbaldehído en Paso 1.
22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.13 (1H, d), 9.05-8.95 (1H, m), 7.62-7.48 (2H, m), 7.44-7.34 (2H, m), 7.19-7.09 (1H, m), 6.98 (2H, d), 4.46 (1H, d), 2.93-2.83 (1H, m), 2.73-2.63 (1H, m), 2.20-2.10 (1H, m), 1.93-1.82 (1H, m), 1.05-0.95 (1H, m), 0.75 (3H, t), 0.58 (2H, d), 0.37-0.24 (2H, m).	Como Ejemplo 5/6 usando Ciclopropano de carboxaldehído en Paso 1.
23	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.68-7.58 (2H, m), 7.42-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.68-4.59 (1H, m), 4.49-4.40 (1H, m), 4.27 (1H, d), 3.78 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.36-2.26 (1H, m), 2.17-2.07 (1H, m), 0.92 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando 1,2-Dimetilimidazol-5-carbaldehído en Paso 1.
24	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.86 (1H, s), 7.62-7.55 (1H, m), 7.42-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.62 (1H, dd), 4.44-4.35 (1H, m), 4.22 (1H, d), 3.53-3.47 (1H, m), 2.35 (4H, d), 2.16-2.08 (1H, m), 0.92 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando 4-Metilimidazol-5-carbaldehído en Paso 1.
25	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.70-3.58 (1H, m), 3.49-3.43 (2H, m), 3.43-3.37 (2H, m), 2.64 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 2.31-2.16 (1H, m), 2.13-1.98 (1H, m), 1.36 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 423.2	Como Ejemplo 28 Paso 2 usando 2-metoxietilamina
26	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.39-7.31 (2H, m), 7.10 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.60 (1H, dd), 3.61-3.48 (2H, m), 3.45-3.34 (1H, m), 2.59-2.47 (2H, m), 2.25-2.12 (1H, m), 2.12-1.98 (1H, m), 1.32 (3H, d), 0.90 (3H, t), 0.83-0.66 (4H, m). [M+H]+ 435.2	Como Ejemplo 28, Paso 2 usando 1-amino-ciclopropanemetanol de hidrocloruro

27	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58-7.48 (1H, m), 7.41-7.30 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.51 (1H, d), 3.40-3.35 (2H, m), 3.18-3.06 (1H, m), 3.02-2.85 (2H, m), 2.70 (1H, t), 2.31-2.20 (1H, m), 2.13-1.81 (4H, m), 1.80-1.62 (3H, m), 1.33-1.20 (1H, m), 0.90 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando 3-(2-Oxoetil)-piperidina-1-ácido carboxílico éster de tert-butilo en Paso 1.
28	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 7.58 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.42-7.25 (2H, m), 7.17-7.05 (1H, m), 6.90 (2H, d), 4.71-4.58 (1H, m), 3.97 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.69-3.62 (1H, m), 3.32 (38H, s), 2.76-2.56 (2H, m), 2.23 (1H, dd), 2.12-1.97 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). MS: $[M+H]^+$ 437.	Ejemplo 28
29	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, q), 7.42-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.57-4.49 (1H, m), 3.45 (2H, d), 3.10-2.97 (3H, m), 2.85 (1H, dd), 2.33-2.23 (1H, m), 2.17-2.00 (4H, m), 1.57-1.42 (2H, m), 0.90 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando N-Boc 4-piperidinilcarbox-aldehído en Paso 1.
30	[1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.49-7.41 (1H, m), 7.41-7.30 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.48 (1H, dd), 3.52-3.40 (1H, m), 2.26-2.16 (1H, m), 2.14-1.98 (3H, m), 1.87-1.75 (2H, m), 1.74-1.54 (4H, m), 0.89 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando Ciclopentanona en Paso 1.
31	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.51-7.38 (2H, m), 7.37-7.27 (3H, m), 7.22-7.04 (4H, m), 6.99 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.01 (1H, dd), 3.83 (2H, q), 1.97-1.83 (1H, m), 1.77-1.64 (1H, m), 0.82 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando Indol-3-carbaldehído en Paso 1.
32	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52-7.44 (1H, m), 7.40-7.30 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.66-4.58 (1H, m), 3.81-3.74 (1H, m), 3.60-3.50 (1H, m), 3.30-3.21 (1H, m), 2.25-2.18 (1H, m), 2.07-1.99 (1H, m), 1.37-1.26 (3H, m), 0.89 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando Hidroxiacetona en Paso 1.
33	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.69 (1H, d), 7.42-7.29 (4H, m), 7.13 (1H, t), 7.00-6.92 (2H, m), 6.32 (1H, d), 4.42-4.33 (2H, m), 2.12-2.05 (1H, m), 2.02-1.96 (1H, m), 1.68 (3H, dd), 0.81 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando 5-Acetilpirazol hidrocloruro y 1 igual que trietilamina en Paso 1.
34	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.33 (3H, t), 7.21-7.03 (2H, m), 6.90 (2H, d), 4.01 (1H, dd), 2.67-2.55 (1H, m), 1.98-1.84 (1H, m), 1.74-1.60 (1H, m), 1.04 (6H, dd), 0.82 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando Acetona en Paso 1.

35	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54-7.42 (1H, m), 7.42-7.26 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 2.67-2.53 (1H, m), 2.27-2.11 (1H, m), 2.06-1.89 (1H, m), 1.40 (3H, d), 1.04-0.83 (4H, m), 0.81-0.60 (2H, m), 0.41-0.22 (2H, m).	Como Ejemplo 5/6 usando Indol-5-carbaldehído en Paso 1.
36	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54-7.42 (1H, m), 7.42-7.26 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 2.67-2.53 (1H, m), 2.27-2.11 (1H, m), 2.06-1.89 (1H, m), 1.40 (3H, d), 1.04-0.83 (4H, m), 0.81-0.60 (2H, m), 0.41-0.22 (2H, m).	Como Ejemplo 5/6 usando Ciclopropil metil cetona en Paso 1.
37	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.98 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.67-7.56 (1H, m), 7.43-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.64 (1H, dd), 4.47 (1H, d), 4.32 (1H, d), 2.39-2.28 (1H, m), 2.21-2.09 (1H, m), 0.92 (3H,t).	Como Ejemplo 5/6 usando Imidazol-4-carbaldehído en Paso 1.
38	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.70-7.59 (2H, m), 7.43-7.30 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.64 (1H, dd), 4.41 (1H, d), 4.26 (1H, d), 3.03 (2H, q), 2.41-2.28 (1H, m), 2.22-2.08 (1H, m), 1.43 (3H, t), 0.92 (3H,t).	Como Ejemplo 5/6 usando 2-Etilimidazol-4-carbaldehído en Paso 1.
39	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.46-7.39 (1H, m), 7.39-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 5.95-5.88 (1H, m), 5.55-5.45 (2H, m), 4.48 (1H, dd), 3.68-3.56 (2H, m), 2.24-2.17 (1H, m), 2.07-1.99 (1H, m), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 304	Ejemplo 39
40	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.74 (3H, s), 7.51-7.43 (2H, m), 7.43-7.33 (2H, m), 7.14 (1H, t), 6.97 (2H, d), 5.86 (1H, s), 5.02 (1H, s), 2.13-1.94 (2H, m), 1.94-1.75 (2H, m), 1.66-1.43 (4H, m).	Como Ejemplo 13, Paso 1 usando 1-ciclohexano de ácido borónico.
41	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.45 (1H, q), 7.41-7.33 (2H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 7.16-7.05 (1H, m), 6.97-6.87 (2H, m), 3.93-3.72 (3H, m), 3.27-3.08 (2H, m), 1.85-1.75 (1H, m), 1.75-1.57 (1H, m), 1.30-1.09 (3H, m). [M+H-NH3]+ 303	Como Ejemplo 13 usando 3,6-Dihidro-2H-pirano-4- ácido borónico pinacol éster en Paso 1.
42	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.51-7.42 (1H, m), 7.42-7.29 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.52 (1H, dd), 3.68-3.58 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.27-3.06 (2H, m), 2.28-2.17 (1H, m), 2.11-1.99 (1H, m), 0.98-0.84 (3H, m). [M+H]+ 322	Ejemplo 42

43	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55-7.48 (1H, m), 7.40-7.29 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.78-4.72 (1H, m), 3.83-3.69 (4H, m), 3.18-3.11 (1H, m), 2.33-2.17 (1H, m), 2.14-2.04 (1H, m), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 338	Como Ejemplo 5/6 usando 1,3-Dihidroxiacetona en Paso 1.
44	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.46-7.30 (4H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.38 (1H, dd), 3.78-3.69 (1H, m), 2.34-2.20 (2H, m), 2.20-1.98 (4H, m), 1.97-1.83 (2H, m), 0.88 (3H, t). [M+H]+ 318	Como Ejemplo 5/6 usando Ciclobutanona en Paso 1.
45	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54-7.44 (1H, m), 7.44-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.85 (19H, s), 4.54 (1H, dd), 3.79 (2H, t), 3.19-3.09 (1H, m), 3.09-2.96 (1H, m), 2.31-2.18 (1H, m), 0.91 (3H, t). [M+H-HOCH2CH2NH2]+ 247	Ejemplo 45
46	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.66 (3H, s), 7.68-7.56 (1H, m), 7.51-7.41 (1H, m), 7.38 (2H, t), 7.14 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.50 (1H, s), 3.77 (2H, d). [M+H-NH3]+ 249	Ejemplo 46
48	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53-7.42 (1H, m), 7.41-7.29 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.71-3.60 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.68-2.47 (2H, m), 2.30-2.18 (1H, m), 2.13-2.00 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.93 (3H, t).[M+H]+ 363	Como Ejemplo 5/6 usando N-Metil acetoacetamida en Paso 1.
49	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53-7.43 (1H, m), 7.41-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.64 (1H, dd), 3.51-3.40 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.61-2.51 (2H, m), 2.23-2.06 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 363	Como Ejemplo 48
50	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54-7.42 (1H, m), 7.42-7.26 (3H, m), 7.13 (1H, t), 7.00 (2H, d), 5.38 (1H, s), 3.75-3.63 (1H, m), 3.47-3.37 (1H, m), 3.20-3.01 (2H, m). [M+H]+ 304	Ejemplo 50

51	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.42-7.25 (3H, m), 7.20-7.03 (2H, m), 6.90 (2H, d), 4.10-3.96 (1H, m), 3.30-3.18 (5H, m), 2.81-2.71 (0.7H, m), 2.70-2.60 (0.3H, m), 1.95-1.81 (1H, m), 1.75-1.58 (1H, m), 0.98 (3H, d), 0.89-0.78 (3H, m).[M+H]+ 336	Como Ejemplo 5/6 usando Metoxiacetona en Paso 1.
52	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.65 (3H, s), 7.70-7.58 (1H, m), 7.54-7.43 (1H, m), 7.43-7.33 (2H, m), 7.14 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.39 (1H, s), 2.10-1.96 (1H, m), 1.93-1.79 (1H, m), 0.81 (3H, t).	Intermedio clave 1
53	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.49 (1H, d), 7.35 (3H, t), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.58-4.46 (1H, m), 4.07-3.95 (1H, m), 3.09-2.86 (1.7H, m), 2.69 (0.3H, dd), 2.31-2.17 (1H, m), 2.13-1.99 (1H, m), 1.32 (0.5H, dd), 1.20 (2.5H, dd), 0.95-0.83 (3H, m). [M+H]+ 322	Ejemplo 53
54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.92 (1H, s), 9.43 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.82-7.73 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.38 (2H, t), 7.13 (1H, t), 6.92 (2H, d), 4.35 (1H, s), 3.75 (1H, s), 2.21 (1H, s), 2.07-1.94 (1H, m), 1.41 (3H, d), 0.69 (3H, t). [M+H]+ 351	Ejemplo 54
55	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.50-7.39 (1H, m), 7.39-7.24 (3H, m), 7.16-7.06 (1H, m), 6.95 (2H, d), 4.57-4.18 (2H, m), 4.13-3.96 (2H, m), 3.94-3.62 (1H, m), 3.62-3.53 (1H, m), 2.04 (2H, d), 0.95-0.83 (3H,m).	Ejemplo 55
56	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52-7.42 (1H, m), 7.42-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.51 (1H, dd), 3.73-3.62 (2H, m), 3.22-2.98 (2H, m), 2.28-2.15 (1H, m), 2.13-1.99 (1H, m), 1.97-1.83 (2H, m), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 322	Ejemplo 56
57	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.43-7.20 (3H, m), 7.20-6.96 (2H, m), 6.90 (2H, d), 4.03 (1H, dd), 3.54-3.36 (2H, m), 2.73-2.57 (1H, m), 1.96-1.55 (2H, m), 0.97 (3H, d), 0.91-0.66 (3H, m).	Como Ejemplo 5/6 usando Hidroxiacetona en Paso 1. Separación de diastereoisómeros por columna de cromatografía.
58	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.42-7.22 (3H, m), 7.22-7.11 (1H, m), 7.07 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.09-3.90 (1H, m), 3.80-3.40 (1H, m), 3.40-3.33 (1H, m), 2.59-2.48 (1H, m), 1.99-1.81 (1H, m),	Como Ejemplo 57

	1.81-1.59 (1H, m), 0.98 (3H, d), 0.84 (3H, t).	
59A	[M+H]+ 313	Ejemplo 59, Paso 1.
59B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.30 (1H, br s), 9.12 (1H, br s), 9.02 (3H, br s), 7.74-7.64 (1H, m), 7.51 (1H, t), 7.44-7.34 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.00 (2H, d), 4.56-4.47 (1H, m), 3.55-3.44 (1H, m), 3.19-3.09 (1H, m), 2.92-2.71 (2H, m), 2.49-2.41 (1H, m), 1.80-1.69 (1H, m), 1.65-1.55 (1H, m), 1.55-1.44 (1H, m), 1.22-1.07 (1H, m). [M+H]+ 319	Ejemplo 59, Paso 2
60	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.10 (1H, br s), 8.96 (3H, br s), 8.80 (1H, br s), 7.74-7.65 (1H, m), 7.52 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.20-7.09 (1H, m), 7.07-6.97 (2H, m), 4.36 (1H, s), 3.26-3.16 (1H, m), 2.92-2.83 (1H, m), 2.78-2.65 (1H, m), 2.65-2.54 (2H, m), 2.12-2.02 (1H, m), 1.94-1.83 (1H, m), 1.71-1.61 (1H, m), 1.43-1.32 (1H, m). [M+H]+ 319	Como Ejemplo 59.
61	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.72 (3H, s), 7.69-7.59 (1H, m), 7.46 (1H, t), 7.42-7.33 (2H, m), 7.19-7.09 (1H, m), 6.98 (2H, d), 4.43 (1H, d), 3.89-3.78 (1H, m), 3.78-3.68 (1H, m), 3.53-3.48 (2H, m), 3.23-3.12 (1H, m), 2.97-2.85 (1H, m), 2.19-2.08 (1H, m), 2.01-1.88 (1H, m). [M+H-NH3]+ 289	Ejemplo 61
62	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.71 (3H, s), 7.72-7.62 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.19-7.09 (1H, m), 6.98 (2H, d), 4.47-4.36 (1H, m), 3.85 (1H, dd), 3.82-3.71 (2H, m), 3.61-3.55 (1H, m), 2.94-2.82 (1H, m), 1.80-1.68 (1H, m), 1.43-1.32 (1H, m). [M+H-NH3]+ 289	Como Ejemplo 61
64	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53-7.23 (3H, m), 7.23-6.98 (2H, m), 6.90 (2H, d), 4.27-3.84 (1H, m), 3.60-3.38 (2H, m), 2.73-2.46 (1H, m), 1.97-1.57 (2H, m), 0.97 (3H, d), 0.83 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando Hidroxiacetona en Paso 1. Separación de diastereoisómeros por columna de cromatografía.
65	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.42-7.23 (3H, m), 7.23-7.00 (2H, m), 6.90 (2H, d), 4.16-3.99 (1H, m), 3.49-3.39 (1H, m), 3.35 (1H, s), 2.53 (1H, dd), 1.98-1.63 (2H, m), 0.98 (3H, d), 0.84 (3H, t).	Como Ejemplo 64

66	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54-7.43 (1H, m), 7.42-7.29 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.73-3.57 (1H, m), 2.71-2.52 (2H, m), 2.29-2.16 (1H, m), 2.15-2.02 (1H, m), 1.45-1.29 (3H, m), 1.00-0.87 (3H, m).[M+H]+ 349	Como Ejemplo 5/6, usando acetoacetamida en Paso 1
67	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.99 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.64-7.48 (1H, m), 7.44-7.31 (3H, m), 7.19-7.08 (1H, m), 7.02-6.91 (2H, m), 4.69-4.53 (1H, m), 4.44 (1H, dd), 2.36-2.19 (1H, m), 2.19-2.01 (1H, m), 1.81 (3H, d), 0.94-0.79 (3H, m).[M+H]+ 358	Como Ejemplo 5/6, usando 4-acetilimidazol en Paso 1
68	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58-7.47 (1H, m), 7.43-7.31 (3H, m), 7.14 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.49 (1H, dd), 4.06-3.92 (2H, m), 2.95-2.83 (1H, m), 2.74-2.61 (1H, m), 2.61-2.41 (2H, m), 2.29-2.17 (1H, m), 2.17-2.04 (1H, m), 0.90 (3H, t).[M+H]+ 333	Como Ejemplo 5/6, usando N-Boc-3-azetidinona en Paso 1.
69	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58-7.44 (1H, m), 7.41-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.82-4.39 (1H, m), 3.98-3.69 (2H, m), 3.66-3.43 (1H, m), 3.19-2.80 (2H, m), 2.32-2.17 (1H, m), 2.15-1.99 (1H, m), 0.99-0.84 (3H, m).[M+H]+ 338	Como Ejemplo 5/6, usando L-Gliceraldehído en Paso 1
70	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53-7.43 (1H, m), 7.41-7.29 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.72-4.57 (1H, m), 3.69-3.58 (1H, m), 2.71-2.52 (2H, m), 2.29-2.18 (1H, m), 2.11-1.99 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t).[M+H]+ 349	Como Ejemplo 5/6, usando acetoacetamida en Paso 1. Separación de diastereomers por columna de cromatografía.
71	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53-7.40 (1H, m), 7.40-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.52 (1H, dd), 3.31-3.16 (2H, m), 2.67 (2H, t), 2.29-2.15 (1H, m), 2.15-1.98 (1H, m), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 335	Como Ejemplo 53 usando 3-bromopropionamida
72A	[M+H-NH_3]+ 310	Ejemplo 72, Paso 1.
72B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.77 (5H, br s), 7.76-7.67 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.43-7.31 (2H, m), 7.19-7.06 (1H, m), 6.99 (2H, d), 4.60-4.49 (1H, m), 3.27-3.13 (2H, m), 2.84-2.65 (2H, m), 2.02-1.82 (2H, m), 1.82-1.69 (2H, m), 1.50-1.28 (3H, m). [M+H-NH3]+ 316	Ejemplo 72, Paso 2.

73	[M+H]$^+$ 329.	Ejemplo 73, Paso 2.
74A	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.48-7.39 (1H, m), 7.39-7.27 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.51 (1H, d), 2.98 (2H, d), 2.60-2.36 (3H, m), 2.26-2.15 (1H, m), 1.88-1.75 (1H, m).	Ejemplo 73, Paso 3.
74B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.49-7.40 (1H, m), 7.40-7.28 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.56 (1H, d), 3.63-3.47 (1H, m), 3.26 (1H, dd), 2.58-2.43 (1H, m), 2.43-2.26 (2H, m), 1.73-1.49 (2H, m).	Ejemplo 73, Paso 3.
75	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.66-7.49 (1H, m), 7.47-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.77-4.63 (1H, m), 3.84-3.73 (1H, m), 3.73-3.60 (1H, m), 3.53 (1H, d), 3.48-3.39 (1H, m), 3.26-3.17 (1H, m), 3.17-2.93 (2H, m), 2.65-2.48 (1H, m), 2.44-2.28 (1H, m), 1.80-1.58 (2H, m), 1.58-1.41 (1H, m), 1.31 (3H, d). [M+H]+ 377	Ejemplo 75.
76	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.68-7.51 (1H, m), 7.45-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.77-4.65 (1H, m), 3.77 (1H, dd), 3.69-3.56 (1H, m), 3.56-3.47 (1H, m), 3.47-3.38 (1H, m), 3.17-2.92 (3H, m), 2.63-2.46 (1H, m), 2.46-2.29 (1H, m), 1.82-1.70 (1H, m), 1.70-1.42 (2H, m), 1.38 (3H, d). [M+H]+ 377	Como Ejemplo 75
77	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.60 (2H, d), 7.70-7.56 (2H, m), 7.38 (2H, t), 7.12 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.41 (1H, s), 2.08-1.95 (1H, m), 1.92-1.79 (1H, m), 0.82 (3H, t). [M+H-NH_3]+ 263	Preparado en una manera análoga al Intermedio clave 1, empezando con 6-cloro-2-fluoro-3-metil fenol.
78	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.58 (2H, s), 7.70-7.55 (2H, m), 7.38 (2H, dd), 7.12 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.41 (1H, s), 2.07-1.95 (1H, m), 1.92-1.79 (1H, m), 0.82 (3H, t). [M+H-NH_3]+ 263	Como Ejemplo 77 excepto usando (*R*)-*tert*-butilsulfinimida
79	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.47 (1H, dd), 7.40-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.69-3.60 (1H, m), 2.61 (2H, ddd), 2.27-2.19 (1H, m), 2.09-2.01 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 365	Ejemplo 79

80	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, d), 7.52-7.43 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.64 (1H, dd), 3.47-3.41 (1H, m), 2.68-2.53 (2H, m), 2.22-2.04 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 365	Ejemplo 79
81	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.54-7.43 (1H, m), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.64 (1H, d), 3.82-3.71 (1H, m), 3.61-3.52 (1H, m), 3.30-3.20 (1H, m), 2.28-2.16 (1H, m), 2.12-1.97 (1H, m), 1.32 (3H, dd), 0.89 (3H, t). [M+H]+ 338	Como Ejemplo 79 usando (S)-1-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi- fenil)-propilamina e Hidroxiacetona
82	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.44-7.36 (1H, m), 7.36-7.27 (2H, m), 7.15 (1H, dt), 7.11-7.03 (1H, m), 6.92 (2H, d), 4.28 (1H, t), 3.20-3.09 (2H, m), 2.77-2.60 (2H, m), 1.90-1.75 (2H, m), 1.75-1.59 (2H, m), 1.56-1.41 (1H, m), 1.36-1.19 (2H, m).	Como Ejemplo 72 usando (S)-(-)-2-metil-2-propano sulfinimida.
83	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.52-7.42 (1H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.70-3.59 (1H, m), 2.72-2.51 (2H, m), 2.29-2.18 (1H, m), 2.12-1.98 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t).[M+H]+ 365	Ejemplo 88, primero eluyendo el isómero
84	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.41-7.28 (3H, m), 7.22-7.12 (1H, m), 7.12-7.04 (1H, m), 6.91 (2H, d), 4.24 (1H, dd), 3.21-3.10 (2H, m), 2.88-2.77 (1H, m), 2.77-2.59 (2H, m), 2.25 (2H, d), 1.93-1.82 (1H, m), 1.82-1.59 (3H, m), 1.50-1.36 (1H, m), 1.36-1.21 (2H, m), 1.07 (3H, d).	Como Ejemplo 72 usando (S)-(-)-2-Metil-2-propano sulfinimida. Seguido el tratamiento con acetoacetamida Como se describe en el Ejemplo 5/6, Paso 1. Separación de diastereómeros por hplc preparativa
85	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.43-7.27 (3H, m), 7.15 (1H, dt), 7.08 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.20 (1H, t), 3.11 (2H, d), 2.99-2.88 (1H, m), 2.71-2.55 (2H, m), 2.32 (1H, dd), 2.24 (1H, dd), 1.83 (1H, d), 1.73 (2H, dd), 1.66-1.53 (1H, m), 1.51-1.38 (1H, m), 1.32-1.16 (2H, m), 1.05 (3H, d).	Como Ejemplo 72 usando (S)-(-)-2-metil-2-propano sulfinimida. Seguido por el tratamiento con acetoacetamida Como se describe en el Ejemplo 79
87A	$[M+H]^+$ 371.	Ejemplo 87, Paso1

87B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.65-7.53 (1H, m), 7.43-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.78 (1H, dd), 3.86-3.75 (2H, m), 3.46-3.37 (2H, m), 3.22-3.10 (1H, m), 3.08-2.98 (1H, m), 2.98-2.81 (2H, m), 2.27-2.08 (2H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.89-1.77 (1H, m), 1.61-1.41 (3H, m).	Ejemplo 87
88	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.44 (2H, m), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.54-3.39 (1H, m), 2.71-2.53 (2H, m), 2.27-2.01 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.91 (3H, t). $[M+H]^+$ 365..	Ejemplo 88, segundo eluyendo el isómero
89	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67-7.56 (1H, m), 7.44-7.31 (3H, m), 7.14 (1H, t), 6.98 (2H, d), 3.78 (1H, dd), 3.61 (1H, dd), 3.38 (2H, d), 3.31-3.16 (1H, m), 3.00-2.81 (2H, m), 2.30-2.09 (2H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.85-1.74 (1H, m), 1.61-1.38 (4H, m), 1.33 (3H, d)	Como Ejemplo 87, usando Hidroxiacetona en Paso 1. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.
90	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.53 (2H, s), 8.77 (1H, s), 8.66 (1H, s), 7.98 (1H, q), 7.53 (1H, t), 7.38 (2H, t), 7.14 (1H, t), 7.00 (2H, d), 4.73-4.63 (1H, m), 3.76-3.44 (5H, m), 3.18 (2H, dd), 3.05 (1H, s), 2.83-2.75 (1H, m), 2.75-2.63 (1H, m), 2.15-2.01 (2H, m), 1.76 (1H, d), 1.60 (1H, d), 1.44-1.26 (3H, m)	Como Ejemplo 89
91	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.50-7.43 (1H, m), 7.41-7.30 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.53 (1H, dd), 4.19 (2H, s), 3.45-3.37 (2H, m), 3.30-3.17 (2H, m), 2.75-2.66 (2H, m), 2.26-2.18 (1H, m), 2.12-2.00 (1H, m), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 374	Ejemplo 91
92	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54-7.42 (1H, m), 7.41-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.53 (1H, dd), 3.61 (2H, t), 3.32-3.12 (4H, m), 2.66 (2H, t), 2.30-2.16 (1H, m), 2.16-2.00 (1H, m), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 379	Ejemplo 92
93	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56-7.46 (1H, m), 7.42-7.28 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.74 (1H, dd), 3.40 (2H, d), 3.03-2.86 (2H, m), 2.15-1.98 (3H, m), 1.98-1.87 (1H, m), 1.63-1.43 (3H, m)	Como Ejemplo 72 usando (R)-(+)-2-Metil-2-propano sulfinimida.

94	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.80 (3H, br s), 8.16 (3H, br s), 7.72-7.61 (2H, m), 7.39 (2H, t), 7.15 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.55 (1H, dd), 2.89-2.76 (1H, m), 2.68-2.56 (1H, m), 2.42-2.30 (1H, m), 2.30-2.18 (1H, m).	Hecho usando los métodos descritos en el presente documento
95A	MS: $[M+H]^+$ 385	Ejemplo 95, Paso 1.
95B	NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.68-7.57 (1H, m), 7.44-7.32 (3H, m), 7.14 (1H, t), 6.98 (2H, d), 3.80 (1H, dd), 3.60 (1H, dd), 3.39-3.36 (1H, m), 3.29-3.21 (1H, m), 2.99-2.81 (2H, m), 2.24-2.07 (2H, m), 2.07-1.97 (1H, m), 1.86-1.76 (1H, m), 1.59-1.41 (3H, m), 1.34 (3H, d). [M+H]+ 391	Ejemplo 95
96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.85 (3H, br s), 7.94 (1H, q), 7.55 (1H, t), 7.38 (2H, t), 7.14 (1H, t), 7.00 (2H, d), 5.37 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.64-3.53 (2H, m), 3.22-3.17 (1H, m), 2.98 (1H, s), 2.83-2.72 (1H, m), 2.72-2.64 (1H, m), 1.99-1.89 (1H, m), 1.75 (1H, d), 1.59 (1H, d), 1.43-1.22 (4H, m), 1.18 (3H, d). [M+H]+ 3911H	Ejemplo 95
97	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 7.39-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.53 (1H, dd), 3.31-3.12 (2H, m), 2.66 (2H, t), 2.27-2.15 (1H, m), 2.13-1.98 (1H, m), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 351	Ejemplo 97
98	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.03-9.95 (1H, s), 9.60 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.58 (1H, d), 7.97-7.89 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.37 (2H, t), 7.18-7.09 (2H, m), 7.00 (2H, d), 4.67-4.58 (1H, m), 3.26-3.11 (2H, m), 2.82-2.65 (2H, m), 2.57 (2H, d), 2.46-2.35 (1H, m), 2.14-2.03 (2H, m), 1.78 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.35 (3H, m), 1.25 (3H, d).	Como Ejemplo 87, usando acetoacetamida en Paso 1. Separación de diastereómeros por hplc prep.
99	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (1H, s), 7.36 (3H, t), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.99-4.72 (1H, m), 3.54-3.19 (3H, m), 2.99-2.83 (2H, m), 2.64 (2H, d), 2.18 (2H, d), 2.07-1.97 (1H, m), 1.86-1.76 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.40 (3H, d)	Como Ejemplo 98
100	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.51-7.43 (1H, m), 7.40-7.30 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.53 (1H, dd), 3.84-3.73 (2H, m), 3.17-3.09 (1H, m), 3.07-2.95 (1H, m), 2.30-2.17 (1H, m), 2.13-1.98 (1H, m), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 308	Ejemplo 100
101	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.50 (1H, m), 7.37 (3H, t), 7.14 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.82-4.72 (1H, m), 3.86-3.76 (2H, m), 3.45-3.28 (2H, m), 3.21-3.10 (1H, m), 3.07-2.98 (1H, m), 2.98-2.82 (2H, m), 2.27-2.11 (2H, m), 2.04-1.95 (1H, m), 1.89-1.78 (1H, m), 1.61-1.45 (3H, m).	Como Ejemplo 87, usando (tert-butildimetilsiloxi)-acetaldehído en Paso 1, Seguido por desprotección TBAF como en el Ejemplo 56.
102	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.49-7.41 (1H, m), 7.41-7.29 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 6.00-5.85 (1H, m), 5.52 (1H, s), 5.48 (1H, d), 4.49 (1H, dd), 3.72-3.54 (2H, m), 2.28-2.15 (1H, m), 2.11-1.96 (1H, m), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 304	Ejemplo 102
103	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52-7.44 (1H, m), 7.40-7.32 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.54 (1H, dd), 3.30-3.20 (1H, m), 3.14-3.04 (1H, m), 2.89-2.72 (2H, m), 2.32-2.16 (1H, m), 2.16-2.00 (1H, m), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 324	Ejemplo 103
104	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56-7.43 (1H, m), 7.43-7.28 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.71 (1H, dd), 3.56-3.44 (1H, m), 2.80-2.67 (1H, m), 2.44-2.28 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.13-1.99 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52-1.11 (4H, m), 0.90 (3H, t).	Ejemplo 104
105A	MS: $[M+H-NH3]^+$ = 318	Ejemplo 105, Paso 3.
105B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.45-7.37 (1H, m), 7.33 (3H, t), 7.07 (1H, t), 6.87 (2H, d), 4.70 (1H, dd), 3.38 (2H, t), 3.02-2.82 (2H, m), 2.66 (2H, q), 2.15-1.93 (4H, m), 1.89 (1H, d), 1.60-1.40 (3H, m), 1.18 (3H, t). [Adduct] + 385	Ejemplo 105
106	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.06 (1H, d), 7.86-7.73 (2H, m), 7.60 (1H, dd), 7.50 (1H, t), 4.53 (1H, dd), 2.25 (3H, s), 2.17-2.02 (3H, m), 0.98 (3H, t)	Ejemplo 106
107	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52 (2H, d), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.42 (2H, s), 3.82-3.67 (1H, m), 3.59-3.45 (2H, m), 3.09 (2H, t), 2.74 (2H, d), 1.47 (3H, d).	Ejemplo 107

108A	MS: $[M-H]^-$ 418	Ejemplo 108
108B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.53 (4H, br s), 7.73-7.62 (1H, m), 7.46 (1H, t), 7.32 (1H, t), 7.02-6.93 (1H, m), 6.90 (1H, d), 6.71-6.62 (1H, m), 5.76 (1H, s), 4.48 (1H, t), 3.26-3.14 (2H, m), 3.01 (3H, s), 2.85-2.66 (2H, m), 1.95-1.70 (4H, m), 1.58-1.42 (1H, m), 1.42-1.24 (2H, m). [M+H]+ 426	Ejemplo 108
109	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53-7.41 (1H, m), 7.41-7.30 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.53 (1H, dd), 3.22-3.08 (1H, m), 3.07-2.93 (1H, m), 2.61 (2H, t), 2.29-2.14 (1H, m), 2.14-1.94 (3H, m), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 331	Como Ejemplo 45, Paso 1 usando Intermedio clave 1 y 4-bromobutironitrilo.
110	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.12 (2H, s), 7.34 (3H, t), 7.17 (1H, t), 7.10 (1H, t), 6.99 (2H, d), 6.93 (2H, d), 4.65 (2H, s). MS: [M+H]+ 313	Ejemplo 110
111	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.64 (3H, s), 7.69-7.59 (2H, m), 7.30 (1H, t), 7.05 (1H, d), 6.88 (1H, s), 6.75 (1H, dd), 5.25 (1H, t), 4.47 (2H, d), 4.40 (1H, t), 2.08-1.95 (1H, m), 1.91-1.77 (1H, m), 0.81 (3H, t). [M+H]+ 310	Ejemplo 111
112	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.68 (3H, s), 7.68-7.58 (2H, m), 7.26 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.77 (1H, d), 4.39 (1H, s), 2.28 (3H, s), 2.08-1.96 (1H, m), 1.95-1.80 (1H, m), 0.81 (4H, t). [M+H]+ 309	Ejemplo 112
113	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.08 (2H, d), 7.39-7.25 (3H, m), 7.22-7.13 (1H, m), 7.10 (1H, t), 6.95-6.82 (4H, m), 2.12-1.94 (2H, m), 1.05 (3H, t). [M+H]+ 341	Ejemplo 113
114	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.74 (3H, s), 7.92-7.76 (2H, m), 7.76-7.54 (3H, m), 6.99 (1H, d), 4.44-4.33 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.93-1.81 (1H, m), 0.82 (3H, t).	Como Ejemplo 112 usando 5-cloro-2-nitropiridina y el enantiómero de Intermedio clave 3 en Paso 1.
115	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.63 (3H, s), 7.69-7.57 (2H, m), 7.31 (1H, t), 7.05 (1H, d), 6.88 (1H, s), 6.75 (1H, dd), 5.25 (1H, t), 4.47 (2H, d), 4.44-4.34 (1H, m), 2.09-1.95 (1H, m), 1.92-1.78 (1H, m), 0.81 (3H, t).	Como en el Ejemplo 111 usando Intermedio clave 3.

116	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.70 (1H, s), 9.31 (1H, s), 7.82-7.73 (1H, m), 7.73-7.64 (2H, m), 7.36-7.25 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.05 (1H, d), 6.86 (1H, s), 6.76 (1H, d), 5.22 (1H, s), 4.58-4.50 (1H, m), 4.46 (2H, s), 3.28-3.19 (1H, m), 2.70-2.57 (1H, m), 2.48-2.39 (1H, m), 2.24-2.12 (1H, m), 2.05-1.93 (1H, m), 1.20 (3H, d), 0.75 (3H, t).	Como en el Ejemplo 111 usando Intermedio Clave 3, Seguido por la aminación reductiva con acetoacetamida como Ejemplo 79. Separación de diastereómeros por hplc. preparativa
117	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.74 (1H, s), 9.46 (1H, s), 7.87-7.76 (1H, m), 7.74-7.64 (2H, m), 7.36-7.24 (1H, m), 7.17 (1H, d), 7.10-7.00 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.76 (1H, dd), 5.22 (1H, s), 4.59-4.49 (1H, m), 4.47 (2H, s), 2.55 (1H, dd), 2.44-2.32 (1H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 2.03-1.91 (1H, m), 1.25 (3H, d), 0.76 (3H, t).	Como Ejemplo 116.
118	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53 (1H, dd), 7.46-7.29 (3H, m), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.58 (1H, t), 2.07-1.93 (2H, m), 1.44-1.22 (2H, m), 0.99 (3H, t). [M+H]+ 294	Como Intermedio Clave 1 usando 6-cloro-2-fluoro-3-metilfenol en Paso 1 y n-propil magnesio bromuro en Paso 5.
119	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53 (1H, dd), 7.46-7.29 (3H, m), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.58 (1H, dd), 2.05-1.94 (2H, m), 1.43-1.25 (2H, m), 0.99 (3H, t). [M+H]+ 294	Como Ejemplo 118
120	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.42-7.26 (3H, m), 7.20-7.02 (2H, m), 6.91 (2H, d), 4.13-3.96 (1H, m), 3.03-2.89 (1H, m), 2.35 (1H, dd), 2.24 (1H, dd), 1.94-1.78 (1H, m), 1.78-1.58 (1H, m), 1.07 (3H, d), 0.86 (3H, t). [M+H]+ 349	Como Ejemplo 79 usando el enantiómero de Intermedio Clave 1. Separación de diastereómeros por hplc. preparativa
121	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.39-7.27 (3H, m), 7.20-7.02 (2H, m), 6.90 (2H, d), 4.05 (1H, dd), 3.06-2.70 (1H, m), 2.35 (1H, dd), 2.32-2.19 (2H, m), 1.94-1.80 (1H, m), 1.75-1.60 (1H, m), 1.14-1.02 (3H, m), 0.85 (3H, t)	Como Ejemplo 79 usando el enantiómero de Intermedio Clave 1. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.

	[M+H]+ 349	
122	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52-7.41 (1H, m), 7.41-7.29 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.52 (1H, dd), 3.28-3.12 (2H, m), 2.67 (2H, t), 2.28-2.16 (1H, m), 2.15-2.02 (1H, m), 0.93 (3H, t).	Como Ejemplo 53 usando el enantiómero de Intermedio Clave 1 y 3-bromopropionamida
123	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.93 (1H, dd), 7.68-7.54 (3H, m), 7.11 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 3.70-3.59 (1H, m), 2.66 (2H, d), 2.32-2.20 (1H, m), 2.14-1.97 (1H, m), 1.41 (3H, d), 0.93 (3H, t).	Como Ejemplo 112 usando 5-cloro-2-nitropiridina en Paso 1, Seguido por la aminación reductiva con acetoacetamida como Ejemplo 5/6, Paso 1. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.
124	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.93 (1H, dd), 7.69-7.52 (3H, m), 7.11 (1H, d), 4.65 (1H, dd), 3.52-3.41 (1H, m), 2.71-2.59 (2H, m), 2.28-2.06 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.92 (3H, t).	Como Ejemplo 112 usando 5-cloro-2-nitropiridina en Paso 1, Seguido por la aminación reductiva con acetoacetamida como Ejemplo 79. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.
125	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.53-7.44 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.76-4.65 (1H, m), 3.69-3.58 (1H, m), 2.68-2.53 (2H, m), 2.15-2.05 (2H, m), 1.37 (3H, d), 1.28-1.20 (2H, m), 0.98 (3H, t). [M+H]+ 379	Como Ejemplo 79 usando Ejemplo 118. Separación de diastereómeros por hplc preparativa
126	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, d), 7.52-7.43 (1H, m), 7.35 (2H, dd), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.69 (1H, s), 3.69-3.56 (1H, m), 2.64 (1H, d), 2.55 (1H, dd), 2.18-1.97 (2H, m), 1.41-1.21 (5H, m), 0.98 (3H, t).M M+H]+ 379	Como Ejemplo 125
127	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.65-7.51 (2H, m), 7.36 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 4.67 (1H, dd), 3.51-3.41 (1H, m), 2.65 (2H, dd), 2.40 (3H, s), 2.28-2.16 (1H, m), 2.15-2.05 (1H, m), 1.39	Como Ejemplo 112, Seguido por la aminación reductiva con acetoacetamida

	(3H, d), 0.92 (3H, t).	como Ejemplo 79. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.
128	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.49 (2H, m), 7.31 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 4.67 (1H, dd), 3.71-3.60 (1H, m), 2.72-2.55 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.32-2.19 (1H, m), 2.13-2.01 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.92 (3H, t).	Como Ejemplo 127
129	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.60 (1H, s), 7.47-7.25 (4H, m), 7.07 (1H, t), 6.84 (2H, d), 6.76 (1H, s), 3.75 (1H, s), 3.61 (1H, d), 1.85-1.71 (1H, m), 1.71-1.55 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.88-0.71 (3H, m). [M+H]+ 374	Como Ejemplo 79 usando Ejemplo 78 y 4-acetilimidazol. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.
130	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55 (1H, s), 7.41-7.27 (4H, m), 7.07 (1H, t), 6.90-6.77 (3H, m), 4.00 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 1.96-1.87 (1H, m), 1.72-1.62 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.81 (3H, t). [M+H]+ 374	Como Ejemplo 129
131A	(400 MHz, Me-d_3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.53-7.43 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.70-3.58 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.68-2.47 (2H, m), 2.30-2.17 (1H, m), 2.13-1.99 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 366	Ejemplo 131
131B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.53-7.44 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.47-3.39 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.64-2.50 (2H, m), 2.26-2.04 (2H, m), 1.36 (3H, d), 0.92 (3H, t). MS: $[M+H]^+$ 366	Ejemplo 131
132A	$[M+H]^+$ 322	Ejemplo 132, Paso 3.
132B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.65 (2H, s), 7.70-7.57 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.07 (1H, dd), 6.92 (1H, s), 6.71 (1H, d), 5.21 (1H, d), 4.74-4.64 (1H, m), 4.40 (1H, dd), 2.09-1.96 (1H, m), 1.91-1.77	Ejemplo 132

	(1H, m), 1.29 (3H, d), 0.80 (3H, t). [M+H]+ 322	
133	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.51-7.39 (2H, m), 7.29 (1H, d), 7.07 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 4.51 (1H, dd), 3.58 (2H, t), 3.45 (2H, t), 2.17-1.96 (4H, m), 1.96-1.85 (2H, m), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 377	Ejemplo 133
134A	MS: $[M+H]^+$ 361.	Ejemplo 134, Paso 1
134B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.54-7.44 (1H, m), 7.34 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.68 (1H, dd), 3.29-3.19 (1H, m), 2.74 (1H, dd), 2.53 (1H, dd), 2.26-2.16 (1H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 2.02-1.89 (1H, m), 1.71-1.58 (1H, m), 0.96 (3H, t), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 379	Ejemplo 134
135	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.80-4.62 (1H, m), 3.49-3.37 (1H, m), 2.77 (1H, dd), 2.54 (1H, dd), 2.30-2.17 (1H, m), 2.13-1.99 (1H, m), 1.90-1.77 (1H, m), 1.73-1.60 (1H, m), 0.99 (3H, t), 0.93 (3H, t) [M+H]+ 379	Ejemplo 134
136	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.38-7.26 (3H, m), 7.17-7.02 (3H, m), 6.86 (2H, d), 6.69 (1H, d), 6.43 (1H, d), 4.67 (1H, t), 4.62-4.51 (4H, m), 2.05-2.00 (1H, m), 1.94-1.84 (1H, m), 1.04 (3H, t). [M+H]+ 381	Ejemplo 136
137	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 5.88-5.75 (3H, m), 5.64-5.48 (3H, m), 5.36 (2H, d), 5.10 (1H, d), 4.90 (1H, d), 3.16 (1H, t), 2.88-2.67 (2H, m), 2.04-1.91 (2H, m), 1.57 (2H, t), 0.63-0.48 (1H, m), 0.47-0.34 (1H, m), -0.46 (3H, t).[M+H]+ 395	Como Ejemplo 136 usando 2-Boc 8-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en Paso 1.
138	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.60 (2H, br s), 7.70-7.58 (2H, m), 7.45 (2H, t), 7.39-7.25 (4H, m), 7.25-7.18 (2H, m), 7.16 (1H, d), 7.05-6.97 (1H, m), 6.90 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.23 (1H, s), 2.80 (3H, s), 2.04-1.95 (1H, m), 1.88-1.79 (1H, m), 0.79 (3H, s). [M+H]+ 507	Ejemplo 138
139	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54 (1H, d), 7.42 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.12 (1H, d), 6.92 (1H, s), 6.75 (1H, d), 5.73-5.62 (1H, m), 4.50 (1H, dd), 3.12 (2H, d), 2.16-1.95 (2H, m), 1.49 (3H, d), 1.23-1.05 (3H, m), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 395	Ejemplo 139.
140	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59-7.49 (1H, m), 7.42 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.11 (1H, d), 6.92 (1H, s), 6.75 (1H, d), 5.73-5.62 (1H, m), 4.51 (1H, dd), 3.21-3.05 (2H, m), 2.16-1.95 (2H, m), 1.49 (3H, d), 1.11 (3H, t), 0.97 (3H, t).	Como Ejemplo 139.
141	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.15 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.51-7.41 (2H, m), 7.22 (1H, d), 7.03 (2H, s), 4.66 (1H, s), 4.57-4.42 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 2.06-1.96 (1H, m), 0.96 (3H, t). [M+H]+ 417	Ejemplo 141
142	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.70 (1H, dd), 3.45-3.36 (1H, m), 2.75 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 2.31-2.17 (1H, m), 2.17-2.00 (2H, m), 1.09-0.84 (9H, m).	Como Ejemplo 134 usando 4-metil-3-oxopentanenitrilo.
143	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.45 (2H, m), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.70 (1H, dd), 3.41-3.27 (1H, m), 2.65 (1H, dd), 2.46 (1H, dd), 2.35-2.19 (2H, m), 2.19-2.04 (1H, m), 1.03 (3H, d), 0.97 (3H, d), 0.91 (3H, t).	Como Ejemplo 142
144	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.97 (2H, d), 7.40-7.30 (2H, m), 7.30-7.14 (1H, m), 7.14-7.04 (2H, m), 6.88 (2H, d), 6.51 (2H, d), 4.65 (1H, t), 2.04-1.71 (2H, m), 1.03 (3H, t). [M+H]+ 341	Ejemplo 144
145A	400 MHz, Me-d_3-OD): 7.70 (2H, s), 7.60 (1H, dd), 7.44 (1H, dd), 7.41-7.32 (2H, m), 7.13 (1H, t), 6.92 (2H, d), 4.40 (1H, q), 4.24 (1H, dd), 2.16-2.05 (1H, m), 2.05-1.93 (1H, m), 1.70 (3H, d), 0.81 (3H, t). MS: $[M+H]^+$ 374.	Ejemplo 145
145B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.81 (2H, s), 7.56 (1H, dd), 7.42 (1H, t), 7.38-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.88 (2H, d), 4.55 (1H, q), 4.40 (1H, dd), 2.33-2.19 (1H, m), 2.11-2.04 (1H, m), 1.70 (3H, d), 0.85 (3H, t). [M+H]+ 374	Ejemplo 145
146	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.53 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.72-3.55 (3H, m), 3.37-3.34 (2H, m), 2.65 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 2.31-2.16 (1H,	Como Ejemplo 28 usando etanolamina en

	m), 2.13-1.98 (1H, m), 1.36 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 409	Paso 2.
147	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, d), 7.53-7.43 (1H, m), 7.34 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.69-3.54 (2H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 3.35-3.29 (2H, m), 2.68-2.52 (2H, m), 2.26-2.01 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 409	Como Ejemplo 146
148	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.70 (1H, s), 7.52 (2H, s), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.88 (2H, d), 4.56 (1H, q), 4.45 (1H, dd), 2.25 (4H, s), 2.12-1.96 (1H, m), 1.73 (3H, d), 0.87 (3H, t). [M+H]+ 388	Como Ejemplo 79 usando Ejemplo 78 y 4-acetil-5-metilimidazol.
149	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.66 (3H, s), 7.71-7.60 (2H, m), 7.42 (1H, q), 6.98 (1H, dt), 6.83 (1H, dt), 6.76 (1H, dd), 4.46-4.35 (1H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 0.82 (3H, t)	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 3-fluorofenil ácido borónico Seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
150	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.53 (3H, s), 7.70-7.55 (2H, m), 7.21 (2H, t), 7.02-6.90 (2H, m), 4.40 (1H, dd), 2.06-1.94 (1H, m), 1.91-1.78 (1H, m), 0.81 (3H, t).	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 4-fluorofenil ácido borónico Seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6
151	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.92 (1H, s), 8.58 (3H, s), 7.71-7.56 (2H, m), 7.31 (1H, t), 6.96 (1H, d), 6.83 (1H, s), 6.59 (1H, d), 4.41 (1H, s), 3.00 (3H, s), 2.06-1.93 (1H, m), 1.91-1.78 (1H, m), 0.81 (3H, t).	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y (3-metilsulfonil-aminofenil) ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6
152	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (3H, s), 8.02 (1H, d), 7.77-7.60 (4H, m), 7.52-7.43 (1H, m), 4.47-4.37 (1H, m), 2.07-1.94 (1H, m), 1.93-1.79 (1H, m), 0.89-0.75 (3H, m).	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 3-nitrofenil ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6

153	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.67 (3H, s), 8.11 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.68 (2H, s), 4.43 (1H, s), 2.02 (1H, dd), 1.94-1.75 (1H, m), 0.80 (3H, d). [M+H]+ 316/318	Como Ejemplo 112 usando 3,6-dicloropirazina en Paso 1 Seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
154	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (2H, s), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.68 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 2.85 (1H, dd), 2.75 (1H, dd), 2.31-2.05 (2H, m), 1.41 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 380	Como Ejemplo 28 usando hidrazina dihidrocloruro en Paso 2.
155	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, d), 7.54-7.43 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.70 (3H, s), 3.57-3.44 (1H, m), 2.81-2.42 (2H, m), 2.27-2.03 (2H, m), 1.43-1.34 (3H, m), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 381	Como Ejemplo 28 usando O-metilhidroxilamina hidrocloruro en Paso 2.
156	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.71 (3H, d), 7.85 (1H, s), 7.72-7.64 (1H, m), 7.64-7.54 (2H, m), 7.23 (1H, d), 4.39 (1H, s), 2.08-1.96 (1H, m), 1.89-1.75 (1H, m), 0.80 (3H, t). [M+H]+ 296	Ejemplo 156
157	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54 (2H, d), 7.46-7.29 (4H, m), 7.13 (2H, d), 6.96 (2H, s), 6.84 (2H, d), 4.85 (55H, s), 4.51 (2H, t), 4.23 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.32 (84H, d), 2.87 (5H, s), 2.13-1.97 (4H, m), 1.03-0.91 (6H, m).[M+H]+ 387	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y (3-metilsulfonil-aminometil)benceno- ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6
158	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.76 (2H, d), 7.63-7.52 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.07 (2H, d), 4.85 (28H, s), 4.58-4.47 (1H, m), 3.40-3.22 (27H, m), 2.16-1.96 (2H, m), 0.98 (3H, t).[M+H]+ 305	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 4-cianofenil- ácido borónico Seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6
159	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, d), 7.52-7.39 (1H, m), 7.34 (2H, t), 7.10 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.70-4.59 (1H, m), 3.96 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.55-3.43 (1H, m), 2.66 (2H, d), 2.25-2.02 (2H, m),	Como Ejemplo 28

	1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 437	
160	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.68 (1H, dd), 3.78-3.62 (4H, m), 3.21 (3H, s), 2.97-2.79 (2H, m), 2.33-2.19 (1H, m), 2.14-1.99 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 409	Como Ejemplo 28, usando N,O dimetilhidroxilamina hidrocloruro en Paso 2.
161	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.34 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.92 (2H, d), 4.67 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 3.54-3.45 (1H, m), 3.20 (3H, s), 2.94 (1H, d), 2.84 (1H, dd), 2.26-2.05 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 409	Como Ejemplo 160
162	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.61 (2H, s), 7.75-7.57 (3H, m), 7.52 (1H, d), 7.31-7.16 (2H, m), 4.42 (1H, s), 2.08-1.95 (1H, m), 1.93-1.79 (1H, m), 0.88-0.72 (3H, m).[M+H]+ 348	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 3-trifluorometilfenil ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6
163	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.42-7.30 (4H, m), 7.08 (1H, t), 6.85 (2H, d), 6.67 (1H, s), 6.46 (1H, s), 6.04 (1H, s), 3.84 (1H, d), 3.51 (1H, d), 1.85-1.72 (1H, m), 1.68-1.55 (1H, m), 1.33 (3H, d), 0.74 (3H, t). [M+H]+ 373	Ejemplo 163
164	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.33 (4H, dd), 7.12-7.02 (1H, m), 6.84 (2H, d), 6.63 (2H, d), 6.02 (1H, s), 4.05-3.96 (1H, m), 3.68 (1H, d), 1.95 (1H, t), 1.74-1.62 (1H, m), 1.33 (3H, d), 0.85-0.70 (3H, m). [M+H]+ 373	Como Ejemplo 163
165	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.60-7.53 (1H, m), 7.53-7.44 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 3.55-3.45 (1H, m), 2.81-2.74 (2H, m), 2.30-2.18 (1H, m), 2.10-1.97 (1H, m), 1.20 (1H, dt), 1.13-1.01 (1H, m), 0.92 (3H, t), 0.87-0.75 (1H, m), 0.75-0.63 (1H, m), 0.41-0.25 (2H, m).	Como Ejemplo 134 usando 3-ciclopropil-3-propionitrilo.

166	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.79 (1H, t), 7.59 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.01-6.90 (2H, m), 4.51 (1H, t), 2.14-1.97 (2H, m), 0.98 (3H, t). [M+H]+ 323	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 4-ciano-3-fluorofenil- ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6
167	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.33 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.56 (1H, dd), 7.07-6.96 (2H, m), 4.55 (1H, dd), 2.20-1.96 (2H, m), 0.98 (3H, t).[M+H]+ 315	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 2-cloropiridina-4-ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
168	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.70 (1H, s), 7.67 (2H, s), 7.56 (1H, s), 7.53-7.43 (1H, m), 4.64-4.51 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.23-1.95 (2H, m), 1.00 (3H, t).	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 2-metilpiridina-4-ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
169	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.85-7.59 (4H, m), 5.52 (1H, s), 4.58 (1H, dd), 2.20-1.99 (2H, m), 1.00 (3H, t).	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y piridina-4- ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
170	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (2H, s), 7.77-7.60 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.30 (1H, d), 4.43 (1H, t), 3.26 (3H, s), 2.12-1.93 (1H, m), 1.90-1.79 (1H, m), 0.82 (3H, t).[M+H]+ 358	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 3-metanesulfonil-fenil ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
171	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53 (1H, dd), 7.44-7.35 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.23 (1H, t), 6.87 (1H, d), 6.58 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 3.88 (2H, q), 2.14-1.97 (2H, m), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 420	Ejemplo 171
172	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67-7.54 (2H, m), 7.53-7.32 (3H, m), 7.17 (1H, dd), 4.52 (1H, dd),	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 3-aminocarbonil-

	2.15-1.97 (2H, m), 0.98 (3H, t).M M+H]+ 323	fenil ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
173	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.62-8.49 (2H, m), 8.38 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.30 (1H, t), 7.00 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.70 (1H, d), 4.41 (1H, s), 4.23 (2H, d), 2.04-1.96 (1H, m), 1.86 (4H, s), 0.82 (3H, t).[M+H]+ 351	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y (3-acetamidometil-fenil)- ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
174	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.54 (2H, d), 7.95 (2H, d), 7.71 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.17 (2H, d), 4.43 (1H, t), 3.22 (3H, s), 2.05-1.96 (1H, m), 1.91-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).[M+H]+ 358	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 4-metanesulfonil-fenil ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
175	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.60-8.46 (2H, m), 7.78 (2H, d), 7.74-7.59 (2H, m), 7.13 (2H, d), 4.43 (1H, s), 2.04-1.95 (1H, m), 1.92-1.81 (1H, m), 0.82 (3H, t).[M+H]+ 348	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 4-trifluorometil-fenil ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
176	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.65 (2H, s), 7.71-7.59 (2H, m), 7.48-7.39 (2H, m), 7.01-6.91 (2H, m), 4.40 (1H, s), 2.08-1.96 (1H, m), 1.92-1.79 (1H, m), 0.81 (3H, t).[M+H]+ 314	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 4-clorofenil ácido borónico Seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
177	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.54-7.47 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.67 (1H, dd), 4.01-3.83 (2H, m), 3.75-3.60 (1H, m), 2.78-2.67 (1H, m), 2.67-2.58 (1H, m), 2.32-2.17 (1H, m), 2.12-1.96 (1H, m), 1.41-1.36 (3H, m), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 422	Como Ejemplo 28, usando glicinamida hidrocloruro en Paso 2.
178	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90	Como Ejemplo 177

	(2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.89 (2H, dd), 3.53-3.41 (1H, m), 2.75-2.58 (2H, m), 2.26-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 422	
179	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55 (1H, dd), 7.42 (1H, t), 7.36 (2H, d), 6.93 (2H, d), 4.51 (1H, dd), 3.88 (2H, s), 2.18-1.91 (2H, m), 0.97 (3H, t).[M+H]+ 319	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y (4-cianometilfenil) ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
180	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.09 (1H, d), 7.41 (2H, d), 7.31-7.21 (2H, m), 4.10 (1H, t), 2.51 (3H, s), 1.86-1.68 (2H, m), 0.89 (3H, t).[M+H]+ 295	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 6-metilpiridina-3-ácido borónico Seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
181	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.06-7.98 (2H, m), 7.42 (2H, d), 7.11-7.02 (2H, m), 4.15-4.06 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.61 (1H, s), 1.90-1.68 (2H, m), 0.91 (3H, t).[M+H]+ 362	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenil ácido boronic Seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
182	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.37-7.27 (2H, m), 6.77 (4H, d), 4.07 (1H, t), 2.87 (6H, s), 1.85-1.67 (2H, m), 0.88 (3H, t).	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 4-(dimetilamino)-fenil ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
183	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.63 (2H, s), 7.69-7.56 (2H, m), 7.30 (2H, d), 6.86 (2H, d), 5.15 (1H, t), 4.45 (2H, d), 4.40 (1H, dd), 2.08-1.95 (1H, m), 1.92-1.78 (1H, m), 0.81 (3H, t).	Como Ejemplo 111 empezando de Intermedio clave 3, usando (4-hidroximetilfenil) ácido borónico en Paso1

184	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.44 (1H, dd), 7.38 (1H, dd), 7.34-7.23 (2H, m), 6.91-6.81 (2H, m), 4.33 (1H, q), 4.26 (1H, t), 3.21 (3H, s), 1.94-1.78 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 338	Ejemplo 184
185	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.82-7.72 (2H, m), 7.63 (1H, dd), 7.54 (1H, dd), 7.14-7.05 (2H, m), 4.68 (1H, dd), 3.71-3.59 (1H, m), 2.72-2.51 (2H, m), 2.31-2.18 (1H, m), 2.13-1.99 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.94 (3H, t).[M+H]+ 390	Como Ejemplo 79 usando Ejemplo 158. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.
186	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.81-7.72 (2H, m), 7.66-7.50 (2H, m), 7.15-7.06 (2H, m), 4.67 (1H, dd), 3.49-3.41 (1H, m), 2.70-2.52 (2H, m), 2.29-2.02 (2H, m), 1.43-1.34 (3H, m), 0.99-0.87 (3H, m). [M+H]+ 390	Como Ejemplo 185
187	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52 (1H, dd), 7.43-7.33 (1H, m), 7.21-7.17 (1H, m), 7.17-7.12 (1H, m), 6.84-6.75 (2H, m), 4.50 (1H, dd), 3.54-3.47 (1H, m), 2.63 (2H, q), 2.14-1.95 (2H, m), 1.28-1.15 (3H, m), 0.97 (3H, t).[M+H]+ 308	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 4-etilfenil ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6
188	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.45 (1H, dd), 7.39 (1H, t), 7.33 (2H, d), 6.84 (2H, d), 4.82 (1H, q), 4.32 (1H, s), 2.04-1.79 (2H, m), 1.43 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 324	Ejemplo 184
189	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.85 (2H, d), 7.58 (1H, d), 7.52-7.42 (1H, m), 7.09 (2H, d), 4.85 (27H, s), 4.53 (1H, t), 3.33 (41H, s), 2.55 (4H, s), 2.16-1.96 (3H, m), 1.45-1.28 (1H, m), 1.27-1.13 (2H, m), 1.03-0.90 (4H, m).[M+H]+ 373	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 4-metilamino-sulfonil-fenil ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6
190	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.61 (3H, s), 7.70-7.56 (2H, m), 7.39 (1H, t), 7.23 (1H, t), 7.10-7.00 (1H, m), 6.91-6.81 (1H, m), 5.03 (2H, s), 4.40 (1H, dd), 2.92-2.79 (2H, m), 2.07-1.95 (1H, m), 1.91-1.78 (1H, m), 0.94-0.85 (1H, m), 0.82 (3H, t), 0.44-0.38 (1H, m), 0.37 (1H, d), 0.19-0.07 (2H, m). [M+H]+ 425	Ejemplo 190

191	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, d), 7.51-7.32 (4H, m), 7.08 (1H, dd), 4.09 (1H, t), 3.61 (2H, t), 2.79 (2H, t), 1.89-1.66 (2H, m), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 376	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 3-(2-cianoetil-aminocarbonil)-benceno- ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
192	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.61 (2H, s), 7.70-7.57 (2H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 6.98-6.88 (2H, m), 4.40 (1H, dd), 2.08-1.95 (1H, m), 1.92-1.78 (1H, m), 1.76-1.67 (2H, m), 1.51-1.41 (2H, m), 0.81 (3H, t).	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 1-(4-borono-fenil)-ciclo-propano carbo-nitrilo seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
193	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.50 (1H, dd), 7.36 (1H, dd), 6.82 (1H, s), 6.69-6.56 (2H, m), 4.60-4.44 (3H, m), 3.18 (2H, t), 2.14-1.94 (2H, m), 0.96 (3H, t).[M+H]+ 322	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
194	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.62 (3H, s), 7.69-7.56 (2H, m), 7.33-7.23 (2H, m), 6.80 (2H, d), 4.65 (1H, t), 4.39 (1H, dd), 3.48 (2H, d), 2.08-1.95 (1H, m), 1.92-1.79 (1H, m), 0.93-0.75 (6H, m), 0.75-0.63 (2H, m).	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 4-(1-(hidroxi-metil)ciclo-propil)-fenil ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
195	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (2H, d), 7.52-7.44 (1H, m), 6.86 (1H, d), 6.43 (1H, dd), 4.53 (1H, dd), 3.95 (3H, s), 2.20-1.97 (2H, m), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 335	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 4-ciano-3-metoxifenil ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
196	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.94-9.88 (1H, m), 9.55-9.34 (1H, m), 9.34-9.13 (1H, m), 7.76-7.64 (3H, m), 7.35-7.26 (1H, m), 7.22-7.15 (1H, m), 6.95 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.62 (1H, dd), 4.59-4.50 (1H, m), 3.29-3.20 (1H, m), 3.03-2.95 (3H, m), 2.63-2.53 (1H, m), 2.44 (1H, dd), 2.20-2.10 (1H, m),	Como Ejemplo 88, usando Ejemplo 151.

	2.02-1.92 (1H, m), 1.30-1.16 (3H, m), 0.76 (3H, t). [M+H]+ 458/460	
197	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.57 (3H, s), 8.34-8.25 (2H, m), 7.77-7.62 (2H, m), 7.22-7.13 (2H, m), 4.43 (1H, t), 2.07-1.95 (1H, m), 1.93-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 4-nitrofenil ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
198	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53 (1H, dd), 7.45-7.36 (1H, m), 7.28 (2H, d), 6.90-6.81 (2H, m), 4.50 (1H, dd), 4.33 (2H, s), 2.15-1.95 (5H, m), 0.96 (3H, t). [M+H]+ 351	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y (4-acetamidometil-fenil)- ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
199	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.59 (3H, s), 7.73-7.55 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.37-7.27 (1H, m), 4.41 (1H, dd), 2.09-1.93 (1H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 0.83 (3H, t).	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 3-cianofenil- ácido borónico Seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
200	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.55 (3H, m), 7.46 (1H, t), 7.29 (1H, s), 7.26-7.19 (1H, m), 4.55-4.48 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.13-1.97 (2H, m), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 373	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 3-metilamino-sulfonil-fenil ácido borónico Seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
201	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.52 (1H, s), 9.26-9.16 (1H, m), 8.33-8.24 (2H, m), 7.84-7.73 (2H, m), 7.73-7.64 (1H, m), 7.27-7.16 (3H, m), 4.56 (1H, s), 3.28 (1H, s), 2.65-2.55 (1H, m), 2.49-2.39 (1H, m), 2.21-2.10 (1H, m), 2.00 (1H, q), 1.23 (3H, d), 0.78 (3H, t).	Como Ejemplo 88, usando Ejemplo 197
202	[M+H]+ 410/412	Como Ejemplo 201
203	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.84-8.66 (3H, m), 8.42 (1H, s), 7.78-7.70 (2H, m), 7.70-7.65 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.04 (2H, d), 4.40 (1H, s), 2.11-1.98 (1H, m), 1.94-1.80 (1H, m), 0.82 (3H, t).	Ejemplo 203

	[M+H]+ 347	
204	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11.14 (1H, br s), 8.68 (3H, s), 8.11 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.72-7.63 (2H, m), 7.60 (1H, d), 6.96 (2H, dd), 4.46-4.35 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.93-1.81 (1H, m), 0.82 (3H, t). [M+H]+ 323	Ejemplo 204
205	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 4.08-3.94 (1H, m), 3.70-3.57 (1H, m), 3.52 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 2.69-2.49 (2H, m), 2.31-2.17 (1H, m), 2.12-1.98 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.22-1.11 (3H, m), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 423	Como Ejemplo 28 usando (S)-2-amino-propan-1-ol en Paso 2.
206	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 4.03-3.92 (1H, m), 3.56-3.40 (3H, m), 2.67-2.50 (2H, m), 2.27-2.04 (2H, m), 1.37 (3H, d), 1.20-1.08 (3H, m), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 423	Como Ejemplo 205
207	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 4.03-3.91 (1H, m), 3.54-3.39 (3H, m), 2.66-2.49 (2H, m), 2.26-2.05 (2H, m), 1.36 (3H, d), 1.14 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 423	Como Ejemplo 28 usando (R)-2-amino-propan-1-ol en Paso 2.
208	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 4.07-3.94 (1H, m), 3.72-3.58 (1H, m), 3.58-3.43 (2H, m), 2.70-2.48 (2H, m), 2.31-2.16 (1H, m), 2.14-1.97 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.15 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 423	Como Ejemplo 207
209	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67-7.50 (3H, m), 6.87 (1H, d), 6.46 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.95 (3H, s), 3.69-3.60 (1H, m), 2.68-2.53 (2H, m), 2.29-2.19 (1H, m), 2.10-2.00 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t).M M+H]+ 420	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando 4-ciano-3-metoxifenil ácido borónico. Después como Ejemplo 88.

210	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.66-7.51 (3H, m), 6.85 (1H, d), 6.49 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.98-3.88 (3H, m), 3.52-3.41 (1H, m), 2.70-2.53 (2H, m), 2.24-2.06 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 420	Como Ejemplo 209.
211	[1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.55 (1H, m), 7.55-7.46 (1H, m), 7.36 (2H, d), 6.98-6.90 (2H, m), 4.65 (1H, dd), 3.88 (2H, s), 3.48-3.39 (1H, m), 2.70-2.49 (2H, m), 2.30-1.98 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t).M M+H]+ 404	Como Ejemplo 88 usando Ejemplo 179. Separación de diastereómeros por hplc. preparativa
212	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, d), 7.52-7.46 (1H, m), 7.37 (2H, d), 6.94 (2H, d), 4.68-4.62 (1H, m), 3.89 (2H, s), 3.69-3.54 (1H, m), 2.80-2.46 (2H, m), 2.30-2.15 (1H, m), 2.13-1.94 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t).M M+H]+ 404	Como Ejemplo 211
213	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.79 (1H, dd), 7.64 (1H, dd), 7.59 (1H, dd), 7.04 (1H, dd), 6.95 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.72-3.60 (1H, m), 2.73-2.52 (2H, m), 2.32-2.19 (1H, m), 2.14-1.99 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.94 (3H, t).	Como Ejemplo 88 usando Ejemplo 166. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.
214	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.79 (1H, dd), 7.68-7.54 (2H, m), 7.05 (1H, dd), 6.96 (1H, dd), 4.67 (1H, dd), 3.53-3.40 (1H, m), 2.72-2.53 (2H, m), 2.28-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.99-0.87 (3H, m).	Como Ejemplo 213
215	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55 (1H, dd), 7.51-7.39 (3H, m), 6.88 (2H, d), 4.50 (1H, dd), 3.48-3.41 (1H, m), 2.13-1.97 (2H, m), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 304	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y usando 4-(dihidroxi-borofenil)-acetileno Seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
216	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.36 (1H, t), 7.10 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 6.87 (1H, s), 4.65 (1H, dd), 4.21 (2H, s), 3.47-3.38 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.67 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 2.25-2.05 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t).	Como Ejemplo 88 usando Ejemplo 157. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.

217	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.36 (1H, t), 7.12 (1H, d), 6.96-6.86 (2H, m), 4.67 (1H, dd), 4.22 (2H, s), 3.66-3.56 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.65 (1H, dd), 2.60 (1H, dd), 2.29-2.16 (1H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.94 (3H, t).	Como Ejemplo 216
218	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.66 (3H, d), 7.71-7.65 (2H, m), 7.47 (1H, d), 6.16 (1H, dd), 5.34 (1H, d), 4.45-4.35 (1H, m), 2.10-1.97 (1H, m), 1.94-1.80 (1H, m), 0.81 (3H, t). [M+H]+ 297	Ejemplo 218
219	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.25 (1H, s), 7.79-7.70 (2H, m), 7.60 (1H, dd), 7.53 (1H, dd), 7.47 (1H, s), 7.03 (2H, d), 4.67 (1H, dd), 3.53-3.40 (1H, m), 2.71-2.54 (2H, m), 2.26-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.93 (3H, t).	Como Ejemplo 88 usando Ejemplo 203. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.
220	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.27 (1H, s), 7.80-7.70 (2H, m), 7.61 (1H, dd), 7.53 (1H, dd), 7.48 (1H, s), 7.07-6.98 (2H, m), 4.68 (1H, dd), 3.71-3.60 (1H, m), 2.66 (1H, dd), 2.59 (1H, dd), 2.32-2.19 (1H, m), 2.14-1.99 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.94 (3H, t).	Como Ejemplo 219
221	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.52-7.42 (1H, m), 6.97 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 4.52 (1H, dd), 2.52 (3H, s), 2.16-1.96 (2H, m), 0.98 (3H, t). [M+H]+ 319	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 4-ciano-3-metil-fenil ácido borónico Seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
222	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.54 (1H, m), 7.54-7.44 (1H, m), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 4.20-4.12 (1H, m), 3.78-3.58 (4H, m), 3.53-3.41 (1H, m), 2.74-2.56 (2H, m), 2.28-2.05 (2H, m), 1.45-1.34 (3H, m), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 421	Como Ejemplo 28 usando oxetan-3-amina en Paso 2.
223	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.49 (2H, m), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.68 (1H, dd), 3.76-3.62 (1H, m), 3.58-3.41 (2H, m), 3.09 (2H, t), 2.70 (2H, dd), 2.36-2.20 (1H, m), 2.16-2.03 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 408	Ejemplo 223

224	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (2H, d), 7.35 (2H, dd), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.67 (1H, dd), 3.55-3.42 (3H, m), 3.07 (2H, t), 2.80-2.61 (2H, m), 2.31-2.05 (2H, m), 1.45-1.35 (3H, m), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 408	Ejemplo 223
225A	MS: [M+H]+ 372.	Ejemplo 225
225B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.19 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.44-7.31 (2H, m), 7.26-7.15 (1H, m), 7.06-6.96 (3H, m), 6.92 (1H, dd), 4.66 (2H, s), 2.40 (3H, s). [M+H]+ 342.0	Ejemplo 225
226	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.53-9.43 (1H, m), 9.23-9.14 (1H, m), 7.74 (2H, s), 7.70-7.52 (4H, m), 7.31 (1H, d), 7.17 (1H, s), 4.54 (1H, s), 3.40-3.33 (1H, m), 2.64-2.55 (1H, m), 2.47-2.39 (1H, m), 2.20-2.10 (1H, m), 2.05-1.94 (1H, m), 1.22 (3H, d), 0.77 (3H, t).	Como Ejemplo 88 usando Ejemplo 199.
227	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.50-7.39 (1H, m), 7.34-7.18 (3H, m), 4.52 (1H, dd), 2.16-1.95 (2H, m), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 341	Ejemplo 227
228	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.31 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.57 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 7.33 (1H, s), 6.90 (1H, d), 6.82 (1H, dd), 4.53 (1H, dd), 2.46 (3H, s), 2.17-1.95 (2H, m), 0.98 (3H, t)	Como Ejemplo 203 usando 4-formil-3-metilfenil ácido borónico en Paso 1
229	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (2H, s), 7.46 (2H, d), 6.90 (2H, d), 4.72-4.60 (1H, m), 3.61 (1H, d), 3.45 (1H, s), 2.65 (2H, d), 2.34-2.18 (1H, m), 2.16-1.99 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 389	Ejemplo 229
230	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.51 (2H, m), 7.46 (2H, d), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.53-3.40 (2H, m), 2.67 (2H, d), 2.31-2.18 (1H, m), 2.18-2.03 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 389	Como Ejemplo 229
231	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.61 (1H, d), 8.09 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.57 (1H,	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 6-hidroximetil-

	dd), 4.95 (2H, s), 4.56 (1H, dd), 2.18-1.98 (2H, m), 0.99 (3H, t).	piridina-3- ácido borónico seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
232	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55 (1H, dd), 7.42 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 6.70-6.57 (2H, m), 4.64 (1H, dd), 4.55 (2H, t), 3.69-3.59 (1H, m), 3.18 (2H, t), 2.71-2.51 (2H, m), 2.28-2.17 (1H, m), 2.10-1.99 (1H, m), 1.36 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 407	Como Ejemplo 88 usando Ejemplo 193. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.
233	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 6.69-6.57 (2H, m), 4.64 (1H, dd), 4.55 (2H, t), 3.46-3.41 (1H, m), 3.24-3.12 (2H, m), 2.69-2.53 (2H, m), 2.22-2.03 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 407	Como Ejemplo 232
234	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.51 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.75-4.61 (2H, m), 4.35-4.23 (2H, m), 4.23-4.13 (2H, m), 3.56-3.44 (1H, m), 2.78-2.61 (2H, m), 2.32-2.04 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 420	Como Ejemplo 28 usando 1-Boc-3-aminoazetidina en Paso 2 Seguido por Ejemplo 223, Paso 2.
235	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.51 (2H, m), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.67 (1H, dd), 3.92-3.72 (4H, m), 3.54-3.42 (1H, m), 3.37-3.17 (4H, m), 2.94 (1H, dd), 2.83 (1H, dd), 2.28-2.06 (2H, m), 1.43 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 434	Como Ejemplo 28 usando N-Boc-piperazina en Paso 2 Seguido por Ejemplo 223, Paso 2.
236	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.55 (1H, m), 7.55-7.49 (1H, m), 7.34 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.68 (1H, dd), 3.96-3.21 (7H, m), 2.91 (1H, dd), 2.86-2.73 (1H, m), 2.26-2.00 (4H, m), 1.43 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 448	Como Ejemplo 28 usando N-Boc-homopiperazina en Paso 2 Seguido por Ejemplo 223, Paso 2.
237	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.74-7.55 (3H, m), 6.99 (1H, s), 6.88 (1H, dd), 4.66 (1H, dd), 3.52-3.42 (1H, m), 2.79-2.59 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.34-2.20 (1H, m), 2.20-2.02 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.90 (3H, t).	Como Ejemplo 88 usando Ejemplo 221. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.

	[M+H]+ 404	
238A	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67 (1H, dd), 7.64-7.55 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.01 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 3.58-3.40 (4H, m), 3.09 (2H, t), 2.85-2.63 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.33-2.06 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). MS: $[M+H]^+$ 339.	Ejemplo 238
238B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67 (1H, dd), 7.64-7.55 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.01 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 3.58-3.40 (4H, m), 3.09 (2H, t), 2.85-2.63 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.33-2.06 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 437	Ejemplo 238
239	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.69-7.55 (2H, m), 7.39 (1H, d), 7.01 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 4.70 (1H, dd), 3.80-3.69 (1H, m), 3.51 (2H, t), 3.11 (2H, t), 2.82-2.64 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.38-2.22 (1H, m), 2.18-1.98 (1H, m), 1.40 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 437	Como Ejemplo 238
240	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.48 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.53-3.41 (1H, m), 3.36-3.23 (2H, m), 2.96 (2H, t), 2.75-2.59 (2H, m), 2.29-2.04 (2H, m), 1.93-1.79 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 422	Como Ejemplo 28 usando N-Boc-1,3-propanediamina en Paso 2 Seguido por Ejemplo 223, Paso 2.
241	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.54 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.67 (1H, dd), 3.60-3.41 (3H, m), 3.14 (2H, t), 2.80-2.61 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.29-2.08 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 422	Como Ejemplo 28 usando N-Boc-N-metil-etilenediamina en Paso 2 Seguido por Ejemplo 223, Paso 2.
242	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.52 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.69-3.58 (1H, m), 3.58-3.45 (2H, m), 3.26 (2H, t), 2.91 (6H, s), 2.80-2.62 (2H, m), 2.28-2.09 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 436	Como Ejemplo 28 usando N,N-dimetiletilenediamina en Paso 2
243	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.87 (1H, d), 3.81 (1H, d), 3.53-3.42 (1H, m), 3.25 (2H, q), 2.75-2.57 (2H, m),	Como Ejemplo 28 usando 2-amino-N-etilacetamida en Paso 2

	2.26-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 1.14 (3H, t), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 450	
244	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, dd), 4.65 (1H, dd), 3.48-3.38 (1H, m), 2.69-2.52 (2H, m), 2.28-2.01 (8H, m), 1.37 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 436	Ejemplo 244
245	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.47 (2H, m), 7.25 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.70 (1H, dd), 4.66 (1H, dd), 3.70-3.57 (1H, m), 2.73-2.54 (2H, m), 2.35-2.20 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.12-1.96 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 436	Como Ejemplo 244
246	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.54 (1H, d), 7.97-7.87 (1H, m), 7.70-7.57 (2H, m), 7.52 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.56-3.41 (1H, m), 2.73-2.56 (2H, m), 2.32-2.00 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 391	Como Ejemplo 112 pasos 1 y 3 usando 2-ciano-5-cloro-piridina en Paso 1. Seguido por Ejemplo 88. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.
247	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.53 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.71-7.57 (2H, m), 7.50 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 3.72-3.59 (1H, m), 2.73-2.54 (2H, m), 2.33-2.18 (1H, m), 2.16-2.00 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.94 (3H, t). [M+H]+ 391	Como Ejemplo 246
248	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.42 (1H, d), 8.13 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 7.59 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 3.72-3.61 (1H, m), 2.73-2.53 (2H, m), 2.33-2.19 (1H, m), 2.15-2.00 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.94 (3H, t). [M+H]+ 409	Ejemplo 248
249	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.44 (1H, d), 8.14 (1H, d), 7.68-7.53 (2H, m), 7.47 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.50-3.41 (1H, m), 2.72-2.55 (2H, m), 2.28-2.01 (2H, m), 1.40 (3H, d), 1.02-0.88 (3H, m). [M+H]+ 409	Como Ejemplo 248
250	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.49 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 4.46-4.34 (1H, m), 3.56-3.41 (3H, m), 3.41-3.35 (1H, m), 3.28 (1H, dd), 2.75-2.59 (2H, m), 2.37-1.97 (4H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 434	Como Ejemplo 28 usando (S)-1-bencil-3-(Boc-amino)-pirrolidina en Paso 2 Seguido por Ejemplo 223, Paso 2.

251	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.52 (2H, m), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 4.21-4.07 (1H, m), 3.54-3.41 (1H, m), 3.05 (1H, dd), 2.95 (1H, dd), 2.78 (1H, dd), 2.63 (1H, dd), 2.30-2.07 (2H, m), 1.39 (3H, d), 1.23 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 422	Como Ejemplo 28 usando (S)-1-N-Boc-propano-1,2-diamina en Paso 2 Seguido por Ejemplo 223, Paso 2.
252	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (2H, d), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.53-3.40 (1H, m), 3.27 (2H, dd), 2.78-2.59 (2H, m), 2.30-2.07 (2H, m), 1.47-1.35 (9H, m), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 436	Como Ejemplo 28 usando tert-Butil-2-amino-2-metilpropilcarbamato en Paso 2 Seguido por Ejemplo 223, Paso 2.
253	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.94 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.60-7.51 (1H, m), 6.93 (1H, d), 6.48 (1H, dd), 4.67 (1H, dd), 3.95 (3H, s), 3.51-3.40 (1H, m), 2.70-2.53 (2H, m), 2.25-2.03 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]$^+$ 440	Como Ejemplo 248 usando 3-metoxi-4-nitro-fluorobenceno en Paso 1
254	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.61 (1H, dd), 7.56 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.46 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.99 (3H, s), 3.71-3.60 (1H, m), 2.71-2.57 (2H, m), 2.31-2.20 (1H, m), 2.12-1.99 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]$^+$ 410	Como Ejemplo 253, Seguido por Ejemplo 238 Paso 3. Separación de diastereómeros por columna de cromatografía
255	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52 (1H, dd), 7.44 (1H, dd), 6.71 (1H, d), 6.61 (1H, d), 6.20 (1H, dd), 4.66-4.51 (2H, m), 3.83 (3H, s), 2.63-2.54 (2H, m), 2.22-2.10 (1H, m), 2.10-1.98 (1H, m), 1.34 (3H, d), 0.89 (3H, t). [M+H]$^+$ 410	Como Ejemplo 254
256	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (1H, dd), 7.54 (1H, dd), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.77 (1H, dd), 3.95-3.82 (2H, m), 3.49-3.39 (1H, m), 3.39-3.20 (2H, m), 2.63 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 2.23-2.09 (1H, m), 2.06-1.93 (1H, m), 1.72-1.60 (1H, m), 1.54-1.43 (1H, m), 1.43-1.28 (6H, m). [M+H]+ 435.2	Como Ejemplo 277, Paso 1 y Paso 2 después Como Ejemplo 223 usando cloruro de amonio
257	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.60 (1H, dd), 7.53 (1H, dd), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.83-4.76 (1H, m), 3.96-3.80 (2H, m), 3.69-3.55 (1H, m), 3.40-3.23 (2H, m), 2.65 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 2.12-2.04 (2H, m), 1.73-1.61 (1H, m), 1.57-1.47 (1H, m), 1.42-1.29 (6H, m). [M+H]+ 435.2	
258	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (1H, dd), 7.54 (1H, dd), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.77 (1H, dd), 3.95-3.82 (2H, m), 3.53-3.37 (1H, m), 3.37-3.21 (2H, m), 2.63 (1H, dd), 2.59 (1H, dd), 2.23-2.11 (1H, m), 2.10-1.94 (1H, m), 1.72-1.60 (1H, m), 1.54-1.42 (1H, m), 1.42-1.28 (6H, m). [M+H]+ 435.2	Como Ejemplo 277, Paso 1 y Paso 2 usando Ejemplo 276B después Como Ejemplo 223 usando cloruro de amonio
259	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 6.97 (1H, dd), 6.91-6.81 (2H, m), 4.63 (1H, d), 3.63 (1H, s), 2.65 (1H, dd), 2.55 (1H, dd), 2.28-2.17 (1H, m), 2.08-1.97 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.90 (3H, t). [M+H]$^+$ 448	Como Ejemplo 248 usando 3-trifluorometil-4-nitro-fluorobenceno en Paso 1. Seguido por Ejemplo 238, Paso 3. Separación de diastereómeros por columna de cromatografía después el paso de la aminación reductiva.
260	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.47 (1H, dd), 6.98 (1H, dd), 6.92-6.81 (2H, m), 4.65 (1H, dd), 3.47-3.37 (1H, m), 2.70-2.52 (2H, m), 2.26-2.00 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.89 (3H, t). [M+H]$^+$ 448	Como Ejemplo 259
261	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.62 (2H, br s), 7.84 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.37 (2H, t), 7.10 (1H, t), 6.82 (2H, d), 4.58 (1H, s), 2.09-1.97 (1H, m), 1.94-1.82 (1H, m), 0.84 (3H, t). [M+H]+ 296	Ejemplo 261
262	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.71 (2H, br s), 7.83 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.36 (2H, t), 7.10 (1H, t), 6.82 (2H, d), 4.57 (1H, s), 2.11-1.98 (1H, m), 1.95-1.81 (1H, m), 0.84 (3H, t). [M+H]+ 296	Como Ejemplo 261, usando un diastereoisómero menor en el paso final
263	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.48 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 4.48-4.36 (1H, m), 3.56-3.43 (3H, m), 3.43-3.35 (1H, m), 3.27-3.12 (1H, m), 2.67 (2H, d), 2.39-2.28 (1H, m), 2.28-2.16 (1H, m), 2.16-1.97 (3H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 434	Como Ejemplo 28 usando (R)-1-bencil-3-(Boc-amino)pirrolidina en Paso 2 Seguido por Ejemplo 223, Paso 2.

264	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.50 (2H, m), 7.34 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, dd), 4.72-4.54 (2H, m), 4.00 (1H, d), 3.53-3.37 (2H, m), 3.25-3.11 (1H, m), 2.92-2.81 (1H, m), 2.81-2.67 (2H, m), 2.28-1.99 (4H, m), 1.69-1.44 (2H, m), 1.41 (3H, dd), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 448	Como Ejemplo 28 usando N-Boc-4-aminopiperidina en Paso 2 Seguido por Ejemplo 223, Paso 2.
265	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.52 (3H, m), 7.52-7.45 (3H, m), 7.42 (1H, dd), 7.38-7.27 (2H, m), 7.10 (1H, t), 6.88 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 4.25 (2H, dd), 3.65-3.42 (3H, m), 3.20 (2H, t), 2.80-2.60 (2H, m), 2.28-2.08 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 498	Como Ejemplo 28 usando 1-Bencil-1,3-propanediamina en Paso 2 Seguido por Ejemplo 223, Paso 2.
266A	-	Ejemplo 266, Paso1
266B	-	Ejemplo 266, Paso 1.
266C	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.66-7.52 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.03 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.53-3.41 (1H, m), 2.70-2.59 (2H, m), 2.27-2.16 (1H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 414	Ejemplo 266
267	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67-7.60 (1H, m), 7.57 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.03 (1H, dd), 4.85 (23H, s), 4.68 (1H, dd), 3.73-3.62 (1H, m), 3.39-3.28 (22H, m), 2.72-2.56 (2H, m), 2.32-2.20 (1H, m), 2.13-1.99 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 414	Como Ejemplo 266
268	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.90-3.78 (1H, m), 3.71-3.59 (1H, m), 3.26 (1H, dd), 3.15 (1H, dd), 2.67 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 2.31-2.16 (1H, m), 2.14-1.98 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.16 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 423	Como Ejemplo 28 usando (R)-1-Amino-2-propanol en Paso 2.
269	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.70-3.52 (3H, m), 2.62 (1H, dd), 2.58-2.44 (1H, m), 2.31-2.16 (1H, m), 2.10-2.02 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.29 (6H, s), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 437	Como Ejemplo 28 usando 2-Amino-2-metil-1-propanol en Paso 2.
270	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.06 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 4.53 (1H, dd), 3.68 (2H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 2.05-1.97 (1H, m), 1.45 (3H, s), 1.44 (3H, s),	Como Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3 y 1-(tert-

	0.97 (3H, t). [M+H]+ 349	butoxicarbonil)-3,3-dimetilindolin-5-il-5-ácido borónico Seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6.
271	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.57 (2H, br s), 8.08 (3H, br s), 7.70 (1H, t), 7.62 (1H, dd), 7.43-7.32 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.22 (2H, s), 3.10 (1H, s), 2.98 (1H, s), 2.20 (2H, d), 2.04 (2H, d), 1.53 (2H, q), 1.39 (2H, q). [M+H]+ 349.0	Ejemplo 271
272	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.44 (2H, s), 8.09 (3H, s), 7.54 (1H, t), 7.41-7.31 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.08 (1H, t), 6.88 (2H, d), 4.24-4.13 (2H, m), 3.13-2.91 (2H, m), 2.26-2.12 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.11-1.97 (2H, m), 1.53 (2H, q), 1.39 (2H, q). [M+H]+ 329.3	Ejemplo 272
273B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.49 (1H, br s), 8.07 (3H, br s), 7.84-7.73 (1H, m), 7.65 (1H, d), 7.38 (2H, t), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.57-4.46 (1H, m), 4.35-4.23 (1H, m), 3.29-3.06 (3H, m), 3.06-2.92 (1H, m), 2.25-1.99 (4H, m), 1.84-1.63 (2H, m), 1.52-1.32 (2H, m), 1.27 (3H, t). [M+H]+ 377.0	Ejemplo 273
274	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.64 (2H, br s), 7.72-7.58 (2H, m), 6.95-6.85 (1H, m), 6.73 (1H, s), 6.66 (1H, dt), 4.47 (2H, s), 4.45-4.35 (1H, m), 2.09-1.95 (1H, m), 1.93-1.78 (1H, m), 0.82 (3H, t). [M+H]+ 328.0	Ejemplo 274
275	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 12.14 (2H, s), 8.66 (1H, d), 7.52 (1H, dd), 7.43-7.31 (3H, m), 7.11 (1H, t), 6.97 (2H, s), 6.90 (2H, d), 4.86 (1H, dd), 1.93-1.78 (2H, m), 0.94 (3H, t). [M+H]+ 346.0	Ejemplo 275
276A	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55 (1H, dd), 7.46 (1H, dd), 7.41-7.26 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.70 (1H, dd), 3.97-3.81 (2H, m), 3.41-3.23 (2H, m), 2.08-1.86 (2H, m), 1.67 (1H, d), 1.56 (1H, d), 1.51-1.24 (3H, m). [M+H]+ 350.0	Ejemplo 276
276B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.46 (1H, dd), 7.39-7.29 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.71 (1H, dd), 3.97-3.86 (2H, m), 3.41-3.24 (2H, m), 2.10-1.87 (2H, m), 1.73-1.62 (1H, m),	Ejemplo 276

	1.62-1.51 (1H, m), 1.51-1.26 (3H, m). [M+H]+ 350.0	
277	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.69-7.55 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.79 (1H, dd), 3.95-3.82 (2H, m), 3.55-3.41 (3H, m), 3.37-3.20 (2H, m), 3.07 (2H, t), 2.79-2.60 (2H, m), 2.27-2.14 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.66 (1H, d), 1.47 (1H, d), 1.43-1.27 (6H, m). [M+H]+ 478.2	Ejemplo 277
278	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.66-7.55 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.86-4.78 (1H, m), 3.89 (2H, t), 3.72-3.60 (1H, m), 3.57-3.42 (2H, m), 3.39-3.22 (2H, m), 3.09 (2H, t), 2.69 (2H, dd), 2.11 (2H, t), 1.68 (1H, d), 1.49 (1H, d), 1.45-1.29 (6H, m). [M+H]+ 478.2	Ejemplo 277
279	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.56 (3H, s), 7.68-7.57 (1H, m), 7.54-7.47 (1H, m), 7.47-7.39 (2H,d), 7.02 (2H, d), 4.40 (1H, dd), 2.07-1.95 (1H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 0.82 (3H, t). $[MH]^+$ = 298/300	Ejemplo 279
280	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.47 (1H, t), 7.40 (2H, t), 7.28 (1H, d), 7.24-7.13 (2H, m), 7.13-6.98 (3H, m), 4.25 (2H, s), 3.29-3.11 (2H, m), 2.34 (2H, d), 2.21 (2H, d), 1.59 (4H, septet). [M+H]+ 297.25	Como Ejemplo 5/6 usando 3-fenoxi-bencilamina en Paso 1. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.
281	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.47 (1H, t), 7.40 (2H, t), 7.32 (1H, d), 7.24 (1H, s), 7.18 (1H, t), 7.12-6.97 (3H, m), 4.27 (2H, s), 3.54-3.43 (1H, m), 3.40-3.32 (1H, m), 2.19-1.82 (8H, m). [M+H]+ 297.25	Como Ejemplo 280
282	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59-7.50 (1H, m), 7.40-7.32 (2H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 7.12 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.37 (2H, s), 3.38-3.27 (1H, m), 3.26-3.16 (1H, m), 2.38 (2H, d), 2.22 (2H, d), 1.61 (4H, septet). [M+H]+ 333.0	Como Ejemplo 5/6 usando 2,4-difluoro-3-fenoxi-bencilamina hidrocloruro (Ejemplo 110, Paso 3) en Paso 1. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.
283	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.49 (2H, br s), 8.13 (3H, br s), 7.78-7.67 (1H, m), 7.49-7.33 (3H, m), 7.14 (1H, t), 7.02 (2H, d), 4.31-4.20 (2H, m), 3.34-3.18 (2H, m), 2.06-1.82 (6H, m), 1.75 (2H, d). [M+H]+ 333.0	Como Ejemplo 282

284	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.35 (1H, t), 7.31-7.26 (1H, m), 7.17-7.10 (1H, m), 6.99-6.91 (1H, m), 6.91-6.83 (1H, m), 6.69 (1H, dd), 3.86 (2H, s), 2.95 (3H, s), 2.88-2.74 (1H, m), 2.52-2.40 (1H, m), 2.08-2.00 (2H, m), 2.00-1.93 (2H, m), 1.37-1.17 (4H, m). [M+H]+ 426.0	Como Clave Intermedio 6 usando (3-metilsulfonilamino-fenil)- ácido borónico en Paso 1 después como Ejemplo 5/6. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.
285	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.43-7.32 (1H, m), 7.28 (1H, t), 7.19-7.07 (1H, m), 6.94 (1H, dd), 6.88 (1H, t), 6.69 (1H, dd), 3.85 (2H, s), 3.09-2.98 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.77-2.67 (1H, m), 1.78-1.61 (8H, m). [M+H]+ 426.0	Como Ejemplo 284
286	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.48-7.37 (2H, m), 7.33-7.26 (3H, m), 7.22-7.12 (1H, m), 6.97-6.90 (2H, m), 6.73 (1H, dd), 6.30 (1H, d), 5.86-5.78 (1H, m), 4.50 (2H, s), 2.96 (3H, s).	Como Intermedio Clave 6 usando (3-metilsulfonilamino-fenil)- ácido borónico en Paso 1 después Ejemplo 113 Paso 2 usando 4-cloro-2-nitropiridina Seguido por Ejemplo 19 Paso 2
287	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.32 (1H, q), 7.18 (1H, t), 6.62-6.46 (3H, m), 4.60 (2H, s), 3.72 (2H, s), 2.61 (1H, s), 2.27 (1H, d), 2.01 (3H, s), 1.86 (2H, s), 1.76 (2H, s), 1.20-0.94 (4H, m).	Como Intermedio Clave 5, Paso 1 usando 5-fluoro 2-nitrotolueno, Ejemplo 5/6 Ejemplo 19 Paso 2 Seguido por Separación de diastereómeros por hplc prep y desprotección como Ejemplo 5/6 Paso 2
288	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.40-7.28 (1H, m), 7.24-7.13 (1H, m), 6.62-6.47 (3H, m), 4.65-4.55 (2H, m), 3.71 (2H, s), 2.71 (1H, d), 2.01 (3H, s), 1.65-1.31 (8H, m).	Como Ejemplo 287
289	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.44 (2H, br s), 8.03 (3H, br s), 7.73 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.37 (2H, t), 7.12 (1H, t), 6.94 (2H, d), 4.20 (2H, s), 3.00-2.87 (1H, m), 2.87-2.76 (2H, m), 1.97 (2H, d), 1.88 (2H, d), 1.79-1.65 (1H, m), 1.30 (2H, q), 1.04 (2H, q). [M+H]+ 363.27	Como Ejemplo 271 usando tert-butil(trans-4-amino-metilciclohexil)carbamato

290	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.54 (2H, br s), 8.10 (3H, br s), 7.82 (1H, dd), 7.59 (1H, t), 7.43-7.32 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.93 (2H, d), 4.36-4.24 (2H, m), 3.22-3.08 (1H, m), 3.06-2.93 (1H, m), 2.25 (2H, d), 2.06 (2H, d), 1.58 (2H, q), 1.42 (2H, q). [M+H]+ 349.0	Como Ejemplo 271 usando 1-bromometil-2-cloro-4-fluoro-3-fenoxi-benceno en Paso 1
291	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.45-7.29 (4H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 6.83 (1H, dd), 6.28 (1H, d), 6.15 (1H, t), 4.44 (1H, dd), 4.21 (1H, d), 4.16-4.08 (1H, m), 2.25-2.15 (1H, m), 2.06-1.96 (1H, m), 0.88 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando Pirrol-2-carboxaldehído en Paso 1.
292	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.60-7.47 (3H, m), 7.35 (2H, t), 7.31-7.24 (1H, m), 7.11 (1H, t), 6.93 (2H, d), 4.41-4.30 (2H, m), 4.25 (1H, d), 2.21-2.08 (1H, m), 2.05-1.89 (1H, m), 0.92 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando imidazol-2-carboxaldehído en Paso 1.
293	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52-7.41 (1H, m), 7.41-7.30 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.49 (1H, dd), 3.03 (1H, dd), 2.82 (1H, dd), 2.29-2.12 (2H, m), 2.11-1.97 (1H, m), 1.97-1.83 (2H, m), 1.76-1.57 (4H, m), 1.32-1.15 (2H, m), 0.89 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando ciclopentano-carboxaldehído en Paso 1.
294	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.56 (3H, s), 7.62-7.49 (2H, m), 7.45-7.34 (2H, m), 7.19-7.09 (1H, m), 6.95 (2H, d), 4.83 (1H, br s), 4.44 (1H, dd), 3.51-3.39 (1H, m), 3.31 (1H, m), 2.21-2.08 (1H, m), 2.05-1.93 (1H, m). LC/MS $[M+NH_2]^+ = 263$	Ejemplo 294
295	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.11 (2H, s), 7.43-7.36 (2H, m), 7.36-7.30 (2H, m), 7.18-7.08 (1H, m), 6.93 (4H, dd), 4.57 (1H, dd), 3.46-3.36 (2H, m), 2.52-2.32 (2H, m).	Hecho usando métodos descritos en el presente documento
296	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.41-7.28 (3H, m), 7.21-7.03 (2H, m), 6.91 (2H, d), 3.96-3.83 (2H, m), 3.67 (1H, t), 3.55-3.41 (1H, m), 2.94-2.77 (1H, m), 2.77-2.41 (3H, m), 1.94-1.82 (1H, m), 1.73-1.61 (1H, m), 0.84 (3H, t).	Como Ejemplo 5/6 usando 1-BOC-3-azetidina-carboxaldehído en Paso 1.
297	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.53 (3H, s), 8.87 (1H, s), 8.72 (1H, dd), 8.22-8.15 (1H, m), 7.76-7.66 (2H, m), 7.56-7.49 (1H, m), 7.42-7.32 (2H, m), 7.16-7.10 (1H, m), 6.97 (2H, d), 6.06 (1H, s), 5.33-5.06 (2H,br). [M+H] +313	Hecho usando métodos descritos en el presente documento

299	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.44-7.26 (4H, m), 7.07 (1H, t), 6.85 (2H, d), 4.03-3.84 (3H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 3.40-3.34 (1H, m), 2.90-2.77 (1H, m), 2.26 (2H, d), 2.00 (1H, d), 1.88 (1H, d), 1.43-1.19 (3H, m), 1.06 (3H, d).	Como para Ejemplo 79 pero usando Ejemplo 356 como el material de inicio. Los diastereo-isómeros fueron separados por LC/MS preparativa.
300	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.60 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 7.35 (2H, t), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.80 (1H, t), 3.96-3.82 (2H, m), 3.70-3.55 (1H, m), 3.40-3.22 (2H, m), 2.66 (1H, dd), 2.57 (1H, dd), 2.13-2.03 (2H, m), 1.67 (1H, d), 1.51 (1H, d), 1.42-1.29 (6H, m). [M+H]+ 435.2	Como Ejemplo 277, Paso 1 y Paso 2 usando Ejemplo 276B después como Ejemplo 223 usando cloruro de amonio
301	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52-7.41 (1H, m), 7.40-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.54 (1H, dd), 3.82-3.74 (1H, m), 3.74-3.68 (1H, m), 2.30-2.17 (1H, m), 2.16-2.01 (1H, m), 1.02-0.85 (3H, m).	Ejemplo 53 usando Intermedio clave 1 y 2-bromoacetamida
302	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.71-10.38 (1H, m), 9.14 (2H, br m), 7.66 (1H, q), 7.47 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.14 (1H, t), 6.99 (2H, d), 4.45 (1H, d), 3.12 (1H, s), 3.02 (1H, br s), 2.44 (2H, s), 2.23-2.10 (1H, m), 2.02-1.88 (1H, m), 0.79 (3H, t).	Como Ejemplo 91 pasos 1-2 usando Intermedio Clave 1 y Paso 3 usando O-(tertbutildimetilsilil)-hidroxilamina
303	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.69 (1H, s), 7.57 (1H, dd), 7.42 (1H, dd), 7.38-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.88 (2H, d), 4.34 (1H, q), 4.04 (1H, dd), 2.17-2.03 (1H, m), 1.99 (3H, s), 1.94-1.80 (1H, m), 1.62 (3H, d), 0.81 (3H, t).	Como Ejemplo 148
304	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.34 (2H, t), 7.10 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.64 (1H, dd), 3.96 (1H, septet), 3.49-3.39 (1H, m), 2.62-2.46 (2H, m), 2.27-2.03 (2H, m), 1.36 (3H, d), 1.13 (6H, dd), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 407.0	Como Ejemplo 28, Paso 2 usando isopropilamina.
305	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 4.00 (1H, septet), 3.63 (1H, dd), 2.59 (1H, dd), 2.50 (1H, dd), 2.30-2.16 (1H, m), 2.12-1.97 (1H, m), 1.35 (3H, d), 1.16 (6H, dd), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 407.0	Como Ejemplo 304
306	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.65-7.50 (2H, m), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d),	Como Ejemplo 28, Paso 2 usando

	4.70 (1H, dd), 3.74-3.61 (1H, m), 2.86 (1H, dd), 2.72 (1H, dd), 2.35-2.20 (1H, m), 2.17-2.04 (1H, m), 1.40 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 380.0	hidrazina dihidrocloruro.
307	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.68 (1H, dd), 3.79-3.70 (3H, m), 3.70-3.57 (1H, m), 2.56-2.42 (1H, m), 2.32-2.17 (1H, m), 2.14-1.99 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 395.0	Como Ejemplo 28, Paso 2 usando O-metilhidroxilamina hidrocloruro.
308	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.34 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.98 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.65 (1H, d), 2.76-2.56 (2H, m), 2.30-2.15 (1H, m), 2.12-1.97 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 437.2	Como Ejemplo 28, Paso 2 usando glicina metil éster hidrocloruro.
309	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, d), 7.52-7.42 (1H, m), 7.42-7.29 (2H, m), 7.19-7.06 (1H, m), 6.91 (2H, d), 4.80-4.70 (1H, m), 2.91-2.74 (2H, m), 2.74-2.62 (1H, m), 2.31-2.15 (1H, m), 2.15-1.99 (1H, m), 1.16-1.01 (1H, m), 1.01-0.83 (3H, m), 0.83-0.67 (2H, m), 0.48-0.31 (2H, m).	Como Ejemplo 134 usando 3-Ciclopropil-3-oxo-propionitrilo en Paso 1
310	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.72-3.59 (1H, m), 3.23 (2H, s), 2.70 (1H, dd), 2.60 (1H, dd), 2.31-2.16 (1H, m), 2.13-1.98 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.19 (6H, s), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 437.2	Como Ejemplo 28, Paso 2 usando 1-amino-2-metil-propan-2-ol.
311	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.38-7.31 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.53-3.39 (1H, m), 3.26-3.16 (2H, m), 2.74-2.54 (2H, m), 2.28-2.05 (2H, m), 1.38 (3H, d), 1.17 (6H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 437.2	Como Ejemplo 310
312	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.90 (1H, s), 9.55-9.47 (1H, m), 9.31-9.22 (1H, m), 7.79-7.66 (3H, m), 7.30 (1H, t), 7.19 (1H, s), 6.95 (1H, dd), 6.82 (1H, t), 6.61 (1H, dd), 4.56 (1H, d), 3.41 (1H, d), 3.00 (3H, s), 2.58-2.52 (1H, m), 2.44-2.33 (1H, m), 2.22-2.11 (1H, m), 2.00-1.89 (1H, m), 1.24 (3H, d), 0.77 (3H, t). [MH]+ = 458/460	Como Ejemplo 88, usando Ejemplo 151.
313	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.09 (1H, d), 7.45-7.35 (2H, m), 7.33-7.19 (2H, m), 4.06 (1H, dd), 2.88-2.77 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.29-2.20 (2H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 1.75-1.61 (1H, m), 1.07 (3H,	Como Ejemplo 88, usando Ejemplo 180. Separación de diastereómeros por hplc

	d), 0.85 (3H, t).	prep.
314	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 7.40-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.29 (1H, t), 4.28 (1H, dd), 4.21 (1H, q), 2.28-2.16 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.63 (3H, d), 0.86 (3H, t). [M+H]+ 401	Ejemplo 314 – primero eluyedo el isómero.
315	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64 (1H, dd), 7.52-7.44 (2H, m), 7.41 (1H, dd), 7.37-7.29 (2H, m), 7.15-7.07 (1H, m), 6.87 (2H, d), 6.44 (1H, t), 4.51-4.40 (2H, m), 2.31-2.20 (1H, m), 2.13-2.04 (1H, m), 1.66 (3H, d), 0.84 (3H, t). [M+H]+ 401	Ejemplo 314 – segundo eluyendo el isómero.
316	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.52 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.59-3.41 (3H, m), 3.19-2.98 (4H, m), 2.80-2.61 (2H, m), 2.28-2.08 (2H, m), 1.39 (3H, d), 1.34 (3H, t), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 436.2	Como Ejemplo 223 usando N-t-butiloxicarbonil-N-etil-etilenediamina hidrocloruro
317	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.31 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.60 (1H, dd), 7.52 (1H, dd), 7.33 (1H, s), 6.91 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 4.67 (1H, dd), 3.53-3.40 (1H, m), 2.71-2.55 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.26-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.93 (3H, t).	Como Ejemplo 203 usando 4-formil-3-metil-fenil ácido borónico después Como Ejemplo 88. Separación de diastereómeros por hplc prep.
318	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.29 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 7.52 (1H, dd), 7.32 (1H, s), 6.92 (1H, d), 6.83 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.72-3.61 (1H, m), 2.66 (1H, dd), 2.59 (1H, dd), 2.46 (3H, s), 2.32-2.19 (1H, m), 2.14-2.03 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.94 (3H, t).	Como Ejemplo 317
319	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.52 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.64 (1H, dd), 4.54-4.41 (1H, m), 3.95-3.83 (1H, m), 3.50-3.40 (1H, m), 2.72-2.58 (2H, m), 2.58-2.38 (4H, m), 2.29-2.00 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 434.2	Como Ejemplo 223 usando trans tert-butil 3-amino-ciclobutilcarbamato
320	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.52 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.64 (1H, dd), 4.18-4.04 (1H, m), 3.60-3.40 (2H, m), 2.81-2.67 (2H, m), 2.63 (2H, d), 2.28-2.05 (4H, m), 1.37 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 434.2	Como Ejemplo 223 usando cis-tert-butil 3-aminociclobutil-carbamato

321	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.52 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.61-3.45 (3H, m), 3.25 (2H, t), 2.85-2.61 (3H, m), 2.28-2.07 (2H, m), 1.39 (3H, d), 1.01-0.83 (7H, m). [M+H]+ 448.2	Como Ejemplo 223 usando trans tert-butil-(2-amino-etil)-ciclopropil-carbamato
322	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.66-7.49 (2H, m), 7.38 (1H, d), 7.07-6.99 (1H, m), 6.98-6.89 (1H, m), 4.67 (1H, dd), 3.69-3.62 (2H, m), 3.49-3.42 (1H, m), 2.73-2.52 (2H, m), 2.26-2.01 (2H, m), 1.43 (6H, s), 1.38 (3H, d), 0.95-0.88 (3H, m).	Como Ejemplo 88 usando Ejemplo 270, después desprotección como Ejemplo 5/6 Paso 2 seguido por Separación de diastereómeros por hplc prep.
323	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67-7.50 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.08 (1H, d), 6.95 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.67 (2H, s), 3.37 (1H, s), 2.71-2.57 (2H, m), 2.31-2.20 (1H, m), 2.11-1.99 (1H, m), 1.45 (6H, d), 1.39 (3H, d), 0.92 (3H, t).	Como Ejemplo 322
324	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.80 (1H, s), 9.43 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.35 (2H, t), 7.16 (1H, s), 7.09 (1H, t), 6.83 (2H, d), 4.70 (1H, d), 3.38 (1H, s), 2.55 (1H, d), 2.46-2.33 (1H, m), 2.25 (1H, d), 2.06-1.94 (1H, m), 1.26 (3H, d), 0.77 (3H, t).[MH]+ = 381/383	Como Ejemplo 79 usando Ejemplo 261
325	[MH]+ = 381/383	Como Ejemplo 324
326	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55-7.46 (1H, m), 7.40-7.23 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.40 (2H, s), 3.77-3.67 (1H, m), 2.78-2.61 (2H, m), 1.46 (3H, d).	Como Ejemplo 88 usando 2,4-difluoro-3-fenoxi-bencilamina hidrocloruro (Ejemplo 110, Paso 3) Separación de diastereómeros por hplc prep.
327	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56-7.45 (1H, m), 7.40-7.23 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.40 (2H, s), 3.77-3.67 (1H, m), 2.78-2.61 (2H, m), 1.46 (3H, d).	Como Ejemplo 326
328	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57-7.44 (2H, m), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.40 (2H, s), 3.77-3.65 (1H, m), 2.79-2.59 (2H, m), 1.46 (3H, d).	Como Ejemplo 107 usando (S)-3-amino-ácido butírico etil éster hidrocloruro en paso1 y cloruro de amonio en Paso 3

329	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52 (2H, d), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.44-4.37 (2H, m), 3.80-3.71 (1H, m), 3.57-3.45 (2H, m), 3.09 (2H, t), 2.74 (2H, d), 1.46 (3H, d).	Como Ejemplo 107 usando (S)-3-amino-ácido butírico etil éster de hidrocloruro en paso1
330	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.39 (2H, s), 8.31 (2H, s), 8.19 (1H, d), 7.49-7.33 (4H, m), 7.10 (1H, t), 6.86 (2H, d), 5.15-5.03 (1H, m), 3.83 (2H, d), 1.95-1.82 (1H, m), 1.82-1.68 (1H, m), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 387	Como Ejemplo 8 usando Ejemplo 77
331	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.99 (1H, s), 9.64 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.98 (3H, s), 7.84-7.74 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.39 (2H, t), 7.13 (1H, t), 6.93 (2H, d), 4.31 (1H, s), 3.81 (1H, d), 3.21-3.08 (2H, m), 2.80 (2H, s), 2.22 (1H, d), 2.07-1.96 (1H, m), 1.77-1.66 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.70 (3H, t). [M+H]+ 407	Como Ejemplo 9 usando (2-amino-propyl)-carbamic ácido tert-butil éster
332	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.07 (1H, s), 9.25 (1H, s), 7.77-7.67 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.38 (2H, t), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.45 (1H, s), CH obscured por water at 4.3ppm, 2.95 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.35-2.21 (1H, m), 2.11-1.97 (1H, m), 1.41 (3H, d), 0.67 (3H, t). [M+H]+ 379	Como Ejemplo 9 usando dimetilamina
333	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.71-7.58 (2H, m), 7.51 (1H, dd), 7.09-6.98 (1H, m), 6.68 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 3.54-3.40 (1H, m), 2.72-2.60 (2H, m), 2.29-2.18 (1H, m), 2.18-2.06 (1H, m), 1.40 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ = 398/400	Preparado en una manera análoga al Ejemplo 266 empezando de 2,4-difluoro-1-nitrobenceno
334	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.66-7.52 (2H, m), 7.48-7.37 (1H, m), 7.05 (1H, dd), 6.87 (1H, ddd), 4.67 (1H, dd), 3.53-3.40 (1H, m), 2.71-2.58 (2H, m), 2.28-2.06 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ = 398/400	Ejemplo 333
335	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58-7.46 (2H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 3.79-3.59 (1H, m), 3.30-3.20 (1H, m), 2.68-2.54 (2H, m), 1.74 (3H, d), 1.38 (3H, d).	Como síntesis de Intermedio clave 1 usando 6-cloro-2-fluoro-3-metil fenol y MeLi en Paso 5 Seguido por Ejemplo 131, Paso 1 y Ejemplo 28, usando cloruro de

		amonio.
336	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58-7.46 (2H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 3.79-3.59 (1H, m), 3.30-3.20 (1H, m), 2.68-2.54 (2H, m), 1.74 (3H, d), 1.38 (3H, d).	Ejemplo 335
337	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.59 (3H, s), 7.69-7.58 (2H, m), 7.43-7.32 (2H, m), 7.17-7.07 (1H, m), 6.91 (2H, d), 4.58 (1H, dd), 3.43-3.35 (1H, m), 3.15 (4H, s), 2.33-2.20 (1H, m), 2.14-2.01 (1H, m). [M+H]+ 310.	Ejemplo 337
338	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.60 (2H, s), 7.68-7.57 (2H, m), 7.43-7.32 (2H, m), 7.17-7.07 (1H, m), 6.92 (2H, d), 4.79 (1H, s), 4.62 (1H, t), 3.53-3.37 (1H, m), 3.31 (1H, s), 2.23-2.11 (1H, m), 2.07-1.94 (1H, m). [M+H]+ = 296/298.	Ejemplo 338
339	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.47 (2H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 3.57-3.41 (4H, m), 3.07 (2H, t), 2.67 (2H, s), 1.77 (3H, d), 1.45-1.25 (4H, m).	Como síntesis de Intermedio clave 1 usando 6-cloro-2-fluoro-3-metil fenol y MeLi en Paso 5 Seguido por Ejemplo 131, Paso 1 y Ejemplo 223
340	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.61-7.51 (2H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 3.79-3.67 (1H, m), 3.58-3.43 (3H, m), 3.09 (2H, t), 2.75-2.64 (2H, m), 1.77 (3H, d), 1.40 (3H, d).	Como Ejemplo 339
341	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52 (1H, dd), 7.49-7.40 (1H, m), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.76 (1H, q), 1.69 (3H, d).	Como síntesis de Intermedio clave 1 usando 6-cloro-2-fluoro-3-metil fenol y MeLi en Paso 5
342	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 7.38-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.75 (1H, q), 1.68 (3H, d).	Como Ejemplo 341
343	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.57 (3H, s), 7.68-7.60 (2H, m), 7.43-7.32 (2H, m), 7.17-7.07 (1H, m), 6.92 (2H, d), 4.79 (1H, s), 4.63 (1H, s), 3.53-3.43 (1H, m), 3.32 (1H, m), 2.22-2.10 (1H, m),	Preparado como for Ejemplo 338 4 usando (S)-3-(4-cloro-2-fluoro-3-fenoxi-fenil)-3-((R)-2-metil-propano-2-

	2.07-1.94 (1H, m).	sulfinilamino)- ácido propiónico.
344	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.71 (3H, s), 7.70-7.56 (2H, m), 7.38 (2H, t), 7.12 (1H, t), 6.92 (2H, d), 4.29 (1H, d), 3.93 (1H, d), 3.79 (1H, d), 3.28-3.14 (2H, m), 2.14 (1H, s), 1.83 (1H, d), 1.43-1.27 (1H, m), 1.17 (2H, s).	Como para Ejemplo 61 usando tetrahidropirano-4-carboxaldehído y (*S*)-2-metil-2-propano sulfonamida en Paso 2 y tert-butilo-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-dimetil-silano en Paso 3.
345	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.63 (3H, s), 8.09 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.67-7.58 (1H, m), 7.12 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 4.31 (1H, d), 3.94 (1H, d), 3.80 (1H, d), 3.28-3.16 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.81 (1H, d), 1.42-1.31 (1H, m), 1.18 (2H, s).	Como para Ejemplo 344, usando 2-nitro-5-fluorotolueno, K_2CO_3, DMSO en Paso 5/1.
346	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53 (1H, dd), 7.45-7.29 (3H, m), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.49 (1H, d), 2.04-1.90 (1H, m), 1.74-1.47 (2H, m), 1.47-1.30 (1H, m), 1.28-1.11 (1H, m), 1.02 (3H, t), 0.85 (3H, t). [M+H]+ 322.0	Como Intermedio Clave 1 usando 6-cloro-2-fluoro-3-metilfenol en Paso 1 y 3-bromuro de pentilmagnesio en Paso 5. Separación de diastereómeros en el Paso 5 por columna de cromatografía.
347	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53 (1H, dd), 7.44-7.29 (3H, m), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.49 (1H, d), 2.04-1.91 (1H, m), 1.73-1.47 (2H, m), 1.46-1.30 (1H, m), 1.28-1.11 (1H, m), 1.02 (3H, t), 0.85 (3H, t). [M+H]+ 322.0	Como Ejemplo 346
348	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.45 (2H, br d), 7.77 (2H, s), 7.70 (1H, d), 7.36 (2H, t), 7.33-7.24 (1H, m), 7.12 (1H, t), 6.92 (2H, d), 4.54 (1H, s), 3.93 (1H, d), 3.80 (1H, d), 3.30-3.16 (2H, m), 2.46-2.27 (3H, m), 1.97 (1H, d), 1.43-1.07 (6H, m).	Como Ejemplo 79 usando Ejemplo 344.
349	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.12-9.06 (1H, m), 7.69 (3H, d), 7.37 (2H, t), 7.30-7.22 (1H, m), 7.12 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.56-4.48 (1H, m), 3.93 (1H, d), 3.81 (1H, d), 3.28 (6H, d), 2.70-2.60 (1H, m), 2.32 (1H, d), 1.94 (1H, d), 1.42-1.32 (1H, m), 1.17 (4H, s).	Como Ejemplo 348

350	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.52 (1H, dd), 7.40-7.28 (2H, m), 7.16-7.05 (1H, m), 6.90 (2H, d), 4.91 (1H, dd), 3.78-3.68 (1H, m), 3.68-3.57 (1H, m), 3.56-3.42 (1H, m), 2.68 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 2.48-2.35 (1H, m), 2.27-2.14 (1H, m), 1.37 (3H, d).	Como Ejemplo 79 de Ejemplo 338. Separación de diastereómeros por hplc preparativa
351	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.69-7.55 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.79 (1H, dd), 3.89 (2H, t), 3.56-3.41 (3H, m), 3.41-3.19 (2H, m), 3.07 (2H, t), 2.79-2.60 (2H, m), 2.27-2.14 (1H, m), 2.14-1.98 (1H, m), 1.73-1.59 (1H, m), 1.55-1.43 (1H, m), 1.42-1.29 (6H, m). [M+H]+ 478.2	Como Ejemplo 277 usando Ejemplo 276B en Paso 1
352	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67-7.56 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.88-4.79 (1H, m), 3.89 (2H, t), 3.66 (1H, dd), 3.58-3.42 (2H, m), 3.42-3.22 (2H, m), 3.09 (2H, t), 2.77-2.62 (2H, m), 2.12 (2H, t), 1.74-1.60 (1H, m), 1.57-1.44 (1H, m), 1.41-1.29 (6H, m). [M+H]+ 478.2	Como Ejemplo 277 usando Ejemplo 276B en Paso 1
353	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.42-7.25 (4H, m), 7.08 (1H, t), 6.85 (2H, d), 5.09 (1H, t), 3.26 (1H, dd), 3.01 (1H, dd), 2.46 (1H, s), 2.15-2.03 (1H, m), 1.94-1.78 (2H, m), 1.10-0.93 (9H, m).	Como Ejemplo 79 usando Ejemplo 343. Separación de diastereómeros por hplc prep.
354	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.53-7.43 (2H, m), 7.43-7.31 (3H, m), 7.15-7.05 (1H, m), 6.92-6.80 (3H, m), 4.47 (1H, t), 2.47-2.35 (2H, m), 1.10 (2H, s). [M+H]+309	Hecho usando métodos descritos en el presente documento
355	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.06 (1H, d), 7.86-7.73 (2H, m), 7.60 (1H, dd), 7.50 (1H, t), 4.53 (1H, dd), 2.25 (3H, s), 2.17-2.02 (3H, m), 0.98 (3H, t).	Como Ejemplo 112 usando 5-cloro-2-nitropiridina en Paso 1, después como Ejemplo 106
356	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.74 (3H, s), 7.69-7.57 (2H, m), 7.37 (2H, t), 7.12 (1H, t), 6.92 (2H, d), 4.29 (1H, d), 3.93 (1H, d), 3.79 (1H, d), 3.29-3.14 (2H, m), 2.21-2.08 (1H, m), 1.84 (1H, d), 1.43-1.28 (1H, m), 1.23-1.13 (2H, m).	Como para Ejemplo 344, pero empezando de (S)-2-metil-propano-2-ácido sulfínico amida
357	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 7.39-7.29 (2H, m), 7.16-7.06 (1H, m),	Ejemplo 357

	6.90 (2H, d), 4.80 (1H, dd), 4.74-4.64 (0.5H, m), 4.63-4.47 (1H, m), 4.46-4.36 (0.5H, m), 2.60-2.27 (2H, m). {M+H]+ 298.	
358	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.60-7.49 (2H, m), 7.34 (2H, dd), 7.10 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.94 (1H, dd), 3.77-3.68 (1H, m), 3.63-3.49 (1H, m), 3.49-3.38 (1H, m), 2.71-2.54 (2H, m), 2.42-2.20 (2H, m), 1.38 (3H, d).	Como Ejemplo 79 usando Ejemplo 343. Separación de diastereómeros por hplc prep.
359	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.83-9.41 (2H, m), 7.78-7.69 (1H, m), 7.67 (1H, dd), 7.43-7.32 (2H, m), 7.17-7.07 (1H, m), 6.93 (2H, d), 4.53 (1H, dd), 3.42-3.33 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.11-3.00 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.46-2.35 (1H, m), 2.20-2.07 (1H, m).	Hecho usando métodos descritos en el presente documento
360	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.29-7.22 (4H, m), 6.82 (2H, m), 4.12 (1H, t), 1.75-1.62 (2H, m), 0.89 (3H, t).	Ejemplo 360
361	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 9.96 (2H, br s), 8.75 (3H, br s),7.69-7.61 (2H, m), 7.31 (2H, d), 7.01 (2H, d), 4.35 (1H, br s), 2.07-1.98 (1H, m), 1.90-1.80 (1H, m), 0.80 (3H, t). MS: 278 ([M-NH_2]H^+)	Ejemplo 361
362	^{1}H NMR >95%, 2.27 mmol, 74% yield). 1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.83 (3H, s), 8.29-8.23 (2H, m), 7.78-7.67 (2H, m), 7.22-7.16 (2H, m), 4.38 (1H, q), 2.01-1.81 (2H, m), 0.83 (3H, t).	Ejemplo 362
363	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 9.98 (1H, br s), 8.66 (3H, br s), 7.64-7.59 (2H, m), 7.53 (2H, m), 6.84 (2H, m), 4.37 (1H, br s), 2.06-1.96 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.90-1.77 (1H, m), 0.79 (3H, t). MS: 337 (MH^+)	Ejemplo 363
364	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.60 (3H, br s), 8.27 (1H, br s), 7.64-7.54 (2H, m), 7.39 (2H, m), 6.78 (2H, m), 4.38 (1H, br s), 2.89 (6H, s), 2.05-1.95 (1H, m), 1.90-1.77 (1H, m), 0.79 (3H, t). MS: 366 (MH^+)	Example364

365	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.63 (3H, s), 7.65-7.58 (2H, m), 6.87 (1H, d), 6.56-6.51 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.42-4.37 (1H, m), 3.17 (1H, s), 2.05-1.82 (2H, m), 0.80 (3H, t). MS: 334.2 ([M-NH_3]$^+$), 351.2 (MH^+)	Ejemplo 365
366	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.71 (3H, s), 7.67-7.59 (2H, m), 6.95 (1H, d), 6.49-6.37 (2H, m), 4.43-4.30 (1H, s), 4.25 (2H, bs), 3.44-3.33 (4H, m), 2.07-1.77 (2H, m), 0.79 (3H, t). MS: 320.1 ([M-NH_3]$^+$), 337.1 (MH^+)	Ejemplo 366
367	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.57 (3H, br s), 7.64-7.55 (2H, m), 6.83 (1H, m), 6.38 (2H, m), 4.38 (1H, dd), 4.22-4.18 (4H, m), 2.05-1.95 (1H, m), 1.90-1.76 (1H, m), 0.78 (3H, t). MS: 337 (MH^+)	Ejemplo 367
368	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.73 (2H, d), 8.70 (3H, bs), 7.73 (2H, dd), 7.40 (2H, d), 4.39 (1H, q), 2.10-1.80 (2H, m), 0.81 (3H, t). MS: 281.0 (MH^+).	Ejemplo 368
369	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.71 (3H, br s), 8.06 (1H, dd), 7.93 (1H, ddd), 7.66-7.56 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.18 (1H, d), 4.42-4.34 (1H, m), 2.06-1.98 (1H, m), 1.90-1.76 (1H, m), 0.79 (3H, t). MS: 281 (MH^+)	Ejemplo 369
370	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.81 (3H, bs), 8.02 (1H, d), 7.93 (2H, bs), 7.80-7.70 (2H, m), 6.77 (1H, dd), 6.41 (1H, dd), 4.41 (1H, bs), 2.10-1.82 (2H, m), 0.81 (3H, t). MS: 279.0 ([M-NH_3]$^+$), 296.1 (MH^+).	Ejemplo 370
371	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 10.80 (1H, s), 8.70 (3H, bs), 8.25 (1H, d), 7.80-7.65 (2H, m), 7.62 (1H, d), 6.72 (1H, dd), 4.39 (1H, bq), 2.20-1.70 (2H, m), 2.10 (3H, s), 0.79 (3H, t).	Ejemplo 371

	MS: 321.2 ([M-NH_3]$^+$), 338.3 (MH^+).	
372	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (3H, br s), 7.80-7.76 (2H, m), 7.72 (1H, d), 7.64 (2H, m), 6.94 (2H, d), 6.66 (1H, d), 4.41 (1H, m), 2.08-1.98 (1H, m), 1.90-1.79 (1H, m), 0.80 (3H, t). MS: 345 ([M-NH_2]H$^+$)	Ejemplo 372
373	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.78 (3H, br s), 7.77-7.58 (4H, m), 7.31 (1H, t), 7.15-6.99 (2H, m), 4.38 (1H, br s), 2.08-1.95 (1H, m), 1.85-1.78 (1H, m), 0.78 (3H, t). MS: 341 (MH^+)	Ejemplo 373
374	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.63 (3H, br s), 8.33 (1H, br s), 7.69-7.61 (2H, m), 7.32 (1H, t), 7.15-7.09 (1H, m), 7.04-7.01 (1H, m), 4.39 (1H, dd), 2.72 (3H, d), 2.03-1.95 (1H, m), 1.89-1.79 (1H, m), 0.78 (3H, t). MS: 355 (MH^+)	Ejemplo 374
375	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.73 (3H, br s), 7.70-7.62 (2H, m), 7.32 (1H, t), 7.08-7.02 (1H, m), 6.97 (1H, dd), 4.38 (1H, br s), 3.61 (4H, br s), 3.51 (2 H, br m), 3.23 (2 H, br m), 2.07-1.94 (1H, m), 1.92-1.75 (1H, m), 0.79 (3H, t). MS: 411 (MH^+)	Ejemplo 375
376	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.72 (3H, br s), 7.69-7.62 (2H, m), 7.31 (1H, t), 7.07-7.01 (1H, m), 6.90 (1H, dd), 4.38 (1H, dd), 2.95 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.07-1.98 (1H, m), 1.90-1.78 (1H, m), 0.78 (3H, t). MS: 369 (MH^+)	Ejemplo 376
377	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.82 (1H, d), 8.78 (1H, s), 8.60 (3H, bs), 7.65 (2H, dd), 7.46 (1H, d),	Ejemplo 377

	4.40 (1H, q), 2.05-1.75 (2H, m), 0.80 (3H, t). MS: 264.9 ([M-NH_3]$^+$).	
378	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.64 (3H, bs), 8.07 (1H, s), 7.60 (2H, dd), 7.40-7.10 (2H, bs), 4.40 (1H, q), 2.10-1.40 (2H, m), 0.81 (3H, t). MS: 280.0 ([M-NH_3]$^+$), 297.0 (MH$^+$).	Ejemplo 378
379	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 9.08 (1H, s), 8.86 (3H, bs), 7.88 (1H, dd), 7.80-7.60 (3H, m), 4.38 (1H, q), 2.15-1.70 (2H, m), 0.79 (3H, t). MS: 264.9 ([M-NH_3]$^+$), 282.0 (MH$^+$).	Ejemplo 379
380	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.85 (3H, s), 8.80 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.21-8.15 (1H, m), 7.77-7.61 (2H, m), 4.39-4.38 (1H, m), 2.10-1.74 (2H, m), 0.79 (3H, t). MS: 265.0 ([M-NH_3]$^+$)	Ejemplo 380
381	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.62 (3H, bs), 8.00 (1H, d), 7.57 (2H, dd), 7.36 (1H, d), 4.37 (1H, q), 2.10-1.70 (2H, m), 0.78 (3H, t). MS: 280.1 ([M-NH_3]$^+$), 297.1 (MH$^+$).	Ejemplo 381
382	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.79 (3H, s), 8.67 (2H, d), 7.72-7.59 (2H, m), 7.37 (1H, t), 4.38 (1H, q), 2.09-1.78 (2H, m), 0.80 (3H, t). MS: 264.8 ([M-NH_3]$^+$), 281.8 (MH$^+$)	Ejemplo 382
383	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.79 (3H, bs), 8.11 (2H, dd), 7.70-7.50 (2H, m), 5.82 (2H, bs + H_2O), 4.36 (1H, q), 2.10-1.70 (2H, m), 0.78 (3H, t). MS: 280.0 ([M-NH_3]$^+$), 297.0 (MH$^+$).	Ejemplo 383
384	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.81 (3H, bs), 8.02 (1H, d), 7.83-7.63 (3H, m), 7.46-7.35 (2H, m),	Ejemplo 384

	4.44 (1H, q), 2.12-1.76 (2H, m), 0.81 (3H, t). MS: 319.7 ([M-NH_3]$^+$), 336.7 (MH$^+$)	
385	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.89 (3H, bs), 8.07 (1H, d), 7.86-7.69 (2H, m), 7.61 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 4.43 (1H, bs), 2.09-1.82 (2H, m), 0.80 (3H, t). MS: 335.0 ([M-NH_3]$^+$), 352.0 (MH$^+$)	Ejemplo 385
386	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 9.24 (1H, s), 8.91 (3H, s), 8.62 (1H, dd), 7.90-7.72 (2H, m), 4.46-4.23 (1H, m), 2.12-1.83 (2H, m), 0.81 (3H, t). MS: 321.1 ([M-NH_3]$^+$), 338.2 (MH$^+$).	Ejemplo 386
387	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.63 (3H, bs), 7.73-7.67 (2H, m), 4.43 (1H, q), 2.62 (3H, s), 2.02-1.76 (2H, m), 0.78 (3H, t). MS: 285.0 ([M-NH_3]$^+$), 302.0 (MH$^+$)	Ejemplo 387
388	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 9.00 (3H, bs), 7.73-7.64 (1H, m), 7.36-7.28 (1H, m), 4.54 (1H, bs), 2.51 (3H, s) 2.26-1.91 (2H, m), 0.89 (3H, t). MS: 269.1 ([M-NH_3]$^+$), 286.1 (MH$^+$)	Ejemplo 388
389	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.69 (3H, bs), 7.74 (1H, d), 7.64 (2H, dd), 7.51 (1H, m), 6.90 (1H, d), 4.40 (1H, q), 3.11 (6H, s), 2.10-1.50 (2H, m), 0.81 (3H, t).MS: 323.8 (MH$^+$).	Ejemplo 389
390	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$.MeOD-d_4): 7.76-7.73 (2H, m), 7.25-7.16 (2H, m), 6.86 (2H, d), 4.04 (1H, t), 1.74-1.63 (2H, m), 0.84 (3H, t).MS: 323 (MH$^+$)	Ejemplo 390
391	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 9.00-8.45 (3H, bs), 8.91 (1H, s), 8.74 (1H, s), 7.68 (2H, m), 4.42 (1H, q), 2.10-1.75 (2H, m), 0.80 (3H, t). MS: 309.0 ([M-NH_3]$^+$), 326.0 (MH$^+$).	Ejemplo 391
392	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.90-8.70 (3H, bs), 8.85 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.20 (1H, bs), 7.83 (1H, bs), 7.77-7.60 (2H, m), 4.40 (1H, bq), 2.15-1.65 (2H, m), 0.79 (3H, t). MS: 308.0 ([M-NH_3]$^+$), 325.0 (MH$^+$).	Ejemplo 392
397	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.92 (3H, bs), 7.95-7.55 (4H, m), 7.05 (1H, d), 3.76 (1H, m), 1.42 (1H, m), 0.75-0.60 (2H, m), 0.58-0.43 (1H, m), 0.35-0.23 (1H, m). MS: 291.0 ([M-NH_3]$^+$), 308.0 (MH$^+$).	Ejemplo 397

398	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.81 (3H, bs), 8.41 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.97 (1H, bs), 7.85-7.65 (2H, m), 7.62 (1H, bs), 7.45 (1H, dd), 3.82 (1H, m), 1.50-1.33 (1H, m), 0.80-0.45 (3H, m), 0.36-0.25 (1H, m). MS: 319.0 ([M-NH_3]$^+$), 336.1 (MH^+).	Ejemplo 398
399	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.60-7.45 (2H, m), 7.30 (2H, d), 6.90 (2H, d), 4.63 (1H, dd), 3.67-3.52 (1H, obs sextet), 2.70-2.50 (2H, 2xdd), 2.30-1.92 (2H, m), 1.35 (3H, d), 0.89 (3H, t). 99.4% por LCMS, 399.1 (MH^+). 98.8% d.e., 1H NMR >95%.	Del Ejemplo 360 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (6 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5% MeOH/EtOAc+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O dió 27 mg (20.7%).
400	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.60-7.42 (2h, m), 7.33 (2H, d), 6.90 (2H, d), 4.61 (1H, dd), 3.40 (1H, obs sextet), 2.68-2.47 (2H, 2xdd), 2.21-1.95 (2H, m), 1.34 (3H,d), 0.88 (3H, t). 100% por LCMS, 399.1 (MH^+). 89.0% d.e., 1H NMR >95%.	Del Ejemplo 360 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (6 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5% MeOH/EtOAc+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O dió 12 mg (9.2%).
401	Completion check: LC Isolated purity: 96.9% por HPLC.	Del Ejemplo 362 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (22g). Eluyente: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3 Dió 30 mg (4% rendimiento).
402	Completion check: LC	De Ejemplo 362 usando Métodos

	Isolated purity: 97.0% por HPLC.	Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (22g). Eluyente: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3 Dió 40 mg (6% rendimiento).
403	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.53-7.43 (2H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 7.03-697 (2H, m), 4.57 (1H, q), 3.54 (1H, obs sextet), 2.61-2.49 (2H, m), 2.24-1.87 (2H, m), 1.29 (3H, d), 0.82 (3H, t). 99.4% por LCMS, 380.1 (MH^+), 99.7% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 401 usando Método General 4 Purificación en sílica (3g). Eluyente: 10%MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/ EtOAc/Et_2O Dió 20.2 mg (69% rendimiento).
404	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.35-7.46 (2H, m), 7.33 (2H, d), 7.00 (2H, d), 4.57 (1H, q), 3.32 (1H, obs sextet), 2.56 (2H, d), 2.16-1.90 (2H, m), 1.28 (3H, d), 0.80 (3H, t). 98.0% por LCMS,380.1 (MH^+), 97.6% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 402 usando Método General 4 Purificación en sílica (3g). Eluyente: 10%MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/ Et_2O Dió 14.2 mg (33% rendimiento).
405	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.45 (2H, d), 7.38-7.26 (2H, m), 6.78 (2H, d), 4.03 (1H, dd), 2.82 (1H, m), 2.22 (2H, d), 2.09 (3H, s), 1.90-1.75 (1H, m), 1.74-1.55 (1H, m), 1.04 (3H, d), 0.81 (3H, t). 95.8% por LCMS, 422.3 (MH^+). 99.0% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 363 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (1 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 10% MeOH/EtOAc+1% NH_3 Dió 11 mg (18.4%).

406	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.55 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 7.32-7.26 (2H, m), 6.84-6.78 (2H, d), 4.62 (1H, dd), 3.64-3.57 (1H, m), 3.00 (6H, s), 2.67-2.48 (2H, 2xdd), 2.24-2.16 (1H, m), 2.05-1.98 (1H, m), 1.33 (3H, d), 0.89 (3H, t). 94.5% por LCMS, 451.2 (MH^+). 99.8% d.e, 1H NMR >95%.	De Ejemplo 364 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (10 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 en MeOH 90:10:2. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 18 mg (15%).
407	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.54 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 7.33-7.27 (2H, m), 6.83-6.77 (2H, d), 4.62 (1H, dd), 3.44-3.37 (1H, m), 3.00 (6H, s), 2.64-2.53 (2H, 2xdd), 2.19-2.07 (2H, m), 1.35 (3H, d), 0.88 (3H, t). 95.0% por LCMS, 451.2 (MH^+). 99.2% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 364 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (10 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 en MeOH 90:10:2. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 27 mg (22%).
408	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.60-7.51 (2H, m), 7.34 (1H, d), 6.69 (1H, dd), 6.57 (1H, d), 4.65 (1H, q), 4.47-4.44 (2H, m), 3.73-3.52 (3H, m), 2.70-2.53 (2H, m), 2.32-1.94 (2H, m), 1.36 (3H, d), 0.89 (3H, t). MS: 422.2 (MH^+), 99.4% d.e., 94.3% por LCMS, 1H NMR >95%.	De Ejemplo 366 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (20 g 2:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5% MeOH/EtOAc + 0.1% NH_3. 2.1M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 22 mg (12% rendimiento).
409	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.59-7.50 (2H, m), 7.28 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 6.54 (1H, d), 4.64 (1H, q), 4.45-4.41 (2H, m), 3.70-3.66 (2H, m) 3.42 (1H, obs sextet), 2.69-2.53 (2H, m), 2.24-1.94	De Ejemplo 366 usando Métodos Generales 1, 2 y 3.

	(2H, m), 1.36 (3H, d), 0.88 (3H, t). MS: 422.2 (MH^+), 98.4% d.e., 99.2% por LCMS, 1H NMR >95%.	Purificación en sílica (20 g 2:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5% MeOH/EtOAc + 0.1% NH_3. 2.1M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 24 mg (13% rendimiento).
410	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.56-7.35 (2H, m), 6.75 (1H, m), 6.35 (2H, m), 4.57 (1H, m), 4.20 (4H, obs bs), 3.36 (1H, m), 2.63-2.42 (2H, m), 2.20-1.93 (2H, m), 1.32 (3H, d), 0.87 (3H, t). 99.0% por LCMS, 423.1 (MH^+). 96.1% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 367 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (2 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 10% MeOH/EtOAc+1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 12 mg (9.4%).
411	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.84 (2H, m), 7.69 (4H, m), 4.68 (1H, dd), 3.48 (1H, obs sextet), 2.71-2.55 (2H, 2xdd), 2.30-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.92 (3H, t). 95.5% por LCMS, 366.0 (MH^+). 68.2% d.e., 1H NMR >85%.	De Ejemplo 368 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (10 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 10% MeOH/EtOAc+0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 17 mg (19.6%).
412	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.02-8.00 (1H, m), 7.88 (1H, ddd), 7.54-7.42 (2H, m), 7.17-7.12 (2H, m), 4.63 (1H, dd), 3.69-3.60 (1H, m), 2.69-2.48 (2H, 2xdd), 2.24-2.17 (1H, m), 2.07-2.00 (1H, m), 1.29 (3H,d), 0.92 (3H, t). 98.4% por LCMS, 366.1 (MH^+). 99.9% d.e, 1H NMR >95%.	De Ejemplo 369 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (20 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 en MeOH 95:5:2.

		2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 63 mg (24%).
413	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.02-7.95 (1H, m), 7.92-7.82 (1H, m), 7.54-7.43 (2H, m), 7.17-7.11 (2H, m), 4.65-4.59 (1H, m), 3.47-3.41 (1H, m), 2.64-2.59 (2H, m), 2.18-2.00 (2H, m), 1.22 (3H, d), 0.92 (3H, t). 96.2% por LCMS, 366.1 (MH^+). 98.3% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 369 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (20 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 en MeOH 95:5:2. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 58 mg (22%).
414	96.8% por LCMS, 381.2 (MH^+). 56% S-diastereomer, 44% R-diastereomer por chiral HPLC.	De Ejemplo 370 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (10 g 2:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5-10% MeOH/EtOAc+0.1% NH_3. Aisaldo 44 mg diastereómeros mezclados (14.6%).
415	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.18 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 7.50 (2H, m), 6.71 (1H, m), 4.32 (1H, dd), 3.16-3.05 (1H, m), 2.41 (2H, d), 2.10 (3H, s), 2.06-1.76 (2H, m), 1.19 (3H, d), 0.86 (3H, t). 88.5% por LCMS, 423.2 (MH^+). 56% S-diastereomer, 44% R-diastereomer por chiral HPLC. 1H NMR >85%.	De Ejemplo 371 usando Generales Métodos 1, 2 y 3. Purificación en sílica (6 g 2:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5-10% MeOH/EtOAc+0.1% NH_3. Aislado 26 mg diastereómeros mezclados (42.3%).
416	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.91 (1H, m), 7.81-7.76 (2H, m), 7.57 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.04-6.98 (2H, m), 6.82 (1H, d), 4.65 (1H, dd), 3.66-3.55 (1H, obs sextet), 2.69-2.51 (2H, 2xdd), 2.26-2.19 (1H, m), 2.07-1.98 (1H, m), 1.36 (3H, d), 0.91 (3H, t). 99.2% por LCMS, 431.2 (MH^+). 98.9%	De Ejemplo 372 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (20g 1:1 mezcla

	d.e., 1H NMR >95%.	normal/TLC). Eluyente: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 en MeOH 90:8:2. 2M HCl/ EtOAc/Et_2O Dió 33.7 mg (32%).
417	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.84 (1H, m), 7.79-7.74 (2H, m), 7.58 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.01-6.96 (2H, m), 6.76 (1H, d), 4.64 (1H, dd), 3.50-3.38 (1H, m), 2.66-2.51 (2H, 2xdd), 2.20-2.02 (2H, m), 1.36 (3H, d), 0.90 (3H, t). 97.4% por LCMS, 431.2 (MH^+). 96.9% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 372 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (20g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 en MeOH 90:8:2. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 25.9 mg (24%).
418	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.62-7.43 (2H, m), 7.30-7.15 (3H, m), 4.62 (1H, dd), 3.68-3.55 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.30-2.12 (1H, m), 2.10-1.95 (1H, m), 1.33 (3H, d), 0.90 (3H, t). 97.1% por LCMS, 426.2 (MH^+). 99.8% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 373 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (10 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5-10% MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/DCM/Et_2O Dió 15 mg (4.5%).
419	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.61-7.46 (2H, m), 7.28-7.18 (3H, m), 4.63 (1H, dd), 3.46-3.36 (1H, m), 2.58 (2H, m), 2.25-2.02 (2H, m), 1.35 (3H, d), 0.89 (3H, t). 98.8% por LCMS, 426.2 (MH^+). 88.0% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 373 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (10 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5-10% MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/DCM/Et_2O Dió 55 mg (16.4%).

420	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.60-7.49 (2H, m), 7.28-7.09 (3H, m), 4.65 (1H, dd), 3.68-3.52 (1H, obs sextet), 2.90 (3H, s), 2.69-2.51 (2H, 2xdd), 2.31-2.18 (1H, m), 2.12-1.98 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.90 (3H, t). 89.7% por LCMS, 440.2 (MH^+). 99.6% d.e.,1H NMR >95%.	De Ejemplo 374 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (50g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5%MeOH/CH_2Cl_2+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 82 mg (19%).
421	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.59-7.48 (2H, m), 7.27-7.13 (3H, m), 4.62 (1H, dd), 3.44-3.35 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.68-2.52 (2H, m), 2.23-2.00 (2H, m), 1.35 (3H, d), 0.89 (3H, t). 97.9% por LCMS, 440.2 (MH^+). 74.7% d.e.,1H NMR >95%.	De Ejemplo 374 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (50g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5%MeOH/CH_2Cl_2+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 51 mg (12%).
422	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.57 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.22 (1H, t), 7.09-7.03 (1H, m), 6.94 (1H, m), 4.63 (1H, dd), 3.72 (4H, br s), 3.67-3.58 (3H, m), 3.40-3.33 (2H, m), 2.70-2.46 (2H, 2xdd), 2.32-2.13 (1H, m), 2.12-1.90 (1H, m), 1.28 (3H, d), 0.90 (3H, t). 98.7% por LCMS, 496.3 (MH^+). 99.9% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 375 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (24g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5%MeOH/CH_2Cl_2+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 96mg.
423	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.57-7.45 (2H, m), 7.22 (1H, t), 7.12-7.06 (1H, m), 6.95 (1H, m), 4.60 (1H, dd), 3.72 (4H, br s), 3.66-3.58 (2H, m), 3.50-3.20 (3H, m), 2.69-2.45 (2H, m), 2.25-2.02	De Ejemplo 375 usando Métodos Generales 1, 2 y 3.

	(2H, m), 1.32 (3H, d), 0.90 (3H, t). 97.4% por LCMS, 496.3 (MH^+). 95.7% d.e.,1H NMR >95%.	Purificación en sílica (24g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5%MeOH/CH_2Cl_2+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 73mg.
424	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.59-7.47 (2H, m), 7.21 (1H, t), 7.09-7.03 (1H, m), 6.90 (1H, m), 4.64 (1H, dd), 3.66-3.57 (1H, observed sextet), 3.08 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2.68-2.51 (2H, 2xdd), 2.27-2.17 (1H, m), 2.06-1.96 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.89 (3H, t). 94.7% por LCMS, 454.3 (MH^+). 99.0 % d.e.,1H NMR >95%.	De Ejemplo 376 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (50g 2:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: EtOAc:MeOH:NH_3 95:5:0.1. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 48 mg (14%).
425	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.57-7.46 (2H, m), 7.21 (1H, t), 7.11-7.05 (1H, m), 6.92 (1H, m), 4.62 (1H, dd), 3.49-3.37 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.67-2.50 (2H, 2xdd), 2.23-2.03 (2H, m), 1.36 (3H, d), 0.88 (3H, t). 99.8% por LCMS, 454.3. 99.0% d.e.,1H NMR >95%.	De Ejemplo 376 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (50g 2:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: EtOAc:MeOH:NH_3 95:5:0.1. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 52 mg (15%).
426	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.65 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.57-7.46 (2H, m), 4.62-4.51 (1H, m), 3.60-3.56 (1H, m), 2.67-2.47 (2H, m), 2.25-1.98 (2H, m), 1.32 (3H, d), 0.91 (3H, t). 95.1% por LCMS, 367.2 (MH^+), 99.8% d.e., 1H NMR >95%	De Ejemplo 380 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (3 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 8.5

		mg (4% rendimiento).
427	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.64 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.10-8.09 (1H, m), 7.55-7.45 (2H, m), 4.71-4.62 (1H, m), 3.08-3.03 (1H, m), 2.54-2.51 (2H, m), 2.16-1.98 (2H, m), 1.30 (3H, d), 0.89 (3H, t). 98.8% por LCMS, 367.2 (MH^+), 98.1% d.e., 1H NMR >95%	De Ejemplo 380 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (3 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 4.1 mg (2% rendimiento).
428	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.00 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.58-7.43 (2H, m), 4.64 (1H, dd), 3.62 (1H, m), 2.70-2.50 (2H, m), 2.30-2.15 (1H, m), 2.11-1.94 (1H, m), 1.34 (3H, d), 0.90 (3H, t). 99.4% por LCMS, 382.2 (MH^+). 99.8% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 381 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (6 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5% MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 7.3 mg (7.0%).
429	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.99 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.55-7.43 (2H, m), 4.63 (1H, dd), 3.40 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.26-1.96 (2H, m), 1.34 (3H, d), 0.89 (3H, t). 94.9% por LCMS, 382.2 (MH^+). 1H NMR >90%.	De Ejemplo 381 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (6 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5% MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 0.7 mg (0.7%).
430	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.55 (2H, d), 7.55-7.39 (2H, m), 7.22 (1H, t), 4.57 (1H, dd), 3.59-3.49 (1H, observed sextet), 2.55-2.43 (2H, 2xdd), 2.18-2.10 (1H, m), 1.98-1.92 (1H, m), 1.26 (3H,	De Ejemplo 382 usando Métodos Generales 1, 2 y 3.

	d), 0.82 (3H, t). 98.1% por LCMS, 367.2 (MH^+). 98.2% d.e., 1H NMR >95%.	Purificación en sílica (30g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 10%MeOH/EtOAc+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 82mg (32%).
431	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.58-8.53 (2H, m), 7.48-7.40 (2H, m), 7.22 (1H, t), 4.57 (1H, dd), 3.36-3.27 (1H, m), 2.67-2.50 (2H, m), 2.13-1.89 (2H, m), 1.26 (3H, d), 0.81 (3H, t). 96.8% por LCMS, 367.3 (MH^+). 87.5% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 382 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (30g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 10%MeOH/EtOAc+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 37mg (15%).
432	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.95 (2H, s), 7.46-7.31 (2H, m), 4.55 (1H, q), 3.55 (1H, obs sextet), 2.62-2.39 (2H, m), 2.16-1.92 (2H, m), 1.26 (3H, d), 0.83 (3H, t). 94.7% por LCMS, 382.1 (MH^+), 98.4% d.e., 1H NMR >95%	De Ejemplo 383 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (11 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 5.5 mg (3% rendimiento).
433	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.27 (2H, s), 7.48-7.39 (2H, m), 4.56 (1H, q), 3.38-3.29 (1H, m), 2.52 (2H, d), 2.10-1.90 (2H, m), 1.27 (3H, d), 0.81 (3H, t). 95.0% por LCMS, 382.1 (MH^+), 98.9% d.e., 1H NMR >95%	De Ejemplo 383 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (11 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 11.8 mg (6% rendimiento).
434	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.78 (1H, d), 7.57-7.48 (3H, m), 7.38-7.25 (2H, m), 4.61 (1H, dd),	De Ejemplo 384 usando Métodos

	3.59 (1H, obs sextet), 2.64-2.43 (2H, 2 x dd), 2.20-1.91 (2H, m), 1.29 (3H, d), 0.87 (3H, t). 99.0% por LCMS, 422.1 (MH^+), 99.9% d.e., 1H NMR>95%	Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (10 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5% MeOH/EtOAc + 0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 14.5 mg (6% rendimiento).
435	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.77 (1H, d), 7.56-7.49 (3H, m), 7.38-7.24 (2H, m), 4.61 (1H, dd), 3.39 (1H, obs sextet), 2.61-2.46 (2H, m), 2.15-2.01 (2H, m), 1.29 (3H, d), 0.85 (3H, t). 99.8% por LCMS, 422.1 (MH^+), 99.2% d.e., 1H NMR >95%	De Ejemplo 384 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (10 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5% MeOH/EtOAc + 0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 30.5 mg (14% rendimiento).
436	LCMS: 437.2 (MH^+), 27% purity	De Ejemplo 385 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (5 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3 después Purificación en sílica (6 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5% MeOH/EtOAc + 0.1% NH_3. Dió 50 mg material crudo.
437	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 9.19 (1H, br s), 8.68 (1H, d), 8.62 (1H, d), 7.74-7.65 (2H, m), 4.73 (1H, dd), 3.68-3.60 (1H, observed sextet), 2.69-2.56 (2H, 2xdd), 2.30-2.23 (1H, m), 2.13-2.00 (1H,	De Ejemplo 386 usando Métodos

	m), 1.37 (3H, d), 0.92 (3H, t). 96.1% por LCMS, 423.2. 99.3% d.e.,1H NMR >95%.	Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (20 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 en MeOH 90:10:2. 2M HCl/EtO Ac/Et_2O Dió 59 mg (37%).
438	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 9.20 (1H, br s), 8.67 (1H, d), 8.62 (1H, d), 7.73-7.64 (2H, m), 4.72 (1H, dd), 3.49-3.39 (1H, observed sextet), 2.69-2.62 (2H, m), 2.25-2.10 (2H, m), 1.35 (3H, d), 0.92 (3H, t). 97.7% por LCMS, 423.2 (MH^+). 95.7% d.e.,1H NMR >95%.	De Ejemplo 386 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (20 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 en MeOH 90:10:2. 2M HCl/ EtOAc/Et_2O Dió 26 mg(16%).
439	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.56-7.49 (2H, m), 4.60 (2H, q), 3.56 (1H, obs sextet), 2.64-2.42 (5H, m), 2.22-1.91 (2H, m), 1.28 (3H, d), 0.83 (3H, t). 98.9% por LCMS, 387.1 (MH^+), 99.9% d.e., 1H NMR >95	De Ejemplo 387 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (10 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 22 mg (13% rendimiento).
440	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.55-7.47 (2H, m), 4.59 (1H, q), 3.32 (1H, obs sextet), 2.59 (3H, s), 2.53-2.50 (2H, m), 2.14-1.93 (2H, m), 1.28 (3H, d), 0.81 (3H, t). 99.4% por LCMS, 387.1 (MH^+), 96.1% d.e., 1H NMR >95%	De Ejemplo 387 usando Métodos Generales 1, 2 y 3.. Purificación en sílica (10 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 18 mg (10% rendimiento).

441	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.89 (1H, dd), 7.70-7.50 (3H, m), 7.28 (1H, d), 4.66 (1H, dd), 3.65-3.55 (1H, m), 3.27 (6H, s), 2.63 (2H, s), 2.30-1.95 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.89 (3H, t). 99.6% por LCMS, 409.2 (MH^+). 99.2% d.e., 1H NMR >95%	De Ejemplo 389 usando Métodos Generales 1, 2 y 3.. Purificación en sílica (21 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 10% MeOH/EtOAc+0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 39 mg (12.7%).
442	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.88 (1H, dd), 7.62-7.52 (3H, m), 7.26 (1H, d), 4.64 (1H, dd), 3.47-3.36 (1H, m), 3.26 (6H, s), 2.61 (2H, m), 2.27-2.00 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.89 (3H, t). 99.6% por LCMS, 409.2 (MH^+). 97.2% d.e., 1H NMR >95%	De Ejemplo 389 usando Métodos Generales 1, 2 y 3.. Purificación en sílica (21 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 10% MeOH/EtOAc+0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O Dió 16 mg (5.2%).
443	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.89 (2H, d), 7.64-7.45 (2H, m), 6.96 (2H, d), 4.65 (1H, m), 3.56 (1H, m), 2.70-2.47 (2H, m), 2.30-2.14 (1H, m), 2.11-1.94 (1H, m), 1.34 (3H, d), 0.91 (3H, t).94.9% por LCMS, 408.3 (MH^+). 99.7% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 390 usando Métodos Generales 1, 2 y 3.. Purificación en sílica (20 g 2:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5-10% MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/DCM/Et_2O Dió 5.0 mg (4.1%).
444	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.88 (2H, d), 7.62-7.46 (2H, m), 6.97 (2H, d), 4.63 (1H, dd), 3.42 (1H, m), 2.68-2.48 (2H, m), 2.26-2.00 (2H, m), 1.50 (3H, d), 0.90 (3H, t). 98.8% por LCMS, 408.3 (MH^+). 95.8% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 390 usando Métodos Generales 1, 2 y 3.. Purificación en sílica (20 g 2:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5-10% MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/DCM/Et_2O Dió 12.1 mg (10.0%).
445	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 9.17 (1H, d), 9.00 (1H, dd), 8.68 (1H, ddd), 7.98 (1H, dd), 7.90 (1H, t), 7.63 (1H, d), 4.10 (1H, d), 3.86-3.76 (1H, observed sextet), 2.71-2.53 (2H, 2xdd), 1.59-1.53 (1H, m), 1.38 (3H, d), 1.07-0.91 (1H, m), 0.89-0.63 (2H, m), 0.49-0.31 (1H, m). 99.6% por LCMS, 390.2	De Ejemplo 393 usando Métodos Generales 1, 2 y 3.. Purificación en sílica (25 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: EtOAc/ MeOH/2% aq NH_3 en MeOH

	(MH^+). 99.1% d.e.,1H NMR >95%.	90:8:2 2M HCl/EtOAc/ Et_2O Dió 59 mg (18%).
453	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.88 (1H, dd), 7.65-7.55 (3H, m), 7.06 (1H, d), 4.08 (1H, d), 3.76 (1H, m), 2.72-2.53 (2H, m), 1.60-1.45 (1H, m), 1.38 (3H, d), 1.04-0.90 (1H, m), 0.84-0.62 (2H, m), 0.42-0.32 (1H, m).85.8% por LCMS, 97.1% d.e., 1H NMR >95%.	De KI-28 usando Método General 3. Purificación en sílica (40g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5%MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/DCM/Et_2O Dió 19mg.
454	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.89 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7.62-7.52 (2H, m), 7.06 (1H, d), 3.95 (1H, d), 3.54-3.40 (1H, m), 2.63 (2H, d), 1.69-1.54 (1H, m), 1.35 (3H, d), 1.01-0.88 (1H, m), 0.80-0.64 (2H, m), 0.49-0.36 (1H, m). 100% por LCMS, 393.2 (MH^+). 94.8% d.e., 1H NMR >95%.	De KI-28 usando Método General 3. Purificación en sílica (40 g 1:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5% MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/DCM/Et_2O Dió 24 mg (8.7%).
455	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.40 (1H, d), 8.10 (1H, d), 7.62 (2H, m), 7.41 (1H, dd), 4.08 (1H, d), 3.83-3.70 (1H, m), 2.71-2.46 (2H, m), 1.60-1.46 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.02-0.90 (1H, m), 0.84-0.65 (2H, m), 0.46-0.34 (1H, m). 99.8% por LCMS, 421.2 (MH^+). 98.7% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 398 por medio de intermedios KI-29 y KI-30 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (40 g 2:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5-7% MeOH/ DCM +0.1% NH_3. 2M HCl/DCM /Et_2O Dió 38 mg (10.5%).
456	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.42 (1H, d), 8.10 (1H, d), 7.64-7.56 (2H, m), 7.42 (1H, dd), 4.00 (1H, d), 3.57-3.44 (1H, m), 2.63 (2H, m), 1.68-1.55 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.01-0.90 (1H, m), 0.80-0.66 (2H, m), 0.52-0.36 (1H, m).100% por LCMS, 421.2 (MH^+). 90.1% d.e., 1H NMR >95%.	De Ejemplo 398 por medio de intermedios KI-29 y KI-30 usando Métodos Generales 1, 2 y 3. Purificación en sílica (40 g 2:1 mezcla normal/TLC). Eluyente: 5-7% MeOH/ DCM +0.1% NH_3.

		2M HCl/DCM/ Et_2O Dió 20 mg (5.5%).
457	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.52 (2H, m), 7.41-7.29 (2H, m), 7.17-7.06 (1H, m), 6.89 (2H, d), 4.64 (1H, d), 3.50 (2H, t), 3.47-3.39 (1H, m), 3.08 (2H, t), 2.80 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 2.19-2.06 (1H, m), 1.72-1.57 (2H, m), 1.57-1.42 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.24-1.10 (1H, m), 1.04 (3H, t), 0.88 (3H, t). m/z: 450.2 (Molecular ion)	Como Ejemplo 277 usando Ejemplo 346 en paso 1. Separación de diastereómeros por hplc preparativa.
458	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.07 (1H, d), 7.99-7.82 (1H, m), 7.68-7.49 (3H, m), 4.66 (1H, dd), 3.49-3.42 (1H, m), 2.73-2.49 (2H, m), 2.27-2.05 (5H, m), 1.46-1.37 (3H, m), 0.92 (3H, t). m/z: 423 (Molecular ion)	Preparado análogamente al Ejemplo 277 usando benciamina De Ejemplo 355 en Paso 1
459	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55 (2H, d), 7.40-7.29 (2H, m), 7.10 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.00 (1H, d), 3.56-3.43 (1H, m), 2.64 (2H, d), 1.60 (1H, s), 1.35 (3H, d), 1.02-0.89 (1H, m), 0.81-0.67 (2H, m), 0.50-0.38 (1H, m). m/z: 376 (Molecular ion)	Preparado análogamente al Ejemplo 88 usando benciamina De Ejemplo 463
460	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.92 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 7.60-7.54 (2H, m), 7.12 (1H, d), 4.66 (1H, dd), 2.67 (1H, d), 2.63 (1H, d), 2.25-2.07 (2H, m), 1.50 (3H, s), 1.39 (3H, s), 0.91 (3H, t). m/z: 395 (Molecular ion)	Ejemplo 460
461	m/z: 296 / 298 (Molecular ion)	Como para 112 usando 4-nitro-2-cloropiridina
462	m/z: 310 (Molecular ion)	Como para Ejemplo 132, Paso 1 usando Intermedio Clave 3a y 6-(tert-butoxicarbonilmetil-amino)-piridina-3-ácido borónico Seguido por Intermedio Clave 1, Paso 6

463	m/z: 274 (Fragment: $[M+H-NH3]^+$)	Como para Ejemplo 88 al Paso 6 pero usando una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio en Paso 5.
464	m/z: 376 (Molecular ion)	Como para Ejemplo 88 pero usando una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio en Paso 5.
465	m/z: 261 (Fragment: $[M+H-NH3]^+$)	Como para Ejemplo 88 al Paso 6 pero usando una solución de bromuro de vinilmagnesio en Paso 5.
466		Hecho usando los métodos descritos en el presente documento
467		Hecho usando los métodos descritos en el presente documento
468		Hecho usando los métodos descritos en el presente documento
469		Hecho usando los métodos descritos en el presente documento
470		Hecho usando los métodos descritos en el presente documento
471		Hecho usando los métodos descritos en el presente documento

472		Hecho usando los métodos descritos en el presente documento

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

EJEMPLO A

Proteasa NS3 del Ensayo VHC

Ensayo de Proteasa NS3

Las funciones de la proteasa NS3 del VHC se han estudiado ampliamente y se consideran como objetivos potenciales para la terapia antiviral:véase por ejemplo las muchas referencias mencionadas en la sección introductoria de esta solicitud. Por lo tanto, la actividad de los compuestos de la invención como agentes anti-VHC se evaluó usando una proteasa NS3 del VHC de longitud completa.

La actividad de la proteasa NS3/4a de longitud completa se midió usando un ensayo basado en FRET utilizando un sustrato de péptido derivado del sitio de escisión NS4A/B (Anaspec) y marcado en un extremo con un inhibidor de un fluorófo

ro (QXL520) y en el otro con un fluoróforo (5-FAMsp). NS3/4a (producido internamente por métodos de la literatura) se incubó con los compuestos de prueba y sustrato de péptido en 50 mM de Tris pH8, DTT 20 mM, 1 % de CHAPS, 10 % de glicerol y 5 % de DMSO. La reacción se siguió mediante el control del cambio en la fluorescencia en un lector de placas Géminis de dispositivos moleculares durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las velocidades iniciales se calcularon a partir de las curvas de progreso utilizando SoftMax Pro (Dispositivos moleculares). Los valores de IC_{50} se calcularon a partir de curvas repetidas utilizando el *software GraphPad Prism*.

Las actividades de los compuestos que tienen valores de IC_{50} de 10µM o menos y los compuestos que muestran la inhibición de al menos 40 % a una concentración de 3 µM o inferior se establecen en la tabla de abajo. En la tabla, " Ex " se refiere al ejemplo en el que se describe el compuesto.

Ej. No.	Actividad IC_{50} (µM) o % de inhibición	Ej. No.	Actividad IC_{50} (µM) o % de inhibición	Ej. No.	Actividad IC_{50} (µM) o % de inhibición
1	2.5	131A	1.2	229	1.7
2	2.2	132B	0.52	230	0.17
3	2.1	133	0.7	232	1.8
4	7	134B	0.084	233	0.11
5	2	135	9.7	234	57%@0.03 µM
8	0.33	136	1.1	235	0.43
9	40.5%@0.01 µM	137	0.45	236	50%@3 µM
10	1.8	138	0.63	237	0.087
11	2.2	139	1.3	238B	58%@0.03µM
12	1.2	140	1.3	239	41%@0.03µM
13	3.1	141	2.8	240	42%@0.01µM
14	1.7	143	0.54	241	47%@0.01 µM
16	4	144	0.4	242	3.9
19	9.8	145A	7.4	244	0.47
22	3.2	146	3.1	246	0.17
27	1	147	0.11	249	0.38
29	4.4	148	1.7	250	0.95
31	7.1	149	3	251	0.061
32	0.88	150	2	252	1.9
34	4	151	3.1	253	0.41

37	5.6	152	6.9	255	0.23
38	9.7	154	0.18	260	0.17
40	6.3	155	1.7	261	1.2
41	7.1	156	6.2	262	5.9
43	6.6	157	2.1	263	0.39
44	4.7	158	0.42	264	4.6
45	1.7	162	6.8	265	1.1
49	3.2	163	2.5	266C	0.087
52	1.8	164	0.27	267	0.48
53	5	166	2.1	270	1.6
54	1.4	167	6.1	271	0.26
56	1.1	168	3.7	272	0.88
58	1	169	4.8	273B	2.3
59B	2.1	170	2.3	275	0.41
62	7.2	171	7.7	277	0.11
64	0.43	172	3.7	278	3.9
65	2.1	173	3.5	280	5.3
66	0.75	174	6.2	281	10
67	3.4	176	1.7	282	0.73
69	6	178	2.2	283	0.75
70	0.73	179	0.61	284	1.4
71	0.95	180	3.7	285	2.4

72B	0.7	181	2.3	286	3
75	3.3	182	5.7	287	0.44
76	2.9	183	1.2	288	1.4
77	0.59	184	6.1	289	1.1
78	1.2	185	1.5	290	3.4
79	0.31	186	0.039	313	0.15

81	0.39	187	6.9	315	3.5
82	1.9	188	2.7	316	0.4
83	6.7	189	8.6	317	0.45
84	0.45	190	1.8	318	6.4
88	0.1	192	3.1	319	3.5
89	3.9	193	0.96	321	1.6
91	2.4	194	3.1	322	0.27
92	0.91	196	0.42	323	3.1
93	0.79	197	2.6	324	1.8
95B	0.41	198	1.6	326	3.9
96	6.7	199	3.8	328	1.4
97	0.84	201	0.2	329	57%@0.03μM
98	1.6	202	5.4	330	1.1
100	1.1	203	1.6	331	49.5%@0.03μM
101	1.3	204	0.72	333	0.061
107	0.22	207	0.21	336	1
108B	1.9	208	3.4	337	7.6

110	2.6	209	4.9	338	2
111	0.63	210	0.16	339	65%@0.01μM
112	0.16	211	0.072	340	0.08
113	0.68	212	0.82	342	2.7
114	1	213	0.13	343	6.3
115	1.8	215	0.61	344	1.5
116	0.13	216	0.97	345	1.8
118	1.7	218	8.2	346	5
119	0.32	219	0.22	347	2.7
121	0.21	220	4.6	348	10
122	1	221	0.43	350	2.6
123	1.6	222	0.37	351	6.4
124	0.11	223	0.081	352	0.32
125	0.23	224	65.5%@0.01 μM	356	6.4
127	0.11	225B	0.73	357	5.7
128	1.2	226	0.2	358	0.91
129	0.36	227	2.2		
130	1.3	228	1.6		

Los compuestos de los Ejemplos 6, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 28, 30, 33, 35, 36, 39, 42, 46, 48, 50, 51, 57, 59A, 60, 61, 73, 74A, 74B, 80, 85, 87B, 90, 94, 99, 102, 105B, 117, 120, 126, 131B, 142, 153, 159, 160, 161, 165, 175, 177, 191,

205, 206, 214, 217, 231, 236, 247, 248, 254, 257, 258, 259, 268, 269, 276A, 276B, 291, 292, 294, 299, 304, 307, 308, 314, 320, 325, 327, 332, 334, 335, 341, 353, 354, 355 y 359 todos tienen los valores IC_{50} de 10-150 µM contra la actividad de la proteasa de NS3/4ª de longitud completa en el ensayo anterior demuestra al menos el 40% de la inhibición de la actividad de la proteasa NS3/4a de longitud completa a una concentración de 100 µM en el ensayo anterior.

Los resultados demuestran que los compuestos de la invención son buenos inhibidores de la actividad de la proteasa de NS3/4a del VHC de longitud completa y deben por lo tanto exhibir buena actividad antiviral.

Ejemplo B

Ensayo del Replicón

Las actividades de los compuestos de la invención contra el VHC en un entorno celular se analizaron utilizando un ensayo del replicón como se describe a continuación.

Por lo tanto, las células Huh- 7 persistentemente infectadas con un constructo de ARN-VHC (Bartenschlager, R. He

patitis C replicons: potential role for drug development. *Nature Rev. Drug Discov.* 1, 911-916 (2002)) que comprende: 5 ' y 3 ' regiones no traducidas (NTR); los genes no estructurales NS3 a NS5b, así como el gen de resistencia a los fármacos G418, neomicina, (para la selección de células que llevan el replicón VHC de ARN) fusionado con el gen reportero de luciferasa de luciérnaga (firefly) (pFKI3889luc-ubi-neo/NS3-3 '/ET), se utilizaron para determinar la actividad antiviral que se basa en una célula de compuestos utilizando la actividad de luciferasa como una lectura indirecta de la carga de ARN del VHC. En este ensayo las células 4 x 10^{-3} huh- 7 persistentemente infectadas con el constructo de replicón subgenómico VHC anterior se pusieron en placa/pocillo en una placa de cultivo de tejido de 96 pocillos. Las células se dejaron adherir durante la noche en un medio DMEM suplementado con 10 % de FBS 1 % NEAA, y 250 mg/ml de gentamicina. El día siguiente el medio se reemplazó con 200 µl/pocillo de medio fresco que como se describe anteriormente carecen de gentamicina. A continuación, se añadieron diluciones semilogarítmicas de compuestos en medio para triplicar los pocillos (no de borde) de las células cultivadas para dar una concentración final de DMSO 0.1 %. Las placas se incubaron a continuación a 37 ° C en una atmósfera de 5 % de CO2 y aire durante 72 h. Después de la 72 h de incubación, los valores de CC50 del compuesto se determinaron me

diante la adición de 20 µl de Alamar Blue ™ (Biosource International, Camarillo, CA, EE.UU.) a cada pocillo e incubando durante 6 h a 37 ° C en una atmósfera de 5 % de CO_2 y aire. La placa se leyó a 535 nm (excitación) y 590 nm (emisión) en un lector SpectraMax Gemini (Dispositivo Molecular) para determinar el número de células viables mediante la medición de la conversión de rezasurin (azul Alamar) a resorufina en respuesta a la actividad mitocondrial. Con el fin de determinar el efecto antiviral de estos compuestos de valores de EC_{50} se determinaron midiendo la actividad de luciferasa de las células. La solución azul de Alamar se eliminó de los pocillos y se reemplazó con 100 µl/pocillo de medio junto con 100 µl/pocillo de un reagente Bright-Glo y se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de la transferencia de 100 µl/pocillo a una placa de 96 pocillos de fondo blanco a leerse en un luminómetro tal como se describe en el protocolo *Bright- Glo Luciferase Assay System* (promega). Las actividades de los compuestos de la invención en el ensayo anterior, tal como se define por los valores de EC_{50} (lectura de luciferasa EC_{50}), se exponen en la tabla de abajo.

Ej. No.	Actividad EC_{50} (μM)	Ej. No.	Actividad EC_{50} (μM)	Ej. No.	Actividad EC_{50} (μM)	Ej. No.	Actividad EC_{50} (μM)
1	15	2	2.4	3	22	4	13
5	0.13	6	0.14	8	10	9	10
11	0.8	12	10	13	2	14	2
16	0.58	17	2.8	18	1.6	19	10
21	>30	22	6.6	24	18	27	0.26
29	0.47	32	8	34	1.2	44	9.9
45	9.1	49	>30	50	23	52	9.4
53	26	56	11	57	29	58	27
59B	3	60	3	61	>30	62	>30
64	>25:18	65	28:12	66	>30:>30	67	>30:>30
70	33:27	71	>30:>30	72B	8.1:0.26	73	>30:>30
74A	>30:>30	75	9.6:4.8	76	15:6	77	13:12
78	11:9.6	79	>30:>10	80	>10:>10	81	13:11
82	17:0.79	83	26:17	84	>30:18	85	>30:18
87B	>10:3.9	88	>10:0.4	89	13:1.8	90	9.6:0.36
91	>10:>10	92	>30:>30	93	12:1.8	95B	19:0.16
96	6.3:0.24	97	>10:>10	98	>10:>10	100	>30:>18
101	18:0.23	107	>10:>10	110	4.6:2.3	112	>10:>10
114	>10:>10	115	>10:>10	116	27:0.19	118	4.9:4.4
119	3:3.4	123	>10:4.7	124	>10:0.28	125	28:0.38

127	>30:0.014	128	>10:>10	131A	>10:>10	134B	>10:0.4
137	5.4:7.8	143	9.9:6.2	145A	7.6:9.5	154	>10:17
155	>10:>10	163	0.75:0.94	164	3:2.3	165	>10:>10
178	19:8	186	>30:0.13	196	>10:0.27	201	>10:>10
207	>10:>10	210	none:0.2	211	>30:0.066	212	>10:>10
213	1.7:5.2	216	>10:>10	219	>10:0.32	221	>30:>30
222	>10:>10	223	>30:>30	224	4.5:0.0088	225B	0.82:0.68
226	3:2.9	230	>10:0.48	233	31:0.079	234	>3:7.3
235	2.4:0.6	236	6.2:1.7	237	>1:0.031	238B	3.8:0.03
239	6:0.97	240	3.7:8.9	241	24:0.98	242	3.4:0.89
243	>10:3.8	244	9.2:0.099	246	>10:>10	249	1.5:4.6
250	4.3:1	251	5:1.8	252	2.8:0.88	253	7.4:0.13

255	>10:0.012	260	2.7:0.043	263	4.5:1.6	264	0.7:0.6
265	0.95:0.47	266C	>1:0.023	267	>10:>10	271	2.1:0.34
272	6.3:5.3	273B	3:0.76	275	>10:>10	277	1.4:1
280	5.1:0.4	281	3.9:0.79	282	3.2:0.37	283	3.8:0.27
284	>10:>10	287	20:6.5	288	11:1.4	289	0.84:0.18
290	3.7:10	301	>30:26	302	>30:6.9	313	>10:>10
315	>10:>10	316	>10:>10	317	>10:2.7	319	6.7:8.6

322	>10:1.2	324	>10:>10	325	>10:>10	329	4.9:4
331	>10:>10	333	>30:0.057	400	>3:3	402	>10:>10
404	>3:0.023	405	>3:0.3	407	>3:0.11	409	>3:0.02
410	>3:0.31	413	>3:3	417	>3:0.91	419	>3:0.82
421	>3:0.4	423	>3:1.4	425	>3:0.35	429	>3:3
431	>3:>3	433	>3:1.6	435	>3:3	438	>3:>3
444	>3:0.82	446	>3:0.071	450	>3:0.009	454	>3:0.16
456	>3:>3	458	>30:3.5	459	>3:0.63	460	>3:0.13
464	>3:0.63	468	>3:>3	472	>3:>3	473	>3:0.13

EJEMPLO C

Ensayo de Helicasa del VHC

Las funciones de VHC NS3 NTPasa/helicasa se han estudiado ampliamente y se consideran como posibles objetivos para la terapia antiviral:véase por ejemplo las muchas referencias que figuran en la sección introductoria de esta solicitud. Por lo tanto, la actividad de los compuestos de la invención como agentes anti-VHC se evaluó usando un ensayo de helicasa del VHC.

El ensayo de helicasa utilizado se basa en el método de Boguszewka-Chachulska, (FEBS Letters 567 (2004) 253-258). El ensayo utiliza un sustrato de ADN, con la etiqueta del extremo 5' con Cy3 (Cy3- TAGTACCGCCACCCTCAGAACCTTTTTTTTTTTTT) recocido a un oligo de ADN marcado en el extremo 3' con un *Black Hole Quencher* (GGTTCTGAGGGTGGCGGTACTA-BHQ -2). Cuando se separan las hebras marcadas, la fluorescencia incrementa y la hebra inhibidora libre se previene de volver a recocerse por su unión a una hebra complementaria de captura (TAGTACCGCCACCCTCAGAACC). Cada pocillo contiene enzima 50 nM NS3 del VHC, 0.25 nM de los oligos del ADN recocidos de inhibición de la fluorescencia, hebra de captura de 3.125uM, ATP 2 mM en un tampón que contiene 30 mM de Tris, pH 7.5, 10 mM de MnCl2, 0.1 % de Tween 20, 5 % de glicerol, 0.05 % de azida de sodio. La fluorescencia se controla continuamente a 580 nm después de la excitación a 550 nm.

Los ensayos de formación de complejos funcionales entre los sustratos dúplex proteasa-helicasa y ARN de longitud completa también se pueden realizar por el método descrito por Ding et al. (Ding, SC, et al. (2011) J. Virol. 85 (9), desde 4.343 hasta 4.353).

EJEMPLO D

Las actividades biológicas de las combinaciones de los compuestos de la invención con otros agentes activos

El ensayo de replicón descrito en el Ejemplo B anterior se puede utilizar para determinar la reducción de la carga de ARN del VHC derivados de la utilización de combinaciones de compuestos de la invención con otros agentes activos. Los métodos usados difieren de los establecidos en el Ejemplo B sólo con respecto a las concentraciones de los compuestos probados, en los que los compuestos ensayados se combinan en un conjunto de matrices de 8 x 8 con concentraciones de 0, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, y 8,0 x la EC_{50} predeterminado de cada respectivo compuesto probado. Los EC_{50}s de los compuestos de los Ejemplos 88 y 238B, Danoprevir y VX -222 se establecieron como 300 nM, 30 nM, 1.0 nM y 3.0 nM, respectivamente, de acuerdo con las observaciones anteriores. Se observaron los valores de luminiscencia más bajos, como una Salida para leer los niveles de ARN de replicón de VHC en una manera dependiente de la dosis para todos los inhibidores de VHC en combinación con otros compuestos probados aquí (Figuras 1a-d a continuación). Las parcelas Synergy generadas a partir de estos datos utilizando el modelo de la Independencia de Bliss también demostraron aditividad o sinergia de todas las combinaciones

de compuestos probados.

Con el fin de determinar directamente los niveles de ARN del replicón del VHC en replicón de VHC teniendo células Huh- 7, las células se sembraron a 100.000 células/pocillo, en placas de 6 pocillos de cultivo de tejidos, y deja que se unan durante toda la noche antes de la adición del compuesto a una concentración final de DMSO de 0.1 %. A las 72 horas post-adición del compuesto de ARN fue extraído de células de sólo DMSO tratadas y un compuesto de células tratadas utilizando un equipo Qiagen RNeasy (Qiagen) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Todas las muestras se normalizaron a continuación, para la concentración de ARN total. A continuación, el análisis cuantitativo de RT-PCR se llevó a cabo utilizando los cebadores de genes NS5B del VHC específicos:HCV5BF:CTCCATGGCCTTAGCGCATTT y HCV5BR:AAAAAACAGGATGGCCTATTGG en una reacción de un solo paso utilizando el equipo de *Quantitect SYBR Green RT-PCR* (Qiagen) siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, el ARN de la muestra (2 ng) se combinó con los cebadores NS5A enumerados anteriormente a una concentración final de 1µM y un volumen igual de 2x *Quantitect SYBR Green RT-PCR Master Mix*. Las reacciones se transfirieron a una placa de pared delgada 96 y la reacción de RT se llevó a cabo utilizando el instrumento Mx3005P (Stratagene) a 50 ° C duran

te 30 minutos, seguido de una etapa de desnaturalización a 94 ° C durante 15 min. La amplificación por PCR se llevó a cabo en 45 ciclos, cada uno de los cuales era 94 ° C durante 15 s egundos seguido por 59 ° C durante 30 segundos, luego 72°C du rante 2 minutos. La amplificación de HPRT ARN para cada muest ra se determinó en reacciones separadas. La cantidad de ARN d e entrada de la muestra de control sin tratar se varió con el fin de generar una curva estándar por el cual los niveles re lativos de ARN replicón de cada muestra tratada podrían ser e xpresados como cambios de veces en relación con la muestra de control sin tratar. Los niveles GT1b de replicón de HCV pres entan como una reducción log_{10} del control no tratado. Los val ores se calculan a partir de la media de tres experimentos in dependientes, donde los niveles de VHC log_{10}/GAPDH en días 3, 7, 10, y 14 después del tratamiento con compuesto se restaron de los niveles de VHC log_{10}/GAPDH de ARN del control no trata do. Las muestras se trataron a 10 x la CE_{50} del compuesto seña lado, usado como se indica para la longitud de tiempo indicad o (Figura 2). La disminución de replicón de ARN del VHC con e l compuesto del Ejemplo 88 era comparable con el tiempo con D anoprevir y VX-222. Las mayores reducciones en el ARN del rep licón de VHC de ARN se observaron en las muestras tratadas co n el compuesto del Ejemplo 88 en combinación con cualquiera d e Danoprevir o VX-222.

La existencia del compuesto resitente a las cuasiespecies de replicón de HCV se analizó usando ensayos de formación de colonias, donde la aparición de variantes resistentes a compuestos de replicón de HCV pueden permitir la producción suficiente de replicón de neomicina codificada para la supervivencia celular en medio que contiene 1 mg/ml de gentamicina (Life Technologies). 4.000 células portadoras de replicón se pusieron en placa/pocillo en placas de 12 pocillos, o 20.000 células portadoras de replicón/pocillo en platos de 10 cm, y se dejaron adherir durante la noche. Los compuestos se añaden entonces a las concentraciones indicadas, ya sea solos o en combinación en 0.1 % de DMSO concentración final. El medio utilizado también contenía 1 mg/ml de geneticina. Las placas se incubaron a continuación a 37 ° C en una atmósfera de 5 % de CO2 y aire durante 24 días la solución del medio/compuesto con 1 mg/ml de geneticina se reemplazó dos veces cada 7 días, antes de la tinción con azul de colonias supervivientes de *Coomasie* (Figura 3 a-d). La aparición de colonias resistentes a compuestos fue eliminado de manera más eficiente con combinaciones de compuestos que con el uso de cualquier compuesto probado solo.

EJEMPLO E

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

(i) La formulación de la tableta

Una composición de tableta que contiene un compuesto de la fórmula (1) se prepara mezclando 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente, y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y la compresión para formar una tableta de una manera conocida.

(ii) Formulación de la cápsula

Una formulación de cápsula se prepara mezclando 100 mg de un compuesto de la fórmula (I) con 100 mg de lactosa y rellenando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura opacas estándar.

(iii) Formulación inyectable I

Una composición parenteral para la administración por inyección se puede preparar disolviendo un compuesto de la fórmula (1) (por ejemplo, en una forma de sal) en agua que contiene 10 % de glicol de propileno para dar una concentración de un compuesto activo de 1.5 % en peso. La solución se esteriliza después por filtración, se envasa en una ampolla y se sella.

(iv) Formulación inyectable II

Una composición parenteral para inyección se prepara disolvie ndo en agua un compuesto de la fórmula (1) (por ejemplo, en f orma de sal) (2 mg/ml) y manitol (50 mg/ml), estéril filtrand o la solución y llenado en sellables de 1 ml viales o ampolla s.

(v) Formulación inyectable III

Una formulación para la administración i.v. por medio de una inyección o infusión se puede preparar disolviendo el compues to de fórmula (1) (por ejemplo, en una forma de sal) en agua a 20 mg/ml. El vial se sella y se esteriliza en autoclave.

(vi) Formulación inyectable IV

Una formulación para la administración i.v. por medio de una inyección o infusión se puede preparar disolviendo el compues to de fórmula (1) (por ejemplo, en una forma de sal) en agua que contiene un tampón (por ejemplo, 0.2 M de acetato de pH 4 .6) a 20mg/ml. El vial se sella y se esteriliza en autoclave.

(vii) La formulación de inyección subcutánea

Una composición para la administración subcutánea se prepara mediante la mezcla de un compuesto de la fórmula (1) con acei te de maíz de grado farmacéutico para dar una concentración d

e 5 mg/ml. La composición se esteriliza y se envasa en un rec ipiente adecuado.

(viii) Formulación liofilizada

Las alícuotas de compuesto formulado de fórmula (I) se coloca n en viales de 50 ml y liofilizada. Durante la liofilización, las composiciones se congelan usando un protocolo de congela ción de un solo paso a (-45 ° C). La temperatura se eleva a - 10 ° C para el recocido, entonces se baja a la congelación a -45 ° C, seguido de secado primario a +25 ° C durante aproxim adamente 3400 minutos, seguido de un secado secundario con el aumento de pasos si la temperatura a 50 ° C. La presión dura nte el secado primario y secundario se fija en 10664000 milip ascales.

Equivalentes

Los ejemplos anteriores se presentan con el propósi to de ilustrar la invención y no deben interpretarse como la imposición de cualquier limitación en el alcance de la invenc ión. Será fácilmente evidente que numerosas modificaciones y alteraciones pueden ser hechas a las modalidades específicas de la invención descrita anteriormente e ilustrada en los eje mplos sin apartarse de los principios subyacentes de la inven

ción. Todas estas modificaciones y alteraciones están destina

das a ser aceptadas por esta solicitud.

Figure 1a

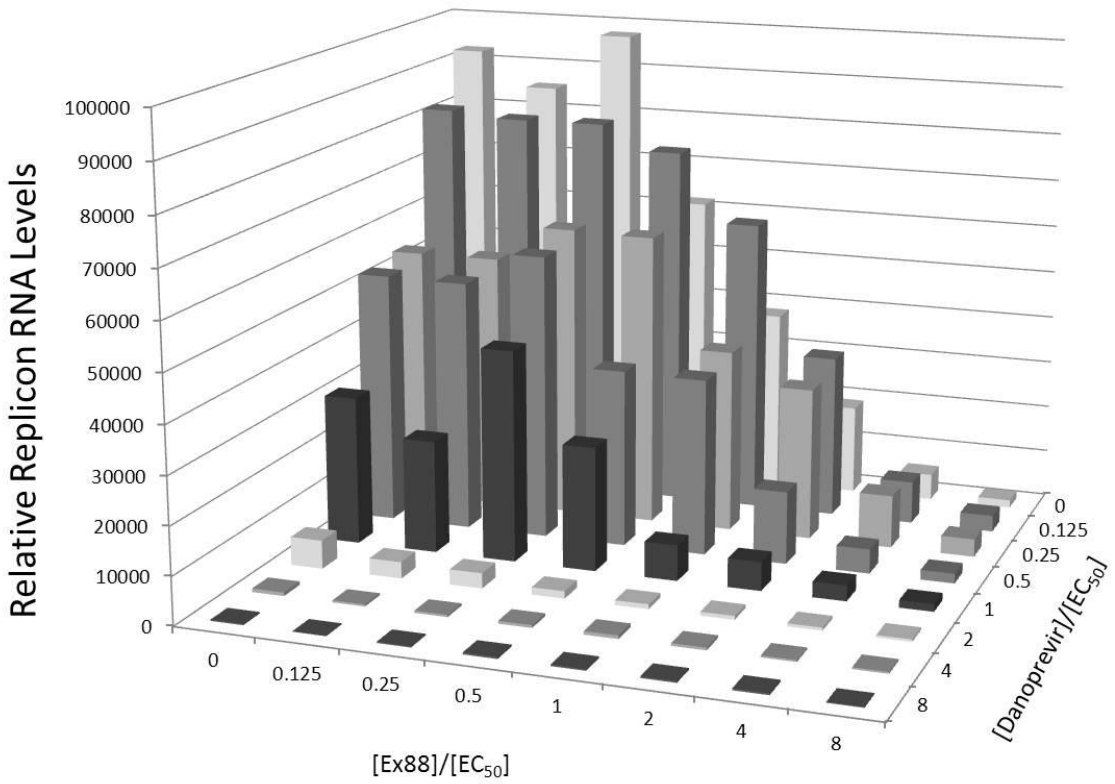


Figure 1b

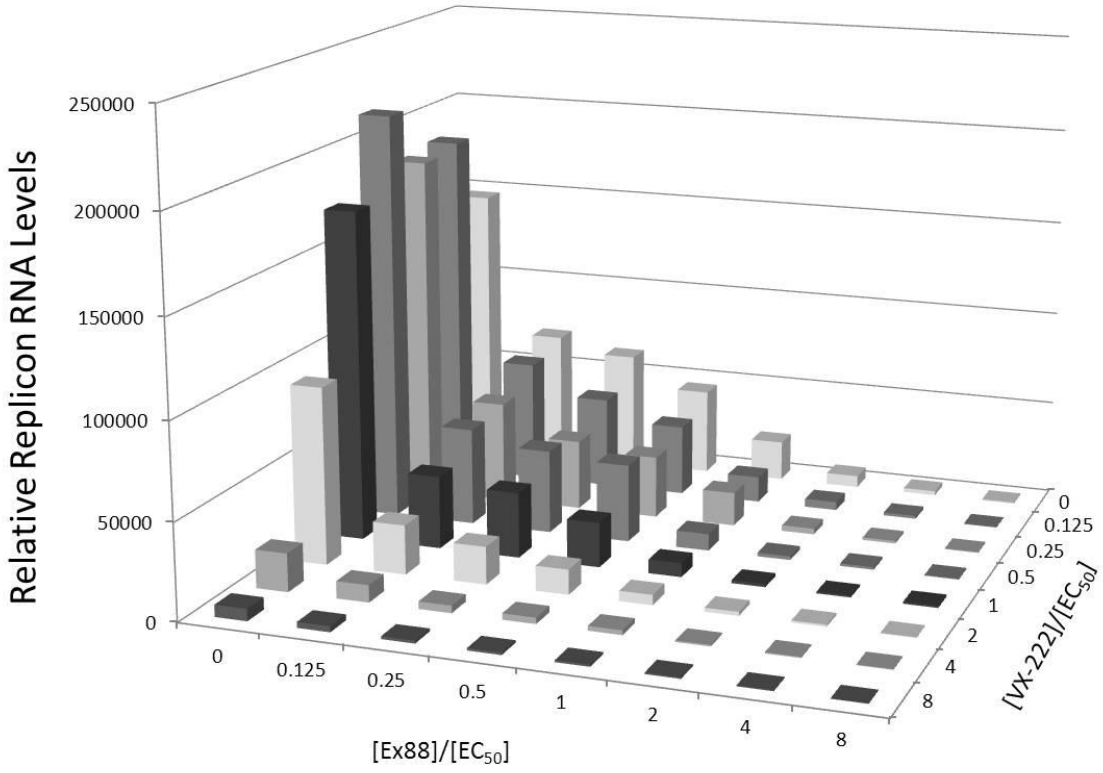


Figure 1c

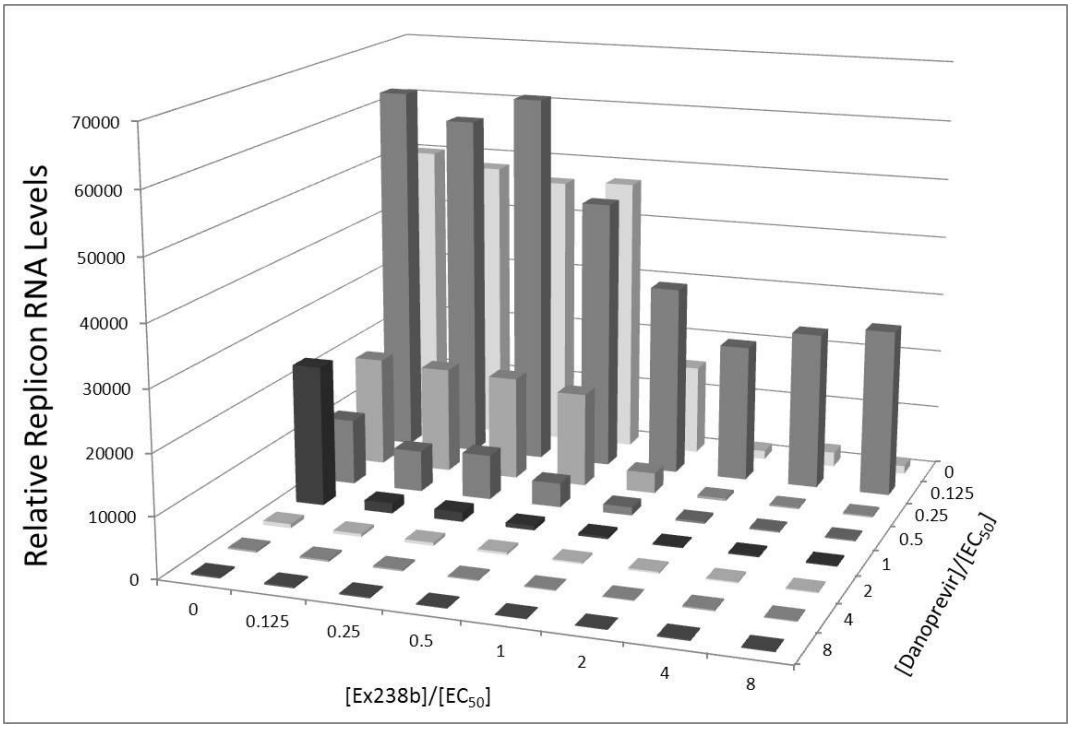


Figure 1d

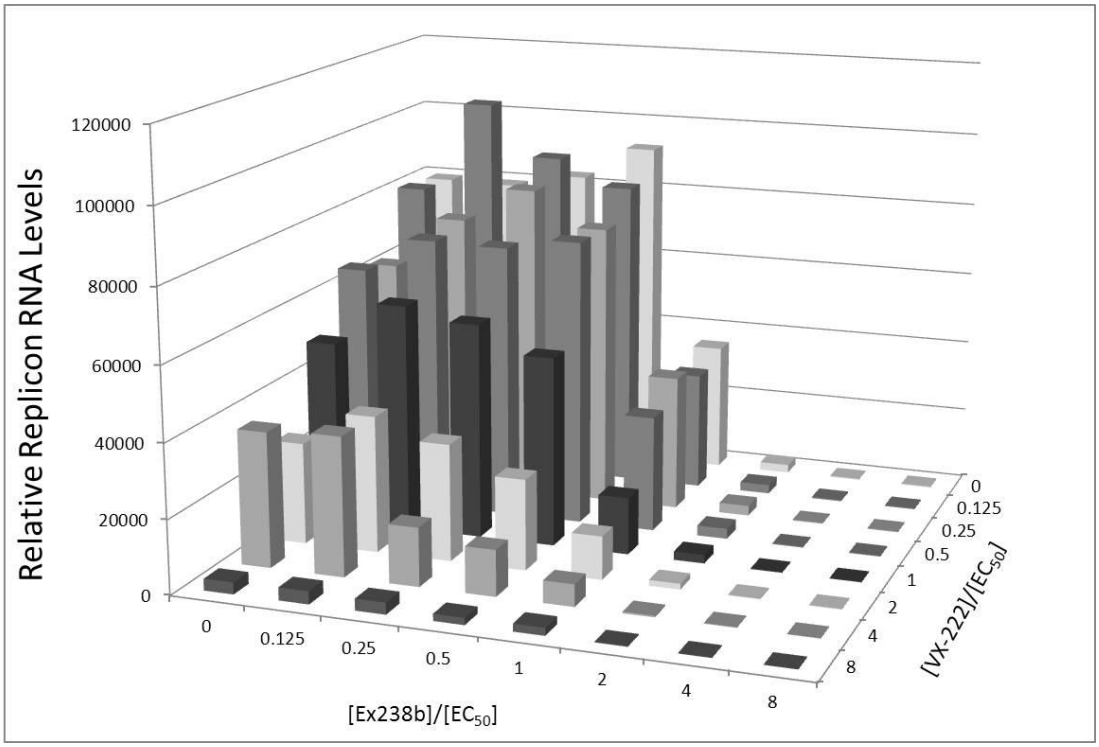
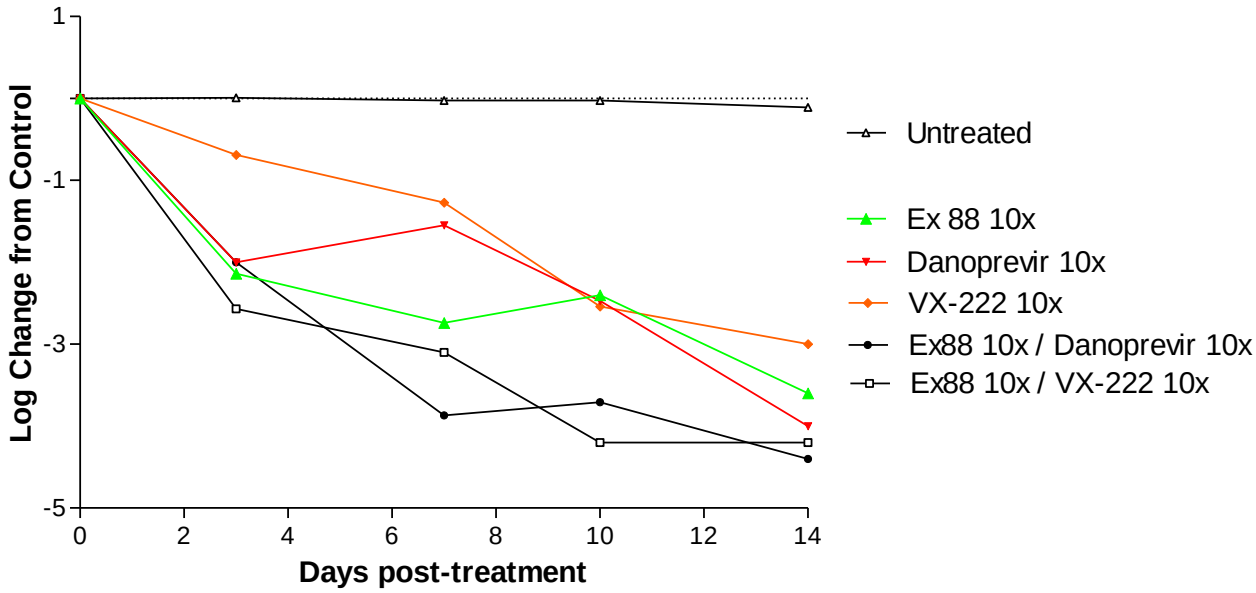
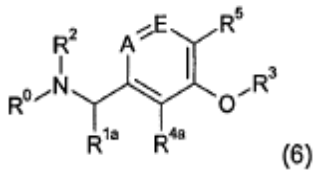


Figure 2


1
-1
-3
-5
0
2
4
6
8
10
12
14
Log Change from Control
Days post-treatment
Untreated
Ex 88 10x
Danoprevir 10x
VX-222 10x
Ex88 10x / Danoprevir 10x
Ex88 10x / VX-222 10x

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (6):



(6)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo, en donde:

A es CH, Cf o nitrógeno;

E es CH, Cf o nitrógeno;

R^0 es hidrógeno o C_{1-2} alquilo ;

R^{1a} se selecciona entre ;

- $CONH_2$;

- CO_2H ;

- Un grupo de hidrocarbono C_{1-8} acílcico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^6, en donde un átomo de carbono del grupo de hidrocarbono C_{1-8} acíclico puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo o grupo seleccionado entre O, S, NR^c, S (O) y SO_2, o dos átomos de carbono no adyacentes del grupo de hidrocarbono C_{1-8} acíclico opcionalmente pueden ser sustituidos por un grupo seleccionado de $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 y SO_2NR^c proporciona que en cada caso al menos un átomo del grupo de hidrocarbono C_{1-8} acíclico permanece ; y

- un grupo monocíclico, carbocíclico o heterocíclico de un an

illo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1, 2, 3 o 4 miembros de un heteroátomo son seleccionados entre O, N y S, el grupo carbocíclico o heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a};

R^2 se selecciona de hidrógeno y un grupo R^{2a};

R^{2a} se selecciona de un grupo de hidrocarbono C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^8 en donde un átomo de carbono del grupo de hidrocarbono C_{1-8} acíclico puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo o grupo seleccionado de O y NR^c siempre que al menos un átomo de carbono del grupo hidrocarbono C_{1-8} acíclico permanece ; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros son anillos de miembros de heteroátomo seleccionados de O, N y S ; y un grupo heterocíclico bicíclico de un anillo de 9 ó 10 miembros, de los cuales el anillo de 1 ó 2 miembros son átomos de nitrógeno, uno de los anillos del grupo bicíclico heterocíclico siendo un anillo que contiene nitrógeno no aromático ; el grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico y el grupo bicíclico heterocíclico estando cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes R^{7b} ;

en donde al menos uno de R^1 y R^2 es distinto de hidrógeno ;

R^3 es un anillo 3-a 10- miembros monocíclico o bicíclico, carbocíclico o heterocíclico que contiene un anillo de

0, 1, 2 ó 3 miembros de un heteroátomo seleccionados de N, O y S, y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13} ;

R^{4a} se selecciona de halógeno ; ciano ; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor ; Alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor ; hidroxi -alquilo C_{1-4} ; y C_{1-2}-alcoxi -C_{1-4} alquilo ;

R^5 se selecciona de hidrógeno y un sustituyente R^{5a} ;

R^{5a} se selecciona de alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor ; C_{1-3} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor ; halógeno ; ciclopropilo ; ciano ; y amino;

R^6 se selecciona de hidroxi ; flúor; carbamoil ; mono-o di-C_{1-4} alquilocarbamoil ; nitro ; amino ; mono-o di-C_{1-4} alquilamino ; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros de un heteroátomo seleccionados de O, N y S, el grupo carbocíclico o heterocíclico está siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7c} ;

R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e} y R^{7f} son cada uno independientemente seleccionado de oxo ; amino ; halógeno ; ciano ; hidroxi ; C_{1-4} alquilo ; hidroxi -C_{1-4} alquilo ; amino-C_{1-4} alquilo ; mono-y di-C_{1-4} alquilamino-C_{1-4} alquilo ;

R^8 se selecciona de hidroxi ; halógeno ; ciano ; C (= NH) NHR^9 ; C (= O) $NR^{10}R^{11}$; amino ; mono-o di-C_{1-4} alquilamino; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico no aromático de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros de un heteroátomo seleccionados de O, N y S, el grupo carbocíclico o heterocíclico está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7d} ; y un grupo heterocíclico aromático seleccionado de pirrol, imidazol, pirazol, indol y piridona, el grupo heterocíclico aromático está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes R^{7e} ; siempre y cuando el átomo de carbono del grupo de hidrocarbono C_{1-8} acíclico que está unido directamente a la fracción NR^0 no puede ser sustituido con hidroxi o un sustituyente N-ligado;

R^9 se selecciona de hidrógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcanoilo ;

R^{10} se selecciona de hidrógeno y C_{1-4} alquilo ;

R^{11} se selecciona de hidrógeno; hidroxi ; C_{1-4} alcoxi ; amino ; mono-o di-C_{1-4} alquilamino; un grupo monocíclico no aromático carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros de un heteroátomo seleccionados de O, N y S, el grupo heterocíclico carbocíclico no aromático siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7f} ; y C_{1-6} alquilo, en donde el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustit

uyentes R^{12} ;

o $NR^{10}R^{11}$ forma un anillo heterocíclico no aromático que tiene un total de un anillo de 4 a 7 miembros de los cuales 1 ó 2 son átomos de nitrógeno y los otros son átomos de carbono, di cho anillo heterocíclico no aromático está sinedo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, amino y C_{1-4} alquilo ;

R^{12} se selecciona de hidroxi ; C_{1-4} alcoxi ; ciano ; C_{1-4}alcoxicarbonil ; amino ; mono-o di-C_{1-4} alquilamino ; C_{3-6}cicloalquilamino ; $CONH_2$; CONH (C_{1-4} alquilo) ; CON (C_{1-4} alquilo)$_2$ y un grupo-NH-CH_2-Cyc ; donde Cyc es un benceno, furano, tiofeno o anillo de piridina ;

R^{13} se selecciona entre halógeno ; ciano ; nitro ; CH = NOH ; y un grupo R^a-R^b ; y está opcionalmente seleccionado además de oxo ;

R^a es un enlace, O, CO, X^1C (X^2), C (X^2) X^1, X^1C (X^2) X^1, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2 ;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hidrocarbono C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno, ciano, nitro, carboxi, amino, mono-o di-C_{1-4} alquilamino, y un grupo cíclico R^d; en donde uno o dos, pero no todos de los átomos de carbono del grupo hidrocarbono C_{1-8} acíclico puede estar reemplazado opcionalmente por O, S, SO, SO_2, NR^c, X^1C (X^2), C (X^2) X^1 o

$X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2 ;

el grupo cíclico R^d es un anillo grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico que tiene un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1, 2 ó 3 miembros de un heteroátomo seleccionados de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos, siendo el grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{14} ; pero excluyendo la combinación en donde R^a es un enlace y R^b es hidrógeno ;

R^{14} se selecciona de oxo ; halógeno ; ciano ; y R^a-R^e ;

R^e es hidrógeno o un grupo hidrocarbono C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fenil ; hidroxi ; oxo ; halógeno ; ciano ; carboxi ; amino ; mono-o di-C_{1-4} alquilamino; en donde uno o dos, pero no todos de los átomos de carbono del grupo hidrocarbono C_{1-8} acíclico puede estar reemplazado opcionalmente por O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ o $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c o NR^cSO_2 ;

X^1 es O o NR^c ;

X^2 es = O o = NR^c ; y

R^c es hidrógeno o C_{1-4} alquilo.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en A es CH y E es CH.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque R^0 es hidrógeno.

4 Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^{1a} se selecciona de:

- un grupo hidrocarbono C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con un sustituyente R^6, en donde un átomo de carbono de un grupo hidrocarbono C_{1-8} acíclico puede estar opcionalmente reemplazado por un heteroátomo de O ; y
- un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3, 4, 5 ó 6 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros de un heteroátomo son seleccionados entre O y N, el grupo carbocíclico o heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{7a}.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque R^{1a} es etilo.

6 Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R^2 se seleccion

a entre hidrógeno y un grupo R^{2a} en donde R^{2a} se selecciona de un grupo C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente R^8 ; ciclohexilo sustituido con un sustituyente R^{7b} ; piridina opcionalmente sustituida con un sustituyente R^{7b} ; y tetrahidroisoquinolina ; en donde el sustituyente R^8 se selecciona de hidroxi ; C (= O) $NR^{10}R^{11}$; piperidina ; pirrol e imidazol.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque R^2 es un grupo R^{2a}, en donde R^{2a} es un grupo C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido con un sustituyente R^8 ; en dondeel sustituyente R^8 se selecciona de hidroxi y C(= O) $NR^{10}R^{11}$.

8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque R^2 es hidrógeno.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque R^{4a} es flúor.

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R^5 es flúor o cloro.

11 Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque R^3 se selecciona de grupos arilo y heteroarilo monocíclico de 6- miembros que contienen anillos de 0, 1 ó 2 miembros de nitrógeno y estando opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13}. ; Los grupos heteroarilo bicíclicos de 9- miembros que contienen anillos de 1, 2, 3 ó 4 miembros de un heteroátomo seleccionados de O, N y S y siendo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes R^{13} ; grupos heterocíclicos bicíclicos parcialmente aromáticos de 9 – y 10- miembros que contienen un anillo de benceno fusionado a un anillo heterocíclico de 5- ó 6- miermbros no aromático que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S, dichos grupos heterocíclicos bicíclicos parcialmente aromáticos siendo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo y R^{13}.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque R^3 se selecciona de fenil y piridil, sinedo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^{13} ; y grupos heterocíclicos bicíclicos parcialmente aromáticos de 9- miembros que contienen un anillo de benceno fusionado a un anillo heterocíclico de 5 miembros no aromático que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O y N, dichos grupos heterocíclicos bicíclicos parcialmente aromáti

cos que no está sustituido o está sustituido con uno o dos su stituyentes seleccionados de C_{1-4} alquilo ;.

13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de l as reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque los sustituy entes R^{13} se seleccionan de halógeno ; ciano ; nitro ; CH = NO H ; y un grupo R^a-R^b ;

R^a es un enlace, O, CO, X^1C (X^2), C (X^2) X^1, SO_2, NR^c, SO_2NR^c o NR^cSO_2 ;

R^b es hidrógeno; un grupo cíclico R^d; o un grupo hidrocarbono C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituy entes seleccionados de hidroxi, oxo, halógeno, ciano, amino, mono- o di-C_{1-4} alquilamino, y un grupo cíclico R^d; en donde u no o dos, pero no todos de los átomos de carbono del grupo hi drocarbono C_{1-8} acíclico puede estar opcionalmente reemplazad os por O, NR^c, X^1C (X^2), C (X^2) X^1 o X^1C (X^2) X^1 ; SO_2NR^c o NR^cSO_2 y en donde el grupo cíclico R^d es un grupo monocíclico carbo cíclico o heterocíclico que tiene un anillo de 3 a 7 miembros , de los cuales los anillos de 0, 1, 2 ó 3 miembros de un het eroátomo son seleccionados entre O y N, el grupo carbocíclico o heterocíclico, siendo opcionalmente sustituido con uno o m ás sustituyentes seleccionados de R^{14} ; pero excluyendo la com binación en donde R^a es un enlace y R^b es hidrógeno ;

R^{14} se selecciona de ciano ; y R^a- R^e ;

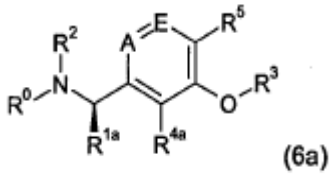
R^e es hidrógeno o un grupo hidrocarbono C_{1-8} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de fenil e hidroxi

X^1 es O o NR^c ;

X^2 es = O o = NR^c ; y

R^c es hidrógeno o C_{1-4} alquilo.

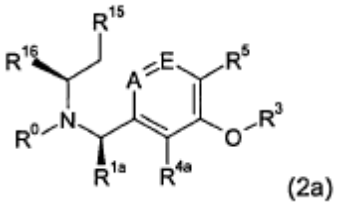
14 Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 que tiene la forma isomérica (6a). :



(6a)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo, en donde A, E, R^0, R^{1a}, R^2, R^3, R^{4a} y R^5 son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15 Un compuesto de conformidad con la reivindicación 14, que tiene la fórmula (2a). :



(2a)

o una sal, N-óxido o tautómero del mismo, en donde:

R^{15} se selecciona de hidrógeno; un sustituyente R^8 ; un grupo hidrocarbono C_{1-3} acíclico opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^8 en donde un átomo de carbono del grupo hidrocarbono C_{1-3} acíclico opcionalmente puede ser sustituido por un heteroátomo o un grupo seleccionado de O y NR^c siempre y cuendo al menos un átomo de carbono del grupo hidrocarbono C_{1-3} acíclico se mantiene ; un grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico de un anillo de 3 a 7 miembros, de los cuales los anillos de 0, 1 ó 2 miembros son anillos de miembros de un heteroátomo seleccionados de O, N y S ; y un grupo heterocíclico bicíclico de un anillo de 9 ó 10 miembros, de los cuales los anillos de 1 ó 2 miembros son átomos de nitrógeno, uno de los anillos del grupo heterocíclico bicíclico siendo un anillo que contiene nitrógeno no aromático ; el grupo monocíclico carbocíclico o heterocíclico y el grupo heterocíclico bicíclico estando cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes R^{7b} ;

R^{16} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-4} alquilo ; y

A, E, R^0, R^{1a}, R^3, R^{4a}, R^5 y R^8 son como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

16. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde

A es CH ;

E es CH ;

R^0 es hidrógeno o etilo ;

R^{1a} se selecciona de:

• C_{1-5} alquilo no sustituido o sustituido con un sustituyente seleccionado de:

o amino ;

o hidroxi ;

o metoxi;

o flúor;

o isopropilamino ;

o piridilaminocarbonil ; y

o C (O) NH_2;

• tetrahidropiridil ;

• piridil ;

• piperidinil ;

• piperidinilmetil ;

• piperidinil ;

• ciclohexenil ;

• ciclopropil ;

• tetrahidrofuranil ;

• tetrahidropiranil ;

• tetrahidropiranilmetil ; y

• dihidroimidazolil ;

R^2 se selecciona de hidrógeno y R^{2a} ;

R^{2a} se selecciona de :

• C_{1-3} alquilo opcionalmente sustituido con :

o pirrolil;

o pirazolil ;

o imidazolil en donde el imidazolil está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metil o etil ;

o ciclopropil ;

o azetidinil ;

o piperidinil;

o indolil;

o piridil;

O hidroxi ;

o SH;

o ciano; y

o metoxi;

• alilo ;

• dihidroxipropil ;

• ciclobutil ;

• ciclopentil ;

• aminociclohexil ;

• aminociclobutil ;

• piperidinil ;

• aminometilpirimidinil ;

• CH (R^{17}) $(CH_2)_aC(O)NR^{18a}R^{18b}$ donde a es 0 ó 1; R^{17} es hidrógeno

, C_{1-3} alquilo o ciclopropilo ; R^{18a} es hidrógeno o metil y R^{18b} se selecciona entre :

- o hidrógeno;
- o metil;
- o ciclopropil ;
- o amino-C_{2-4} alquilo;
- o dimetilaminoetil ;
- o etilaminoetil ;
- o cianometil ;
- o hidroxi-C_{2-4} alquilo ;
- o piridil;
- o $CH_2C(O)OCH_3$;
- o $CH_2C(O)NH_2$;
- o amino ;
- o metoxi;
- o oxetanil ;
- o azetidinil ;
- o aminociclobutil ;
- o pirrolidinil;
- o piperidinil;
- o bencilaminoetil ;
- o o $NR^{18a}R^{18b}$ forma un anillo de piperazina o diazepina ;

• piridil opcionalmente sustituido con amino ;

• tetrahidroisoquinolinilo ;

• dihidroisoindolil ; y

• imidazolil ;

en donde al menos uno de R^1 y R^2 es distinto de hidrógeno ;

R^3 se selecciona de :

• fenil no sustituido ;

• fenil sustituido con un sustituyente seleccionado entre :

o-(CH_2) y$NHSO_2CH_3$ donde y es 0 ó 1 ;

o etilo;

o hidroximetil;

o hidroxietilo;

o metoxietil;

o pirrolidinilcarbonil ;

o C (O) NHR^{19} ; donde R^{19} es hidrógeno o cianoetilo ;

o C (O) $NR^{20}R^{21}$ donde R^{20} es metil y R^{21} es pirazol-4-ilmetil o 1-bencilpirazol-4-ilmetil;

o- CH (CH_3) OC (O) $NHCH_2CH_3$;

o CH_2OC (O) $NHCH_2$Cyp donde Cyp es ciclopropil ;

o flúor;

o cloro;

o nitro;

o ciano;

o dimetilamino;

o cianometil ;

o trifluorometilo;

o metilsulfonil ;

o- NH (CO) $NHCH_2CF_3$;

o- CH_2NHC (O) CH_3;

o metiloxadiazolil ;

o oxazolil ;

o- SO_2NHCH_3 ;

o cianociclopropil ;

o hidroximetilciclopropil ;

o CH = N-OH ;

o etinilo;

• fenil destituido en donde los dos sustituyentes se seleccionan entre ciano, flúor, cloro, metil, metoxi, nitro, oxazolil, C (O) NH_2, trifluorometil, acetilamino y amino;

• piridina no sustituida o sustituida con un sustituyente seleccionado de amino, acetilamino, cloro, ciano, metil, C (O) NH_2 e hidroximetil;

• piridazina sustituida con cloro ;

• dihidrobenzofurano ;

• dihidroindol sustituido con dos grupos metil ; y

• piridona ;

R^4 se selecciona entre flúor y cloro ; y

R^5 se selecciona de flúor; cloro; metil y etil.

17. Una composición farmacéutica que comprende un c

ompuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicac iones 1 a 16 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto como se define en cualquiera de la s reivindicaciones 1 a 16 para uso en medicina, por ejemplo e n la la profilaxis o el tratamiento de infecciones del virus de la hepatitis C (VHC).

19. Una combinación de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y (i) un agente adicional anti- virus de la hepatitis C o (ii) un agente anti cancerígeno

20. Una invención como se define en cualquiera de l as realizaciones 1.0, 1.00, 1.1 a 1.222, 2.1 a 2.3, 3.1 a 3.1 3 y 4.1 en el presente documento.

- piperidinil ;
- aminometilpirimidinil ;
- CH (R^{17}) $(CH_2)_a$C(O)N$R^{18a}R^{18b}$ donde a es 0 ó 1; R^{17} es hidrógeno , C_{1-3} alquilo o ciclopropilo ; R^{18a} es hidrógeno o metil y R^{18b} se selecciona entre :

o hidrógeno;

o metil;

o ciclopropil ;

o amino-C_{2-4} alquilo;

o dimetilaminoetil ;

o etilaminoetil ;

o cianometil ;

o hidroxi-C_{2-4} alquilo ;

o piridil;

o $CH_2C(O)OCH_3$;

o $CH_2C(O)NH_2$;

o amino ;

o metoxi;

o oxetanil ;

o azetidinil ;

o aminociclobutil ;

o pirrolidinil;

o piperidinil;

o bencilaminoetil ;

o o $NR^{18a}R^{18b}$ forma un anillo de piperazina o diazepina ;

• piridil opcionalmente sustituido con amino ;

• tetrahidroisoquinolinilo ;

• dihidroisoindolil ; y

• imidazolil ;

en donde al menos uno de R^1 y R^2 es distinto de hidrógeno ;

R^3 se selecciona de :

• fenil no sustituido ;

• fenil sustituido con un sustituyente seleccionado entre :

o-(CH_2) y$NHSO_2CH_3$ donde y es 0 ó 1 ;

o etilo;

o hidroximetil;

o hidroxietilo;

o metoxietil;

o pirrolidinilcarbonil ;

o C (O) NHR^{19} ; donde R^{19} es hidrógeno o cianoetilo ;

o C (O) $NR^{20}R^{21}$ donde R^{20} es metil y R^{21} es pirazol-4-ilmetil o 1-bencilpirazol-4-ilmetil;

o- CH (CH_3) OC (O) $NHCH_2CH_3$;

o CH_2OC (O) $NHCH_2$Cyp donde Cyp es ciclopropil ;

o flúor;

o cloro;

o nitro;

o ciano;

o dimetilamino;

o cianometil ;

o trifluorometilo;

o metilsulfonil ;

o- NH (CO) $NHCH_2CF_3$;

o- CH_2NHC (O) CH_3;

o metiloxadiazolil ;

o oxazolil ;

o- SO_2NHCH_3 ;

o cianociclopropil ;

o hidroximetilciclopropil ;

o CH = N-OH ;

o etinilo;

• fenil destituido en donde los dos sustituyentes se seleccionan entre ciano, flúor, cloro, metil, metoxi, nitro, oxazolil, C (O) NH_2, trifluorometil, acetilamino y amino;

• piridina no sustituida o sustituida con un sustituyente seleccionado de amino, acetilamino, cloro, ciano, metil, C (O) NH_2 e hidroximetil;

• piridazina sustituida con cloro ;

• dihidrobenzofurano ;

• dihidroindol sustituido con dos grupos metil ; y

• piridona ;

R^4 se selecciona entre flúor y cloro ; y

R^5 se selecciona de flúor; cloro; metil y etil.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso en medicina, por ejemplo en la la profilaxis o el tratamiento de infecciones del virus de la hepa

titis C (VHC).

19. Una combinación de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y (i) un agente adicional anti- virus de la hepatitis C o (ii) un agente anticancerígeno

20. Una invención como se define en cualquiera de las realizaciones 1.0, 1.00, 1.1 a 1.222, 2.1 a 2.3, 3.1 a 3.13 y 4.1 en el presente documento.

RESUMEN

La invención proporciona compuestos de la fórmula (I): o una sal, N-óxido o tautómero del mismo, en donde A es C H, CF o nitrógeno; E es CH, CF o nitrógeno; y R^0 es hidrógeno o C_{1-2} alquilo; R^{1a} es seleccionado de $CONH_2$; CO_2H;un grupo hi drocarbono C_{1-8} acíclico sustituido opcionalmente; y un grupo monocíclico, carbocíclico o heterocíclico sustituido opcional mente de anillos de 3 a 7 miembros, del cual anillos de 0, 1, 2,3 ó 4 miembros con un heteroátomo seleccionados de O, N y S; R^2 es seleccionado del hidrógeno y un R^{2a} grupo, R^{2a} se sele cciona de un grupo hidrocarbono d-8 acíclico sustituido opcio nalmente; un grupo monocíclico, carbocíclico o heterocíclico sustituido opcionalmente de un anillo de 3 a 7 miembros, del cual del anillo el anillo de 0, 1 ó 2 miembros son anillos co n un heteroátomo seleccionado de O, N y S; y un grupo herrocí clico, bicílico susituido opcionalmente de un anillo de 9 ó 1 0 miembros, de los cuales los anillos de 1 ó 2 miembros son á tomos de nitrógeno;en donde al menos uno de R^1 y R^2 es otro de l hidrógeno; R^3 es un anillo monocíclico o bicíclico, carbocí clico o heterocíclico de 3- a 10- miembros sustituido opciona lmente que contiene un anillo de 0, 1, 2 o 3 miembros con un heteroátomo seleccioando de N, O y S; R^{4a} es seleccionado del halógeno; ciano; C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno

o más átomos de fluorita; C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluorita; hidroxi-C_{1-4} alquilo; y C_{1-2} alcoxi-C_{1-4} alquilo; R^5 es seleccionado del hidrógeno y un sustituyente R^{5a}; y R^{5a} es seleccionado de C_{1-2} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluorita; C_{1-3} alcoxi opcionalmente sustituido con uno o más átomos de fluorita; halógeno, ciclopropil; ciano y amino. Los compuestos tienen actividad frente al vrus de la hepatitis C y puede usarse en la prevención o tratamiento de las infecciones de la hepatitis C viral.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 May 2013 (10.05.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/064538 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 209/14 (2006.01) *C07D 309/14* (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) *C07C 217/58* (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)
C07D 233/24 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
C07D 295/02 (2006.01) *A61K 31/415* (2006.01)
C07D 305/06 (2006.01) *A61K 31/4164* (2006.01)
C07D 305/08 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/071560

(22) International Filing Date:
31 October 2012 (31.10.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
1118876.0 1 November 2011 (01.11.2011) GB
61/554,415 1 November 2011 (01.11.2011) US
61/645,283 10 May 2012 (10.05.2012) US

(71) Applicant: **ASTEX THERAPEUTICS LIMITED** [GB/GB]; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB).

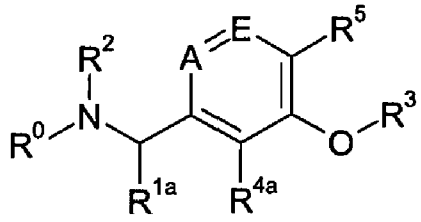
(72) Inventors: **WOODHEAD, Andrew, James**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **CHESSARI, Gianni**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **BESONG, Gilbert, Ebai**; Maler-Ernst-Strasse 27, 67098 Bad Duerkheim (DE). **CARR, Maria, Grazia**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **HISCOCK, Steven, Douglas**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **O'BRIEN, Michael, Alistair**; 4 Girdle Road, Hitchin Hertfordshire SG4 0AN (GB). **REES, David, Charles**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **SAALAU-BETHELL, Susanne, Maria**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **WILLEMS, Hendrika, Maria, Gerarda**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB). **THOMPSON, Neil, Thomas**; 436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge Cambridgeshire CB4 0QA (GB).

(74) Agent: **SCHLICH LLP**; 9 St Catherine's Road, Littlehampton, West Sussex, BN17 5HS (GB).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,

[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED BENZYLAMINE COMPOUNDS, THEIR USE IN MEDICINE, AND IN PARTICULAR THE TREATMENT OF HEPATITIS C VIRUS (HCV) INFECTION



(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds of the formula (I): or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein A is CH, CF or nitrogen; E is CH, CF or nitrogen; and R^0 is hydrogen or C_{1-2} alkyl; R^{1a} is selected from $CONH_2$; CO_2H; an optionally substituted acyclic C_{1-8} hydrocarbon group; and an optionally substituted monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2, 3 or 4 are heteroatom ring members selected from O, N and S; R^2 is selected from hydrogen and a group R^{2a}; R^{2a} is selected from an optionally substituted acyclic d-8 hydrocarbon group; an optionally substituted monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 ring members are heteroatom ring members selected from O, N and S; and an optionally substituted bicyclic heterocyclic group of 9 or 10 ring members, of which 1 or 2 ring members are nitrogen atoms; wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen; R^3 is an optionally substituted 3- to 10-membered monocyclic or bicyclic carbocyclic or heterocyclic ring containing 0, 1, 2 or 3 heteroatom ring members selected from N, O and S; R^{4a} is selected from halogen; cyano; C_{1-4} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-4} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; hydroxy-C_{1-4} alkyl; and C_{1-2} alkoxy-C_{1-4} alkyl; R^5 is selected from hydrogen and a substituent R^{5a}; and R^{5a} is selected from C_{1-2} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-3} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; halogen; cyclopropyl; cyano; and amino, The compounds have activity against hepatitis C virus and can be used in the prevention or treatment of hepatitis C viral infections.

WO 2013/064538 A1

NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

SUBSTITUTED BENZYLAMINE COMPOUNDS, THEIR USE IN MEDICINE, AND IN PARTICULAR THE TREATMENT OF HEPATITIS C VIRUS (HCV) INFECTION

This invention relates to novel substituted benzylamine compounds, their use in medicine, and in particular the treatment of hepatitis C virus (HCV) infections. Also provided are pharmaceutical compositions containing the compounds and processes for making them.

Related applications

This application is related to and claims the priority dates of UK patent application number GB1118876.0 filed on November 1, 2011, US provisional patent application number 61/554,415 filed on November 1, 2011, and US provisional application number 61/645,283 filed on May 10, 2012, the entire contents of each of which are incorporated herein by reference.

Background of the Invention

Hepatitis C is a chronic liver disease affecting an estimated 3% of the global population, and is caused by the hepatitis C virus. Patients infected with the virus run an 85% risk of developing cirrhosis of the liver and of these, 20% will subsequently progress to hepatocellular carcinoma. HCV is recognized as a major cause of end-stage liver disease and the leading cause of liver transplantation in the developed world [Davila, J.A., et al. (2004) *Gastroenterology*, **127**, 1372-1380; Liu, C.L. and Fan, S.T. (1997) *Am. J. Surg.*, **173**, 358-365; Garcia-Retortillo, M., et al. (2002) *Hepatology*, **35**, 680-687; Brown, R.S. (2005) *Nature,* **436,** 973-978]. Transplantation is not curative, since HCV-infected transplant recipients infect their donor livers. The disease burden and mortality related to HCV have risen substantially in the last decade and are predicted by the Centre for Disease Control and Prevention to increase further as the population infected, prior to widespread blood screening, ages.

The HCV genome encodes only 10 viral proteins, namely the structural proteins E1, E2 and C, and the non-structural proteins p7, NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a and NS5b. The NS3 protein is a bi-functional enzyme with a serine protease domain at the N-terminus and an ATP dependent helicase domain at the C-terminus.

The nomenclature set forth in Simmonds *et al.,* (1993) *J Gen Virol,* **74**(Pt. 11):2391-2399 is widely used and classifies HCV isolates into six major genotypes 1 to 6 with two or more related subtypes, e.g., 1a, 1b. Additional genotypes 7-10 and 11 have been proposed but the phylogenetic basis on which this classification is based has been questioned, and thus type 7, 8, 9 and 11 isolates have been reassigned as type 6, and type 10 isolates as type 3 (see Lamballerie *et al, J Gen Virol,* 78(Pt.1):45-51 (1997)). The major genotypes have been defined as having sequence similarities of between 55 and 72% (mean 64.5%), and subtypes within types as having 75%-86% similarity (mean 80%) when sequenced in the NS5 region (see Simmonds *et al., J Gen Virol,* 75(Pt. 5):1053-1061 (1994)).

Of the six known genotypes of HCV, genotypes 1a and 1b are the most prevalent worldwide, followed by 3 and 6. The order of genotypic incidence in the UK is 3a (37.2%), 1a (30.7%), 1b (18.4%) and 2b (6.1%) which account for 92.4% of the reported cases, while in the USA 94.3% of reported infections are caused by the 1a (78.9%) and 1b (15.4%) genotypes [HCV database website at http://hcv.lanl.gov/].

The standard therapy for HCV is under review following the approval of telaprevir and boceprevir. The nature and duration of the is dependent on which genotype being treated. For the treatment of infection with HCV genotype 4, the treatment regime remains a combination of weekly injections of pegylated interferon α and daily oral administration of ribavirin for a period of 48 weeks. For the treatment of infection by HCV genotype 1, the treatment regime comprises the administration of pegylated interferon α and the twice daily oral administration of ribavirin plus the three times daily oral administration of telapravir or boceprevir. For the treatment of infection by HCV genotypes 2 and 3, the treatment regime comprises the administration of pegylated interferon α and twice daily oral administration of 400 mg of ribavirin for twenty four weeks.The treatment of HCV infections is costly and is associated with numerous severe side effects, including psychiatric disorders (depression, headaches), neutropaenia, pancreatitis, diabetes, hypersensitivity reactions, haemolytic anaemia and fatigue. Ribavirin has been shown to be teratogenic in all animals tested and is contraindicated during pregnancy. Moreover, according to NICE, the treatment with pegylated interferon α ribavirin is only successful in 54-56% of patients infected with the 1a and 1b genotypes, leaving a large group of patients with no treatment alternatives.

Host genetic factors have been found to influence treatment outcome. In particular, a single nucleotide polymorphism (SNP) on chromosome 19, rs1297980, has been shown to have a strong association with response to current standard of care. Patients with the CC genotype of rs1297980 had greater than two-fold likelyhood to achieve SVR than patients with non CC genotype infected with genotype 1 HCV (Ge *et al.*,Nature 2009; 461:399-401). The trend was also evident in patients infected with GT2 and 3, though the effect was attenuated (Mangia *et al, Gastroenterology* (2010) 139(3):821-7).

The approval in the US and the European Union of the two NS3/4a active site protease inhibitors, telaprevir and boceprevir, is providing more treatment options to patients, with the National Institute for Clinical Excellence (NICE) issuing guidelines for their use. Both compounds show dramatic and sustained decreases in viral RNA levels in patients, but suffer from poor PK profiles and require high dosing regimes twice or thrice daily. In addition, both compounds lead to the emergence of resistance mutations [Sarrazin, C., et al. (2007) *Gastroenterology*, **132**, 1767-1777; Kim, A.Y. and Timm, J. (2008) *Expert Rev Anti Infect Ther.*, **6**, 463-478]. As both compounds bind in the same region of the protease enzyme, mutants

demonstrate cross resistance. Alternative therapies based on other HCV molecular targets, as well as second wave and second generation protease inhibitors are at earlier stages in clinical trials. Clinical experience suggests that emerging resistance is likely to be a major problem with most agents, with the possible exception of nucleot(s)ide based inhibitors of NS5b polymerase [Le Pogam, S., et al.(2010) *J. Infect Dis.* **202**,1510-9]. First-line therapies are likely to be combinations of effective agents that demonstrate differential cross resistance [Sarrazin, C. and Zeuzem, S (2010) *Gastroenterology*, **138**, 447-462].

Inhibition of the NS3/4a protease activity by small active site directed molecules has been shown to halt viral replication *in vitro*, in the replicon cell-based assay, in the chimeric mouse model and most importantly in the clinic [Lin, C., et al. (2006) *Infect Disord Drug Targets.* **6**, 3-16; Venkatraman, S., et al. (2006) *J. Med. Chem.* **49**, 6074-6086; Zhou, Y., et al. (2007) *J. Biol. Chem.* **282,** 22619-22628; Prongay, A.J., et al. (2007) *J. Med. Chem.* **50**, 2310-2318; and Hezode, C., et al. (2009) *N. Engl. J. Med.* **360**, 1839-49.

The HCV NS3 NTPase/helicase functions have also been extensively studied and are considered as potential targets for antiviral therapy [Frick, D.N. (2007) *Curr. Issues Mol. Biol.*, **9,** 1-20; Serebrov, V., et al. (2009*) J. Biol. Chem.*, **284** (4), 2512-21. However, no agents are reported to be in clinical development (Swan T. and Kaplan, K. (2012) Hepatitis C Drug Development Goes from Pony Ride to Rocket Launch- The pipeline report 2012 at http://www.pipelinereport.org/toc/HCV).

Agents that inhibit helicase function by competing with the nucleic acid substrate have also been reported [Maga, G., et al. (2005) *Biochem.*, **44**, 9637-44]. A recent publication by the group of A.M. Pyle, suggests that the full length NS3 protein must undergo a conformational change to facilitate the formation of the functional complex between the enzyme and substrate RNA [Ding, S.C., et al. (2011) *J. Virol.*, **85**(9) 4343-4353]. They propose that an extended conformation, also necessary to allow access of substrates to the protease active site, represents the functionally active form of the full length protein for RNA unwinding. Further support for the extended conformation and protease domain interaction with RNA comes from a study that reports the specific interaction of viral RNA with the NS3 protease active site [Vaughan, R. *et al.* (2012) Virus Research,169(1), 80-90, RNA binding by the NS3 protease of the hepatitis C virus, available on line at http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2012.07.007].

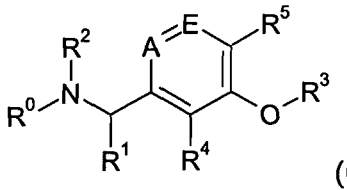
Jhoti et al. *Nature Chemical* Biology, 2012, doi:10.1038/nchembio.1081, available online (the entire contents of which are incorporated herein by reference) reports the discovery of a highly conserved novel binding site located at the interface between the protease and helicase domains of the Hepatitis C Virus (HCV) NS3 protein. This site is reported to have a regulatory function on the protease activity via an allosteric mechanism. Jhoti *et* al. propose that

compounds binding at this allosteric site inhibit the function of the NS3 protein by stabilising an inactive conformation and thus represent a new class of direct acting antiviral agents.

Summary of the Invention

The present invention provides compounds which are useful in the prevention or treatment of hepatitis C virus (HCV) infection.

Accordingly, in a first embodiment (Embodiment 1.0), the invention provides a compound for use in the prevention or treatment of a viral infection, wherein the compound has the formula (0):



(0)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

A is CH, CF or nitrogen;

E is CH, CF or nitrogen;

R^0 is hydrogen or C_{1-2} alkyl;

R^1 is selected from hydrogen and a group R^{1a}:

R^{1a} is selected from;

- $CONH_2$;
- CO_2H;
- an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O, S, NR^c, S(O) and SO_2, or two adjacent carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a group selected from $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 and SO_2NR^c provided that in each case at least one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group remains; and
- a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2, 3 or 4 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a};

R^2 is selected from hydrogen and a group R^{2a};

R^{2a} is selected from an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^8 wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O and NR^c provided that at least one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group remains; a monocyclic carbocyclic or

heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 ring members are heteroatom ring members selected from O, N and S; and a bicyclic heterocyclic group of 9 or 10 ring members, of which 1 or 2 ring members are nitrogen atoms, one of the rings of the bicyclic heterocyclic group being a non-aromatic nitrogen-containing ring; the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group and the bicyclic heterocyclic group each being optionally substituted with one or two substituents R^{7b};

wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen;

R^3 is a 3- to 10-membered monocyclic or bicyclic carbocyclic or heterocyclic ring containing 0, 1, 2 or 3 heteroatom ring members selected from N, O and S, and being optionally substituted with one or more substituents R^{13};

R^4 is selected from hydrogen and a substituent R^{4a};

R^{4a} is selected from halogen; cyano; C_{1-4} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-4} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; hydroxy-C_{1-4} alkyl; and C_{1-2} alkoxy-C_{1-4} alkyl;

R^5 is selected from hydrogen and a substituent R^{5a};

R^{5a} is selected from C_{1-2} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-3} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; halogen; cyclopropyl; cyano; and amino;

R^6 is selected from hydroxy; fluorine; carbamoyl; mono- or di-C_{1-4} alkylcarbamoyl; nitro; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7c};

R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e} and R^{7f} are each independently selected from oxo; amino; halogen; cyano; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-4} alkyl; amino-C_{1-4} alkyl; mono- and di-C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl;

R^8 is selected from hydroxy; halogen; cyano; C(=NH)NHR^9; C(=O)NR^{10}R^{11}; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7d}; and an aromatic heterocyclic group selected from pyrrole, imidazole, pyrazole, indole and pyridone, the aromatic heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7e}; provided that the carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group which is attached directly to the moiety NR^0 cannot be substituted with hydroxy or an N-linked substituent;

R^9 is selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkanoyl;

R^{10} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl;

R^{11} is selected from hydrogen; hydroxy; C_{1-4} alkoxy; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7f}; and C_{1-6} alkyl, wherein the C_{1-6} alkyl is optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents R^{12};

or $NR^{10}R^{11}$ forms a non-aromatic heterocyclic ring having a total of 4 to 7 ring members of which 1 or 2 are nitrogen atoms and the others are carbon atoms, the said non-aromatic heterocyclic ring being optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino and C_{1-4} alkyl;

R^{12} is selected from hydroxy; C_{1-4} alkoxy; cyano; C_{1-4}alkoxycarbonyl; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; C_{3-6}cycloalkylamino; $CONH_2$; $CONH(C_{1-4}alkyl)$; $CON(C_{1-4}alkyl)_2$ and a group –NH-CH_2-Cyc; where Cyc is a benzene, furan, thiophene or pyridine ring;

R^{13} is selected from halogen; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b; and is optionally further selected from oxo;

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2;

the cyclic group R^d is a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2 or 3 are heteroatom ring members selected from O, N and S and oxidised forms thereof, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14}; but excluding the combination wherein R^a is a bond and R^b is hydrogen;

R^{14} is selected from oxo; halogen; cyano; and R^a-R^e;

R^e is hydrogen or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl; hydroxy; oxo; halogen; cyano; carboxy; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2;

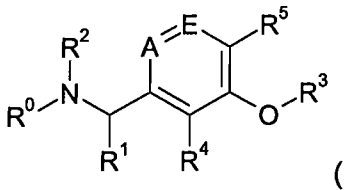
X^1 is O or NR^c;

X^2 is =O or =NR^c; and

R^c is hydrogen or C_{1-4} alkyl.

In another embodiment (Embodiment 1.00), the invention provides a compound of the formula (0) according to Embodiment 1.0 for use in the prevention or treatment of hepatitis C virus (HCV) infections.

In a further embodiment (Embodiment 1.1), the invention provides a compound of the formula (1):



(1)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

A is CH, CF or nitrogen;

E is CH, CF or nitrogen;

R^0 is hydrogen or C_{1-2} alkyl;

R^1 is selected from hydrogen and a group R^{1a}:

R^{1a} is selected from;

- $CONH_2$;
- CO_2H;
- an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O, S, NR^c, S(O) and SO_2, or two adjacent carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a group selected from $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 and SO_2NR^c provided that in each case at least one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group remains; and
- a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2, 3 or 4 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a};

R^2 is selected from hydrogen and a group R^{2a};

R^{2a} is selected from an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^8 wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O and NR^c provided that at least one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group remains; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 ring members are heteroatom ring members selected from O, N and S; and a bicyclic heterocyclic group of 9 or 10 ring members, of which 1 or 2 ring members are nitrogen atoms, one of the rings of the bicyclic heterocyclic

group being a non-aromatic nitrogen-containing ring; the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group and the bicyclic heterocyclic group each being optionally substituted with one or two substituents R^{7b};

wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen;

R^3 is a 3- to 10-membered monocyclic or bicyclic carbocyclic or heterocyclic ring containing 0, 1, 2 or 3 heteroatom ring members selected from N, O and S, and being optionally substituted with one or more substituents R^{13};

R^4 is selected from hydrogen and a substituent R^{4a};

R^{4a} is selected from halogen; cyano; C_{1-4} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-4} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; hydroxy-C_{1-4} alkyl; and C_{1-2} alkoxy-C_{1-4} alkyl;

R^5 is selected from hydrogen and a substituent R^{5a};

R^{5a} is selected from C_{1-2} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-3} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; halogen; cyclopropyl; cyano; and amino;

R^6 is selected from hydroxy; fluorine; carbamoyl; mono- or di-C_{1-4} alkylcarbamoyl; nitro; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7c};

R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e} and R^{7f} are each independently selected from oxo; amino; halogen; cyano; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-4} alkyl; amino-C_{1-4} alkyl; mono- and di-C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl;

R^8 is selected from hydroxy; halogen; cyano; $C(=NH)NHR^9$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7d}; and an aromatic heterocyclic group selected from pyrrole, imidazole, pyrazole, indole and pyridone, the aromatic heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7e}; provided that the carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group which is attached directly to the moiety NR^0 cannot be substituted with hydroxy or an N-linked substituent;

R^9 is selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkanoyl;

R^{10} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl;

R^{11} is selected from hydrogen; hydroxy; C_{1-4} alkoxy; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the non-aromatic monocyclic

carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7f}; and C_{1-6} alkyl, wherein the C_{1-6} alkyl is optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents R^{12};

or $NR^{10}R^{11}$ forms a non-aromatic heterocyclic ring having a total of 4 to 7 ring members of which 1 or 2 are nitrogen atoms and the others are carbon atoms, the said non-aromatic heterocyclic ring being optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino and C_{1-4} alkyl;

R^{12} is selected from hydroxy; C_{1-4} alkoxy; cyano; C_{1-4}alkoxycarbonyl; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; C_{3-6}cycloalkylamino; $CONH_2$; $CONH(C_{1-4}alkyl)$; $CON(C_{1-4}alkyl)_2$ and a group –NH-CH_2-Cyc; where Cyc is a benzene, furan, thiophene or pyridine ring;

R^{13} is selected from halogen; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b; and is optionally further selected from oxo;

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2;

the cyclic group R^d is a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2 or 3 are heteroatom ring members selected from O, N and S and oxidised forms thereof, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14}; but excluding the combination wherein R^a is a bond and R^b is hydrogen;

R^{14} is selected from oxo; halogen; cyano; and R^a-R^e;

R^e is hydrogen or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl; hydroxy; oxo; halogen; cyano; carboxy; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2;

X^1 is O or NR^c;

X^2 is =O or =NR^c; and

R^c is hydrogen or C_{1-4} alkyl;

with the provisos that:

(i) when R^3 is phenyl, A and E are both CH, R^4 and R^5 are both hydrogen, R^0 is hydrogen and R^1 is $CONH_2$, then R^2 is other than ethyl or propyl;

(ii) when R^3 is 4-chlorophenyl, A and E are both CH, R^4 and R^5 are both hydrogen, R^0 is hydrogen and R^1 is 2-hydroxyethyl, then R^2 is other than ethyl;

(iii) when R^3 is phenyl, A and E are both CH, R^4 and R^5 are both hydrogen, R^0 is hydrogen and R^1 is 2-hydroxymethyl, then R^2 is other than ethyl, propyl, isobutyl and cyclopropylmethyl;

(iv) when R^3 is phenyl, A and E are both CH, R^4 and R^5 are both hydrogen, R^0 is hydrogen and R^1 is cyano, then R^2 is other than ethyl, propyl and cyclopropylmethyl;

(v) when R^3 is phenyl, A and E are both CH, R^4 and R^5 are both hydrogen, R^0 and R^2 are both hydrogen, then R^1 is other than ethyl;

(vi) when R^3 pyrimidin-2-yl or 4-chlorophenyl, R^4 and R^5 are both hydrogen, R^1 is hydrogen, R^2 is R^{2a} wherein R^{2a} is an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group substituted with one or two substituents R^8, then at least one substituent R^8 is $C(=O)NR^{10}R^{11}$;

(vi) when R^3 is pyridin-3-yl, pyridine-4-yl, or phenyl, R^4 and R^5 are both hydrogen, R^1 is hydrogen, R^2 is R^{2a} wherein R^{2a} is $-CH_2CH_2-R^8$, then R^8 is other than an unsubstituted or substituted indole;

(vii) when A is N, R^3 is a substituted benzoimidazole group, R^4 and R^5 are both hydrogen, R^1 is hydrogen, R^2 is R^{2a} wherein R^{2a} is an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group substituted with one or two substituents R^8, then at least one substituent R^8 is $C(=O)NR^{10}R^{11}$;

(vii) when R^3 is pyrimidin-2-yl, 5-bromo-pyrimidin-2-yl, phenyl, 4-methoxyphenyl, 4-nitro-2-methoxycarbonylphenyl, a substituted imidazopyridazine or 4-chlorophenyl, R^4 and R^5 are both hydrogen, R^0 is hydrogen or C_{1-2} alkyl, R^1 is R^{1a} wherein R^{1a} is methyl or hydroxymethyl and R^2 is R^{2a}, then R^{2a} is other than C_{1-4} alkyl or cyclopropylmethyl;

(viii) when R^3 is phenyl, R^4 and R^5 are both hydrogen, R^0 is hydrogen or C_{1-2} alkyl, R^1 is R^{1a} wherein R^{1a} is CO_2H, $CONH_2$ or CH_2NH_2,and R^2 is R^{2a}, then R^{2a} is other than C_{1-4} alkyl or hydroxyethyl;

(ix) when R^3 is 4-chlorophenyl, R^4 and R^5 are both hydrogen, R^0 is hydrogen, R^1 is R^{1a} wherein R^{1a} is hydroxyethyl and R^2 is R^{2a}, then R^{2a} is other than C_{1-2} alkyl;

(x) when R^3 is phenyl, R^4 and R^5 are both hydrogen, R^0 is hydrogen or C_{1-2} alkyl, R^1 is R^{1a} wherein R^{1a} is a cyclohexane group,and R^2 is R^{2a}, then R^{2a} is other than methyl; and

(xi) when R^0 and R^2 are both methyl, R- is R^{1a} where R^{1a} is phenyl, R^4 is hydrogen and R^5 is methoxy, then R^3 is other than phenyl bearing a substituent $-CH(NMe_2)$-Ph at the *para* position thereof.

Particular and preferred compounds of the formula (1) are as defined in the Embodiments 1.2 to 1.109 below.

1.2 A compound according to Embodiment 1.1 wherein A is CH or CF.

1.2A A compound according to Embodiment 1.2 wherein A is CH.

1.2B A compound according to Embodiment 1.2 wherein A is CF.

1.2C A compound according to Embodiment 1.1 wherein A is N.

1.3 A compound according to Embodiment 1.1 or Embodiment 1.2 wherein E is CH or CF.

1.3A A compound according to Embodiment 1.3 wherein E is CH.

1.3B A compound according to Embodimemnt 1.1 or 1.2 wherein E is CF.

1.3C A compound according to any one of Embodiments 1.1 and 1.2 to 1.2C wherein E is N.

1.4 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.3C wherein R^0 is hydrogen.

1.5 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.3C wherein R^0 is C_{1-2} alkyl.

1.6 A compound according to Embodiment 1.5 wherein R^0 is methyl.

1.7 A compound according to Embodiment 1.5 wherein R^0 is ethyl.

1.8 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.7 wherein R^1 is selected from hydrogen and a group R^{1a} wherein R^{1a} is selected from;

- $CONH_2$;
- an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O, S, NR^c, S(O) and SO_2, or two adjacent carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a group selected from $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 and SO_2NR^c provided that in each case at least one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group remains; and
- a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a}.

1.8A A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.8 wherein R^1 is selected from hydrogen and a group R^{1a} wherein R^{1a} is selected from:

- an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one substituent R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom O; and
- a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3, 4, 5 or 6 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O and N, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a}.

1.9 A compound according to Embodiment 1.8A wherein R^1 is selected from hydrogen and a group R^{1a} wherein R^{1a} is selected from:

- an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one substituent R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom O;
- a monocyclic carbocyclic group of 3, 4, 5 or 6 members, the monocyclic carbocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a}.; and
- a monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 ring members, of which 1 or 2 are nitrogen atoms, the monocyclic heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a}.

1.10 A compound according to Embodiment 1.9 wherein R^1 is selected from hydrogen and a group R^{1a} wherein R^{1a} is selected from:

- an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one substituent R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom O;
- a monocyclic carbocyclic group of 3 ring members; and
- a monocyclic heterocyclic group of 6 ring members, of which 1 is a nitrogen atom, the monocyclic heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a}.

1.11 A compound according to either of Embodiments 1.9 and 1.10 wherein the monocyclic heterocyclic group is unsubstituted.

1.12 A compound according to any one of Embodiments 1.8 to 1.11 wherein the substituent R^6 is a monocyclic heterocyclic group of 5 or 6 ring members, of which 1 or 2 are nitrogen atoms, the heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7c}.

1.13 A compound according to Embodiment 1.12 wherein the substituent R^6 is a monocyclic heterocyclic group of 6 ring members, of which 1 is a nitrogen atom, the monocyclic heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7c}.

1.14 A compound according to either of Embodiments 1.12 and 1.13 wherein the monocyclic heterocyclic group is unsubstituted or substituted with one substituent R^{7c}.

1.15 A compound according to any one of Embodiments 1.8 to 1.14 wherein the acyclic hydrocarbon group is an acyclic C_{1-6} hydrocarbon group; and one carbon atom of the acyclic C_{1-6} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom O.

1.16 A compound according to Embodiment 1.15 wherein the acyclic hydrocarbon group is an acyclic C_{1-5} hydrocarbon group; and one carbon atom of the acyclic C_{1-5} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom O.

1.17 A compound according to Embodiment 1.16 wherein the acyclic hydrocarbon group is an acyclic C_{1-4} hydrocarbon group, and one carbon atom of the acyclic C_{1-4} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom O.

1.18 A compound according to any one of Embodiments 1.8 to 1.17 wherein the acyclic hydrocarbon group is an alkyl group wherein one carbon atom of the alkyl group may optionally be replaced by a heteroatom O.

1.18A A compound according to Embodiment 1.8 wherein R^1 is selected from hydrogen and a group R^{1a} wherein R^{1a} is selected from a piperidine group; a cyclopropyl group; and a C_{1-6} alkyl group optionally substituted with a piperidine group; and wherein one carbon atom of the C_{1-4} alkyl group may optionally be replaced by a heteroatom O.

1.18B A compound according to Embodiment 1.18B wherein R^1 is selected from hydrogen and a group R^{1a} wherein R^{1a} is selected from a piperidin-4-yl group; a cyclopropyl group; and a C_{1-6} alkyl group optionally substituted with a piperidin-4-yl group; and wherein one carbon atom of the C_{1-6} alkyl group may optionally be replaced by a heteroatom O.

1.18C A compound according to Embodiment 1.18B wherein R^1 is a group R^{1a} wherein R^{1a} is ethyl, cyclopropyl, 3-pentyl or methoxyethyl.

1.18D A compound according to Embodiment 1.18C wherein R^{1a} is 3-pentyl.

1.19 A compound according to Embodiment 1.8 wherein R^1 is selected from hydrogen and a group R^{1a} wherein R^{1a} is selected from a piperidine group; a cyclopropyl group; and a C_{1-4} alkyl group optionally substituted with a piperidine group; and wherein one carbon atom of the C_{1-4} alkyl group may optionally be replaced by a heteroatom O.

1.20 A compound according to Embodiment 1.19 wherein R^1 is selected from hydrogen and a group R^{1a} wherein R^{1a} is selected from a piperidin-4-yl group; a cyclopropyl group; and a C_{1-4} alkyl group optionally substituted with a piperidin-4-yl group; and wherein one carbon atom of the C_{1-4} alkyl group may optionally be replaced by a heteroatom O.

1.21 A compound according to Embodiment 1.20 wherein R^1 is selected from hydrogen and a group R^{1a} wherein R^{1a} is selected from; a piperidin-4-yl group; cyclopropyl; an unsubstituted C_{1-4} alkyl group wherein one carbon atom of the C_{1-4} alkyl group may optionally be replaced by a heteroatom O; and a substituted C_{1-3} alkyl group wherein the substituent is a piperidin-4-yl group.

1.22 A compound according to Embodiment 1.21 wherein R^1 is a group R^{1a} wherein R^{1a} is ethyl, cyclopropyl or methoxyethyl.

1.22A A compound according to Embodiment 1.22 wherein R^{1a} is ethyl.

1.22B A compound according to Embodiment 1.22 wherein R^{1a} cyclopropyl.

122C. A compound according to Embodiment 1.22 wherein R^{1a} is methoxyethyl.

1.23 A compound according to Embodiment 1.21 wherein R^1 is hydrogen.

1.24 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.22 wherein R^1 is a group R^{1a}.

1.25 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.24 wherein R^2 is selected from hydrogen and a group R^{2a} wherein R^{2a} is selected from an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^8; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 5 or 6 ring members, of which 0, 1 or 2 ring members are heteroatom ring members selected from O and N; and a bicyclic heterocyclic group of 9 or 10 ring members, of which 1 or 2 ring members are nitrogen atoms, one of the rings of the bicyclic heterocyclic group being a benzene ring and the other of the rings being a 5 or 6 membered non-aromatic heterocyclic ring; the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group and the bicyclic heterocyclic group each being optionally substituted with one or two substituents R^{7b};

1.26 A compound according to Embodiment 1.26 wherein R^2 is selected from hydrogen and R^{2a} wherein R^{2a} is selected from a C_{1-8} alkyl group optionally substituted with one or two substituents R^8; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 4 to 6 ring members selected from C_{4-6} cycloalkyl, imidazole, piperidine, pyridine and tetrahydropyridine; and a bicyclic heterocyclic group of 9 or 10 ring members, one of the rings of the bicyclic heterocyclic group being a benzene ring and the other of the rings being a 5 or 6 membered non-aromatic heterocyclic ring containing a single heteroatom ring member which is nitrogen; the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group and the bicyclic heterocyclic group each being optionally substituted with one or two substituents R^{7b}.

1.27 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.26 wherein the optional substituents R^8 are selected from hydroxy; halogen; amino; $C(=NH)NHR^9$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 6 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O and N, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7d}; and an aromatic heterocyclic group selected from pyrrole, imidazole, pyrazole, indole and pyridone, the aromatic heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7e}.

1.27A A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.26 wherein the optional substituents R^8 are selected from hydroxy; halogen; amino; $C(=NH)NHR^9$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; a non-aromatic monocyclic heterocyclic group of 3 to 6 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O and N, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7d}; and an aromatic heterocyclic group selected from pyrrole, imidazole, pyrazole, indole and pyridone, the aromatic heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7e}.

1.28 A compound according to Embodiment 1.27 wherein the optional substituents R^8 are selected from hydroxy; fluorine; amino; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 6 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from N, the heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7d}; and an aromatic heterocyclic group selected from pyrrole, imidazole, pyrazole, indole and pyridone, the aromatic heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7e}.

1.28A A compound according to Embodiment 1.27 or Embodiment 1.27A wherein the optional substituents R^8 are selected from hydroxy; fluorine; amino; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; a non-aromatic monocyclic heterocyclic group of 3 to 6 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from N, the heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7d}; and an aromatic heterocyclic group selected from pyrrole, imidazole, pyrazole, indole and pyridone, the aromatic heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7e}.

1.29 A compound according to Embodiment 1.28 wherein the optional substituents R^8 are selected from hydroxy; amino; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; cyclopropyl; a non-aromatic monocyclic heterocyclic group of 5 to 6 ring members selected from piperidine and pyrrolidine; and an aromatic heterocyclic group selected from pyrrole and imidazole.

1.30 A compound according to Embodiment 1.29 wherein the optional substituents R^8 are selected from hydroxy and $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.31 A compound according to Embodiment 1.30 wherein the optional substituents R^8 are selected from $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.32 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.24 wherein R^2 is selected from hydrogen and R^{2a} wherein R^{2a} is selected from a C_{1-8} alkyl group optionally substituted with one or two substituents R^8; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 4 to 6 ring members selected from C_{4-6} cycloalkyl, piperidine, imidazole, pyridine and tetrahydropyridine; and a bicyclic heterocyclic group selected from tetrahydroisoquinoline, tetrahydroquinoline, dihydroindole and dihydroisoindole; the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group and the

bicyclic heterocyclic group each being optionally substituted with one or two substituents R^{7b}; wherein the one or two substituents R^8 are selected from hydroxy; amino; $C(=NH)NHR^9$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 6 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from N, the heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7d}; and an aromatic heterocyclic group selected from pyrrole, imidazole, pyrazole, indole and pyridone, the aromatic heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7e}.

1.33 A compound according to Embodiment 1.32 wherein R^2 is selected from hydrogen and R^{2a} wherein R^{2a} is selected from a C_{1-8} alkyl group optionally substituted with a substituent R^8; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 5 or 6 ring members selected from C_{4-6} cycloalkyl, piperidine, imidazole, pyridine; and a bicyclic heterocyclic group selected from tetrahydroisoquinoline and dihydroisoindole; the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group and the bicyclic heterocyclic group each being optionally substituted with one or two substituents R^{7b};

wherein the substituent R^8 is selected from hydroxy; amino; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; cyclopropyl; piperidine and pyrrolidine; and an aromatic heterocyclic group selected from pyrrole, imidazole, pyrazole, indole and pyridone, the aromatic heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7e}.

1.34 A compound according to Embodiment 1.33 wherein R^2 is selected from hydrogen and R^{2a} wherein R^{2a} is selected from a C_{1-8} alkyl group optionally substituted with a substituent R^8; cyclohexyl substituted with a substituent R^{7b}; pyridine optionally substituted with a substituent R^{7b}; and tetrahydroisoquinoline; wherein the substituent R^8 is selected from hydroxy; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; piperidine; pyrrole and imidazole.

1.35 A compound according to Embodiment 1.34 wherein R^2 is selected from hydrogen and a group R^{2a} wherein R^{2a} is a C_{1-8} alkyl group optionally substituted with a substituent R^8; wherein the substituent R^8 is selected from hydroxy; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; piperidine; pyrrole and imidazole.

1.36 A compound according to Embodiment 1.35 wherein R^2 is selected from hydrogen and a group R^{2a} wherein R^{2a} is an C_{1-8} alkyl group optionally substituted with a substituent R^8; wherein the substituent R^8 is selected from hydroxy and $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.37 A compound according to Embodiment 1.35 wherein R^2 is hydrogen.

1.38 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.36 wherein R^2 is a group R^{2a}.

1.39 A compound according to Embodiment 1.38 wherein R^{2a} is a C_{1-8} alkyl group optionally substituted with a substituent R^8; wherein the substituent R^8 is selected from hydroxy and $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.39A A compound according to Embodiment 1.38 wherein R^{2a} is a C_{1-8} alkyl group substituted with a substituent R^8; wherein the substituent R^8 is selected from hydroxy and $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.40 A compound according to Embodiment 1.38 wherein R^{2a} is a C_{1-8} alkyl group substituted with a substituent R^8; wherein the substituent R^8 is selected from hydroxy and $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.41 A compound according to Embodiment 1.38 wherein R^{2a} is a C_{1-8} alkyl group substituted with a substituent R^8 which is $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.42 A compound according to any one of Embodiments 1.38 to 1.41 wherein, when R^{2a} is a optionally substituted C_{1-8} alkyl group, it is selected from $-CH_2CH_2$-Opt, $-CH(Alk)CH_2$-Opt, $-CH_2CH_2CH_2$-Opt and $-CH(Alk)CH_2CH_2$-Opt where Opt is a hydrogen atom or the optional substituent, and Alk is methyl, ethyl or isopropyl.

1.43 A compound according to Embodiment 1.42 wherein, when R^{2a} is an optionally substituted C_{1-8} alkyl group, it is selected from $-CH_2CH_2$-Opt and $-CH(Alk)CH_2$-Opt, where Opt is a hydrogen atom or the optional substituent, and Alk is methyl, ethyl or isopropyl.

1.44 A compound according to either of Embodiments 1.42 and 1.43 wherein Alk is methyl.

1.45 A compound according to Embodiment 1.43 or Embodiment 1.44 wherein R^{2a} is $-*CH(Alk)CH_2$-Opt and the asterisk denotes a chiral centre which is in the *R*-configuration.

1.45A A compound according to Embodiment 1.43 or Embodiment 1.44 wherein R^{2a} is $-*CH(Alk)CH_2$-Opt and the asterisk denotes a chiral centre which is in the *S*-configuration.

1.46 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.36 and 1.38 to 1.45 wherein R^{10} is selected from hydrogen and C_{1-2} alkyl.

1.47 A compound according to Embodiment 1.46 wherein R^{10} is hydrogen.

1.48 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.36 and 1.38 to 1.41 wherein $NR^{10}R^{11}$ forms a non-aromatic heterocyclic ring having a total of 4 to 7 ring members of which 1 or 2 are nitrogen atoms and the others are carbon atoms, the said non-aromatic heterocyclic ring being optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino and C_{1-4} alkyl.

1.49 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.36 and 1.38 to 1.47 wherein R^{11} is selected from hydrogen; hydroxy; C_{1-4} alkoxy; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a monocyclic non-aromatic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the non-aromatic carbocyclic or

heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7f}; unsubstituted C_{1-2} alkyl and C_{1-6} alkyl substituted with 1, 2 or 3 substituents R^{12}.

1.49A A compound according to Embodiment 1.49 wherein the substituted C_{1-6} alkyl is an unbranched (straight chain) alkyl group.

1.49B A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.36 and 1.38 to 1.47 wherein R^{11} is selected from hydrogen; hydroxy; methoxy; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a monocyclic non-aromatic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O and N, the non-aromatic heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7f}; and C_{1-6} alkyl, wherein the C_{1-6} alkyl is optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents R^{12}.

1.49C A compound according to Embodiment 1.49B wherein the optionally substituted C_{1-6} alkyl is an unbranched (straight chain) alkyl group.

1.50 A compound according to Embodiment 1.49 or Embodiment 1.49A wherein R^{11} is selected from hydrogen; amino; a monocyclic non-aromatic heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members each of which is selected from O and N; unsubstituted C_{1-6} alkyl; and C_{1-6} alkyl substituted with 1, 2 or 3 substituents R^{12}.

1.50A A compound according to Embodiment 1.50 wherein the unsubstituted C_{1-6} alkyl and the substituted C_{1-6} alkyl are each an unbranched (straight chain) alkyl group.

1.51 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.36, 1.38 to 1.47 and 1.49 to 1.50A wherein the substituted C_{1-6} alkyl is substituted with a single substituent R^{12}.

1.52 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.36, 1.38 to 1.47 and 1.49 to 1.51 wherein R^{12} is selected from hydroxy; C_{1-4} alkoxy; cyano; C_{1-4}alkoxycarbonyl; C_{3-6}cycloalkylamino; $CONH_2$; $CONH(C_{1-4}alkyl)$; $CON(C_{1-4}alkyl)_2$ and a group –NH-CH_2-Cyc; where Cyc is a benzene, furan, thiophene or pyridine ring.

1.52A A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.36, 1.38 to 1.47 and 1.49 to 1.51 wherein R^{12} is selected from hydroxy; cyano; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; $CONH_2$; and a group –NH-Bn; where Bn is a benzyl group.

1.52B A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.36, 1.38 to 1.47 and 1.49 to 1.51 wherein R^{12} is selected from hydroxy; cyano; $CONH_2$; and a group –NH-Bn; where Bn is a benzyl group.

1.53 A compound according to Embodiment 1.49 wherein R^{11} is selected from:

- hydrogen;
- hydroxy;
- methoxy;

- amino;
- mono- or di-C_{1-4} alkylamino;
- a monocyclic non-aromatic heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O and N provided that at least one heteroatom ring member is nitrogen, the non-aromatic heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7f}; and
- unsubstituted C_{1-2} alkyl;
- C_{1-6} alkyl substituted with a substituent R^{12} selected from hydroxy; cyano; $CONH_2$; and a group –NH-CH_2-Cyc; where Cyc is a benzene ring.

1.53A A compound according to Embodiment 1.49 wherein R^{11} is selected from:

- hydrogen;
- hydroxy;
- methoxy;
- amino;
- mono- or di-C_{1-4} alkylamino;
- a monocyclic non-aromatic heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O and N provided that at least one heteroatom ring member is nitrogen, the non-aromatic heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7f}; and
- unsubstituted C_{1-2} alkyl; and
- C_{1-6} alkyl substituted with a substituent R^{12} selected from hydroxy; amino; cyano; $CONH_2$; and a group –NH-CH_2-Cyc; where Cyc is a benzene ring.

1.54 A compound according to Embodiment 1.53 wherein R^{11} is selected from:

- hydrogen;
- hydroxy;
- methoxy;
- amino;
- mono- or di-C_{1-4} alkylamino;
- a monocyclic non-aromatic heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O and N provided that at least one heteroatom ring member is nitrogen, the non-aromatic heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7f}; and
- unsubstituted C_{1-2} alkyl;
- C_{1-4} alkyl substituted with a substituent R^{12} selected from hydroxy; cyano; $CONH_2$; and a group –NH-CH_2-Cyc; where Cyc is a benzene ring.

1.54A A compound according to Embodiment 1.53A wherein R^{11} is selected from:

- hydrogen;
- hydroxy;
- methoxy;
- amino;
- mono- or di-C_{1-4} alkylamino;
- a monocyclic non-aromatic heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O and N provided that at least one heteroatom ring member is nitrogen, the non-aromatic heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7f}; and
- unsubstituted C_{1-2} alkyl;
- C_{1-4} alkyl substituted with a substituent R^{12} selected from hydroxy; amino; cyano; $CONH_2$; and a group –NH-CH_2-Cyc; where Cyc is a benzene ring.

1.54B A compound according to Embodiment 1.54A wherein R^{11} is selected from hydrogen and amino-C_{2-3}alkyl.

1.54C A compound according to Embodiment 1.54A wherein R^{11} is selected from hydrogen and 2-aminoethyl.

1.55 A compound according to Embodiment 1.54 wherein R^{11} is hydrogen.

1.55 A compound according to Embodiment 1.54 wherein R^{11} is 2-aminoethyl.

1.56 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.55 wherein R^{7a} is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.56A A compound according to Embodiment 1.56 wherein R^{7a} is selected from amino; hydroxy; hydroxymethyl; aminomethyl and methyl.

1.56B A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.55 wherein R^{7a} is absent.

1.56C A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.56B wherein R^{7b} is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.56D A compound according to Embodiment 1.56C wherein R^{7b} is selected from amino; hydroxy; hydroxymethyl; aminomethyl and methyl.

1.56E A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.56B wherein R^{7b} is absent.

1.56F A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.55 wherein R^{7c} is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.56G A compound according to Embodiment 1.56F wherein R^{7c} is selected from amino; hydroxy; hydroxymethyl; aminomethyl and methyl.

1.56H A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.56E wherein R^{7c} is absent.

1.56J A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.56H wherein R^{7d} is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.56K A compound according to Embodiment 1.56J wherein R^{7d} is selected from amino; hydroxy; hydroxymethyl; aminomethyl and methyl.

1.56L A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.56H wherein R^{7c} is absent.

1.56M A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.56L wherein R^{7e} is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.56N A compound according to Embodiment 1.56M wherein R^{7e} is selected from methyl and ethyl.

1.56P A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.56L wherein R^{7e} is absent.

1.56Q A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.56P wherein R^{7f} is selected from amino; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-3} alkyl; and amino-C_{1-3} alkyl.

1.56R A compound according to Embodiment 1.56Q wherein R^{7f} is selected from amino; hydroxy; hydroxymethyl; aminomethyl and methyl.

1.56S A compound according to Embodiment 1.56R wherein R^{7f} is hydroxymethyl.

1.56T A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.56P wherein R^{7f} is absent.

1.57 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.56T wherein R^4 is selected from hydrogen and a substituent R^{4a}; wherein R^{4a} is selected from fluorine, chlorine, cyano; C_{1-2} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-2} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; hydroxy-C_{1-2} alkyl; and C_{1-2} alkoxy-C_{1-2} alkyl.

1.57A A compound according to Embodiment 1.57 wherein R^{4a} is selected from fluorine, chlorine, cyano; methyl, ethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, hydroxymethyl, hydroxyethyl, methoxymethyl and methoxyethyl.

1.57B A compound according to Embodiment 1.57A wherein R^{4a} is selected from fluorine, chlorine, cyano; methyl, ethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl and methoxy.

1.57C A compound according to Embodiment 1.57B wherein R^{4a} is selected from fluorine, chlorine and methyl.

1.57D A compound according to Embodiment 1.57C wherein R^{4a} is selected from fluorine and chlorine.

1.57E A compound according to Embodiment 1.57D wherein R^{4a} is fluorine.

1.57F A compound according to Embodiment 1.57D wherein R^{4a} is chlorine.

1.57G A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.57F wherein R^4 is a substituent R^{4a}.

1.57H A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.57 wherein R^4 is hydrogen.

1.58 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.57H wherein R^5 is selected from hydrogen and a substituent R^{5a}; and R^{5a} is selected from fluorine, chlorine, cyano, C_{1-2} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-2} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; cyclopropyl; and amino.

1.58A A compound according to Embodiment 1.58 wherein R^{5a} is selected from fluorine, chlorine, cyano, methyl, ethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy and difluoromethoxy.

1.58B A compound according to Embodiment 1.58A wherein R^{5a} is selected from fluorine, chlorine, methyl and ethyl.

1.58C A compound according to Embodiment 1.58B wherein R^{5a} is fluorine or chlorine.

1.58D A compound according to Embodiment 1.58C wherein R^{5a} is chlorine.

1.58E A compound according to Embodiment 1.58C wherein R^5 is fluorine.

1.58F A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.58E wherein R^5 is a substituent R^{5a}.

1.58G A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.58 wherein R^5 is hydrogen.

1.59 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.58G wherein R^3 is selected from 6-membered monocyclic aryl and heteroaryl groups containing 0, 1 or 2 nitrogen ring members and being optionally substituted with one or more substituents R^{13}; 9-membered bicyclic heteroaryl groups containing 1, 2, 3 or 4 heteroatom ring members selected from O, N and S and being optionally substituted with one or more substituents R^{13}; 9- and 10-membered partially aromatic bicyclic heterocyclic groups containing a benzene ring fused to a non-aromatic 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 1 or 2 heteroatoms selected from O, N and S, the said partially aromatic bicyclic heterocyclic groups being optionally substituted with one or more substituents selected from oxo and R^{13}.

1.59A A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.59 wherein R^3 is selected from phenyl and pyridyl, each being optionally substituted with one or more substituents R^{13}; and 9-membered partially aromatic bicyclic heterocyclic groups containing a benzene ring fused

to a non-aromatic 5-membered heterocyclic ring containing 1 or 2 heteroatoms selected from O and N, the said partially aromatic bicyclic heterocyclic groups being optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.60 A compound according to Embodiment 1.59A wherein R^3 is selected from phenyl and pyridyl, each being optionally substituted with one or more substituents R^{13}; and 9-membered partially aromatic bicyclic heterocyclic groups containing a benzene ring fused to a non-aromatic 5-membered heterocyclic ring containing 1 or 2 heteroatoms selected from O and N, the said partially aromatic bicyclic heterocyclic groups being unsubstituted or being substituted with one or two substituents selected from C_{1-4} alkyl.

1.61 A compound according to Embodiment 1.60 wherein R^3 is selected from phenyl and pyridyl, each being optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.62 A compound according to Embodiment 1.61 wherein R^3 is selected from phenyl optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.63 A compound according to Embodiment 1.61 wherein R^3 is selected from pyridyl optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.63A A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.61 and 1.63 wherein R^3 is other than a substituted or unsubstituted pyridone or pyrimidone group.

1.64 A compound according to Embodiment 1.59 wherein R^3 is a 9-membered partially aromatic bicyclic heterocyclic group containing a benzene ring fused to a non-aromatic 5-membered heterocyclic ring containing 1 or 2 heteroatoms selected from O and N, the said partially aromatic bicyclic heterocyclic groups being the said partially aromatic bicyclic heterocyclic groups being optionally substituted with one or more substituents R^{13}.

1.65 A compound according to Embodiment 1.64 wherein the partially aromatic bicyclic heterocyclic groups being unsubstituted or is substituted with 1 or 2 methyl substituents.

1.66 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.64 wherein the substituents R^{13} are selected from halogen; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b; and are optionally further selected from oxo;

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2, but excluding the combination wherein R^a is a bond and R^b is hydrogen;

the cyclic group R^d is a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2 or 3 are heteroatom ring members selected from O and N, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14};

R^{14} is selected from cyano; and R^a-R^e;

R^e is hydrogen or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl and hydroxy

X^1 is O or NR^c;

X^2 is =O or =NR^c; and

R^c is hydrogen or C_{1-4} alkyl.

1.67 A compound according to Embodiment 1.66 wherein the substituents R^{13} are selected from halogen; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b; and are optionally further selected from oxo;

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2, but excluding the combination wherein R^a is a bond and R^b is hydrogen;

the cyclic group R^d is a monocyclic heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S and oxidised forms thereof, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14}; and

R^{14} is R^a-R^e; and R^e is an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group substituted with phenyl.

1.68 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.67 wherein either no substituents R^{13} are present or 1, 2 or 3 substituents R^{13} are present and are selected from halogen; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b; and are optionally further selected from oxo; wherein

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, halogen, cyano, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2, but excluding the combination wherein R^a is a bond and R^b is hydrogen;

the cyclic group R^d is a monocyclic heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S and oxidised forms

thereof, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14}; and

R^{14} is R^a-R^e; and R^e is an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group substituted with phenyl.

1.69 A compound according to Embodiment 1.68 wherein either no substituents R^{13} are present or 1, 2 or 3 substituents R^{13} are present and are selected from fluorine; chlorine; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b; and are optionally further selected from oxo; wherein

R^a is a bond, O, CO, $CONR^c$, NR^cCO, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or a C_{1-8} alkyl group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, fluorine, cyano, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

the cyclic group R^d is a monocyclic heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S and oxidised forms thereof, the heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14}; and

R^{14} is R^a-R^e; and R^e is benzyl.

1.70 A compound according to Embodiment 1.69 wherein either no substituents R^{13} are present or 1, 2 or 3 substituents R^{13} are present and are selected from fluorine; chlorine; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b; and are optionally further selected from oxo; wherein

R^a is a bond, O, CO, $CONR^c$, NR^cCO, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is a cyclic group R^d; C_{2-3} alkynyl; or a C_{1-6} alkyl group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, fluorine, cyano, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the C_{1-6} alkyl group may optionally be replaced by NR^cSO_2 and wherein the cyclic group R^d is a monocyclic heterocyclic group having from 4-6 ring members, of which 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O and N, the heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14}; wherein R^{14} is R^a-R^e; and R^e is benzyl.

1.71 A compound according to any one of Embodiments 1.68 to 1.70 wherein either no substituents R^{13} are present or 1 or 2 substituents R^{13} are present.

1.72 A compound according to Embodiment 1.71 wherein no substituents R^{13} are present.

1.73 A compound according to Embodiment 1.71 wherein one substituent R^{13} is present.

1.74 A compound according to Embodiment 1.71 wherein two substituents R^{13} are present.

1.74A A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.65 wherein either no substituents R^{13} are present or one or two substituents R^{13} are present and are selected from:

- $-(CH_2)_yNHSO_2CH_3$ where y is 0 or 1;
- C_{1-2} alkyl optionally substituted with cyano, hydroxy or methoxyl or with one or more fluorine atoms;
- C_{1-2} alkoxy
- pyrrolidinylcarbonyl;
- $C(O)NHR^{19}$; where R^{19} is hydrogen or C_{1-2} alkyl optionally substituted with cyano;
- $C(O)NR^{20}R^{21}$ where R^{20} is methyl and R^{21} is pyrazol-4-ylmethyl or 1-benzylpyrazol-4-ylmethyl;
- $-CH(CH_3)OC(O)NHCH_2CH_3$;
- $CH_2OC(O)NHCH_2Cyp$ where Cyp is cyclopropyl;
- halogen;
- $C(O)NH_2$
- acetylamino;
- nitro;
- cyano;
- amino wherein the amino is optionally substituted with one or two C_{1-2} alkyl groups;
- C_{1-2} alkylsulphonyl;
- $-NH(CO)NHCH_2CF_3$;
- $-CH_2NHC(O)CH_3$;
- methyloxadiazolyl;
- oxazolyl;
- $-SO_2NHCH_3$;
- cyclopropyl optionally substituted with cyano or hydroxymethyl;
- CH=N-OH;
- ethynyl.

1.74B A compound according to Embodiment 1.74A wherein either no substituents R^{13} are present or one or two substituents R^{13} are present and are selected from amino; hydroxy-C_{1-3}alkyl; C_{1-4} alkyl; and halogen.

1.74C A compound according to Embodiment 1.74A wherein either no substituents R^{13} are present or one or two substituents R^{13} are present and are selected from amino; hydroxymethyl; methyl; and chlorine.

1.74D A compound according to Embodiment 1.74A wherein either no substituents R^{13} are present or one substituent R^{13} is present and is selected from amino and hydroxymethyl.

1.75 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.74 wherein when A and E are both CH, R^0 is hydrogen, R^4 and R^5 are both hydrogen, R^3 is phenyl and R^1 is hydrogen, then R^2 is other than 2-amino-pyridin-3-yl; 6-amino-pyridin-2-yl; 2-methyl-pyridin-4-yl; azetidin-3-yl; and 5-amino-pyridin-2-yl.

1.76 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.74 wherein when A and E are both CH, R^0 is hydrogen, R^4 and R^5 are both fluorine, R^3 is phenyl and R^1 is hydrogen, then R^2 is other than 6-amino-pyridin-2-yl and pyridin-2-yl.

1.77 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.74 wherein when A and E are both CH, R^0 is hydrogen, R^4 and R^5 are both fluorine, R^3 is 3-methanesulphonylamino-phenyl and R^1 is hydrogen, then R^2 is other than 2-methylimidazol-4-yl.

1.78 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.74 wherein when A and E are both CH, R^0 is hydrogen, R^4 and R^5 are both hydrogen, R^3 is pyridin-2-yl and R^1 is hydrogen, then R^2 is other than 4-aminocyclohexyl.

1.79 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.74 wherein when A and E are both CH, R^0 is hydrogen, R^1 is hydrogen, R^4 and R^5 are both fluorine and R^2 is 5-methyl-pyridin-2-yl, then R^3 is other than phenyl and 4-amino-3-methylphenyl.

1.80 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.74 wherein when A and E are both CH, R^0 is hydrogen, R^4 and R^5 are both fluorine, R^3 is phenyl and R^2 is hydrogen, then R^1 is other than nitromethyl; acetamidomethyl; cyano; and carbamoylmethyl.

1.81 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.74 wherein when A and E are both CH, R^0 is hydrogen, R^4 and R^5 are both fluorine, R^3 is phenyl and R^1 is ethyl, then R^2 is other than 2-pyridone-6-yl.

1.82 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.74 wherein when A and E are both CH, R^0 is hydrogen, R^4 and R^5 are both fluorine, R^3 is phenyl, R^1 is ethyl and the carbon atom to which R^1 is attached is in an *S* stereochemical configuration, then R^2 is other than 2-(N-succinimido)-ethyl.

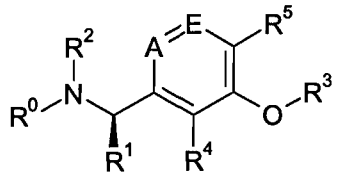
1.83 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.74 wherein when A and E are both CH, R^0 is hydrogen, R^4 is fluorine, R^5 is isopropyl, R^3 is phenyl and R^2 is hydrogen, then R^1 is other than piperidin-4-ylmethyl.

1.84 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.74 wherein when A and E are both CH, R^0 is hydrogen, R^4 is fluorine and R^5 is chlorine, R^3 is phenyl, and R^1 is ethyl, then R^2 is other than 2-oxopiperidin-4-yl.

1.85 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.74 wherein when A and E are both CH, R^0 is hydrogen, R^4 is fluorine, R^5 is chlorine, R^3 is phenyl, R^1 is ethyl and the carbon atom to which R^1 is attached is in an *R* stereochemical configuration, then R^2 is other than a (pyrazol-4-yl)-$CH(CH_3)$- group; or a (morpholin-4-yl)-$C(=O)$-$CH_2CH(CH_3)$- group; or a (5-methyl-pyrazol-4-yl)-$CH(CH_3)$- group; or a CH_3O-CH_2CH_2-NH-$C(=O)$-$CH_2CH(CH_3)$- group; or an $HOCH(CH_3)CH_2$-NH-$C(=O)$-$CH_2CH(CH_3)$- group.

1.85A A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.74 wherein when A and E are both CH, R^0 is hydrogen, R^4 is fluorine, R^5 is chlorine, R^3 is phenyl, R^1 is ethyl and the carbon atom to which R^1 is attached is in an *S* stereochemical configuration, then R^2 is other than a (pyrazol-4-yl)-$CH(CH_3)$- group; or a (morpholin-4-yl)-$C(=O)$-$CH_2CH(CH_3)$- group; or a (5-methyl-pyrazol-4-yl)-$CH(CH_3)$- group; or a CH_3O-CH_2CH_2-NH-$C(=O)$-$CH_2CH(CH_3)$- group; or an $HOCH(CH_3)CH_2$-NH-$C(=O)$-$CH_2CH(CH_3)$- group.

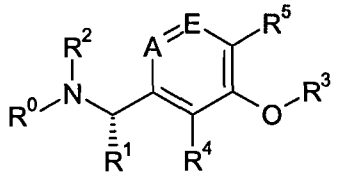
1.86 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.85 having the isomeric form (1a):



(1a)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein A, E, R^0, R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.85.

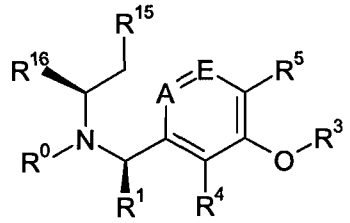
1.87 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.85 having the isomeric form (1b):



(1b)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein A, E, R^0, R^1, R^2, R^3, R^4 and R^5 are as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.85.

1.88 A compound according to Embodiment 1.86 having the formula (2):

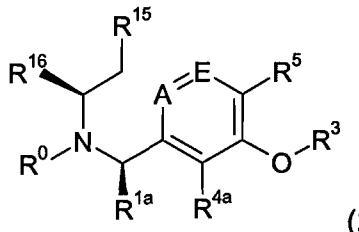


(2)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

R^{15} is selected from hydrogen; a substituent R^8; an acyclic C_{1-3} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^8 wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-3} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O and NR^c provided that at least one carbon atom of the acyclic C_{1-3} hydrocarbon group remains; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 ring members are heteroatom ring members selected from O, N and S; and a bicyclic heterocyclic group of 9 or 10 ring members, of which 1 or 2 ring members are nitrogen atoms, one of the rings of the bicyclic heterocyclic group being a non-aromatic nitrogen-containing ring; the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group and the bicyclic heterocyclic group each being optionally substituted with one or two substituents R^{7b};
R^{16} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl; and
A, E, R^0, R^1, R^3, R^4, R^5 and R^8 are as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.85;
wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen.

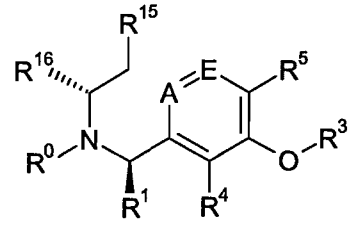
1.88A A compound according to Embodiment 1.188 having the formula (2a):



(2a)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein A, E, R^0, R^{1a}, R^3, R^{4a} and R^5 are as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.56G and 1.57 to 1.88, and R^{15} and R^{16} are as defined in Embodiment 1.88.

1.89 A compound according to Embodiment 1.86 having the formula (3):



(3)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:
R^{15} is selected from hydrogen; a substituent R^8; an acyclic C_{1-3} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^8 wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-3} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O and NR^c provided that at least one carbon atom of the acyclic C_{1-3} hydrocarbon group remains; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 ring members are heteroatom ring members selected from O, N and S; and a bicyclic heterocyclic

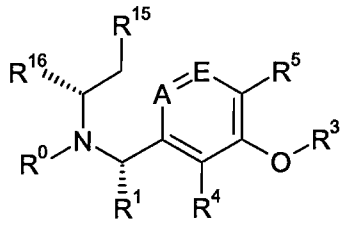
group of 9 or 10 ring members, of which 1 or 2 ring members are nitrogen atoms, one of the rings of the bicyclic heterocyclic group being a non-aromatic nitrogen-containing ring; the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group and the bicyclic heterocyclic group each being optionally substituted with one or two substituents R^{7b};

R^{16} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl; and

A, E, R^0, R^1, R^3, R^4, R^5 and R^8 are as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.85;

wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen.

1.90 A compound according to Embodiment 1.87 having the formula (4):



(4)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

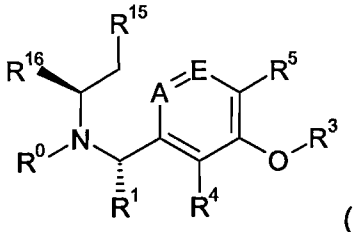
R^{15} is selected from hydrogen; a substituent R^8; an acyclic C_{1-3} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^8 wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-3} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O and NR^c provided that at least one carbon atom of the acyclic C_{1-3} hydrocarbon group remains; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 ring members are heteroatom ring members selected from O, N and S; and a bicyclic heterocyclic group of 9 or 10 ring members, of which 1 or 2 ring members are nitrogen atoms, one of the rings of the bicyclic heterocyclic group being a non-aromatic nitrogen-containing ring; the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group and the bicyclic heterocyclic group each being optionally substituted with one or two substituents R^{7b};

R^{16} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl; and

A, E, R^0, R^1, R^3, R^4, R^5 and R^8 are as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.85;

wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen.

1.91 A compound according to Embodiment 1.87 having the formula (5):



(5)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

R^{15} is selected from hydrogen; a substituent R^8; an acyclic C_{1-3} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^8 wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-3}

hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O and NR^c provided that at least one carbon atom of the acyclic C_{1-3} hydrocarbon group remains; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 ring members are heteroatom ring members selected from O, N and S; and a bicyclic heterocyclic group of 9 or 10 ring members, of which 1 or 2 ring members are nitrogen atoms, one of the rings of the bicyclic heterocyclic group being a non-aromatic nitrogen-containing ring; the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group and the bicyclic heterocyclic group each being optionally substituted with one or two substituents R^{7b};
R^{16} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl; and
A, E, R^0, R^1, R^3, R^4, R^5 and R^8 are as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.85;
wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen.

1.92 A compound according to any one of Embodiments 1.88 to 1.91A wherein R^{16} is C_{1-3} alkyl.

1.93 A compound according to Embodiment 1.92 wherein R^{16} is methyl.

1.94 A compound according to any one of Embodiments 1.88 to 1.93 wherein R^{15} is selected from hydrogen; R^8 and C_{1-3} alkyl optionally substituted with a substituent R^8.

1.94A A compound according to Embodiment 1.94 wherein R^{15} is selected from R^8 and C_{1-2} alkyl substituted with a substituent R^8.

1.94B A compound according to Embodiment 1.94A wherein R^{15} is selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl.

1.94C A compound according to Embodiment 1.94A wherein R^{15} is selected from R^8 wherein R^8 is $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

1.94D A compound according to Embodiment 1.94C wherein R^{10} is hydrogen.

1.94E A compound according to Embodiment 1.94C or Embodiment 1.94D wherein R^{11} is selected from hydrogen and hydroxy-C_{1-4}alkyl.

1.94F A compound according to Embodiment 1.94E wherein R^{11} is hydrogen.

1.94G A compound according to Embodiment 1.94C or Embodiment 1.94D wherein R^{11} is selected from hydrogen, amino-C_{2-3}alkyl and hydroxy-C_{2-3}alkyl.

1.94H A compound according to Embodiment 1.94G wherein R^{11} is selected from hydrogen and 2-aminoethyl.

1.95 A compound according to Embodiment 1.88 wherein:
A is CH:
E is CH;

R^0 is hydrogen;

R^1 is selected from C_{1-6} alkyl (e.g. C_{1-4} alkyl), cyclopropyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl and methoxy-C_{1-3} alkyl;

R^{16} is selected from methyl and ethyl;

R^{15} is selected from $C(O)NH_2$ and $C(O)NH(CH_2)_2OH$;

R^4 is fluorine or chlorine;

R^5 is fluorine or chlorine; and

R^3 is as defined in any one of Embodiments 1.1 and 1.59 to 1.74D.

1.95A A compound according to Embodiment 1.88 wherein:

A is CH:

E is CH;

R^0 is hydrogen;

R^1 is selected from C_{1-6} alkyl (e.g. C_{1-4} alkyl), cyclopropyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl and methoxy-C_{1-3} alkyl;;

R^{16} is selected from methyl and ethyl;

R^{15} is selected from $C(O)NH_2$ and $C(O)NH(CH_2)_2OH$;

R^4 is fluorine or chlorine;

R^5 is fluorine or chlorine; and

R^3 is selected from:

- phenyl optionally substituted with one or two substituents selected from fluorine, chlorine, cyano, amino, C_{1-4}alkylsulphonylamino, C_{1-4} acylamino, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy and five membered monocyclic heteroaryl groups containing one or two heteroatom ring members selected from O, N and S;
- pyridyl optionally substituted with amino or carbamoyl; and
- dihydrobenzofuranyl.

1.95B A compound according to Embodiment 1.88 wherein:

- A is CH:
- E is CH;
- R^0 is hydrogen;
- R^1 is selected from C_{1-6} alkyl (e.g. C_{1-4} alkyl), cyclopropyl, hydroxy-C_{1-4} alkyl and methoxy-C_{1-3} alkyl;
- R^{16} is selected from methyl and ethyl;
- R^{15} is selected from $C(O)NH_2$, $C(O)NH(CH_2)_2OH$ and $C(O)NH(CH_2)_2NH_2$;
- R^4 is fluorine or chlorine;
- R^5 is fluorine or chlorine; and

- R^3 is as defined in any one of Embodiments 1.1 and 1.59 to 1.74D.

1.96 A compound according to Embodiment 1.95A wherein:
A is CH:
E is CH;
R^0 is hydrogen;
R^1 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxyethyl and hydroxyethyl;
R^{16} is selected from methyl and ethyl;
R^{15} is selected from $C(O)NH_2$ and $C(O)NH(CH_2)_2OH$;
R^4 is fluorine;
R^5 is chlorine; and
R^3 is selected from:

- phenyl optionally substituted with one or two substituents selected from fluorine, chlorine, cyano, amino, mesylamino, acetylamino, methyl, methoxy, cyanomethyl and oxazolyl;
- pyridyl optionally substituted with amino or carbamoyl; and
- dihydrobenzofuranyl.

1.96A A compound according to Embodiment 1.95B wherein:
A is CH:
E is CH;
R^0 is hydrogen;
R^1 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl, methoxyethyl and hydroxyethyl;
R^{16} is selected from methyl and ethyl;
R^{15} is selected from $C(O)NH_2$, $C(O)NH(CH_2)_2OH$ and $C(O)NH(CH_2)_2NH_2$;
R^4 is fluorine;
R^5 is chlorine; and
R^3 is selected from:

- phenyl optionally substituted with one or two substituents selected from fluorine, chlorine, cyano, amino, mesylamino, acetylamino, methyl, hydroxymethyl, methoxy, cyanomethyl and oxazolyl;
- pyridyl optionally substituted with amino or carbamoyl; and
- dihydrobenzofuranyl.

1.97 A compound according to Embodiment 1.95 wherein:
A is CH:
E is CH;
R^0 is hydrogen;

R^1 is selected from methyl, ethyl, cyclopropyl and methoxyethyl;
R^{16} is selected from methyl and ethyl;
R^{15} is $C(O)NH_2$;
R^4 is fluorine;
R^5 is chlorine; and
R^3 is selected from:

- phenyl optionally substituted with one or two substituents selected from fluorine, cyano, amino, acetylamino and methyl; and
- pyridyl optionally substituted with amino or carbamoyl.

1.97A A compound according to Embodiment 1.95B wherein:
A is CH:
E is CH;
R^0 is hydrogen;
R^1 is selected from ethyl and cyclopropyl;
R^{16} is methyl;
R^{15} is selected from $C(O)NH_2$ and $C(O)NH(CH_2)_2NH_2$;
R^4 is fluorine;
R^5 is chlorine; and
R^3 is selected from:

- unsubstituted phenyl or hydroxymethylphenyl; and
- aminopyridyl.

1.98 A compound according to Embodiment 1.1 wherein:
A is CH;
E is CH;
R^0 is hydrogen or C_{1-2} alkyl;
R^1 is selected from:

- C_{1-5} alkyl unsubstituted or substituted with a substituent selected from:
  - amino;
  - hydroxy;
  - methoxy;
  - fluorine;
  - isopropylamino;
  - pyridylaminocarbonyl; and
  - $C(O)NH_2$;
- tetrahydropyridyl;

- pyridyl;
- piperidinyl;
- piperidinylmethyl;
- cyclohexenyl;
- cyclopropyl;
- tetrahydrofuranyl;
- tetrahydropyranyl;
- tetrahydropyranylmethyl; and
- dihydroimidazolyl;

R^2 is selected from hydrogen and a group R^{2a};

R^{2a} is selected from:

- C_{1-3} alkyl optionally substituted with:
  - a five membered monocyclic heteroaryl group containing one or two nitrogen ring members,wherein the heteroaryl group is optionally substituted with one or two methyl or ethyl groups;
  - a four to six membered saturated monocyclic heterocyclic group containing a single nitrogen heteroatom ring member
  - cyclopropyl;
  - indolyl;
  - pyridyl;
  - hydroxy;
  - SH;
  - cyano; and
  - methoxy;
- allyl;
- dihydroxypropyl;
- C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with amino;
- piperidinyl;
- aminomethylpyrimidinyl;
- $CH(R^{17})(CH_2)_aC(O)NR^{18a}R^{18b}$ where a is 0 or 1; R^{17} is hydrogen, C_{1-3} alkyl or cyclopropyl; R^{18a} is hydrogen or methyl and R^{18b} is selected from:
  - hydrogen;
  - methyl;
  - cyclopropyl;
  - cyanomethyl;
  - hydroxy-C_{2-4} alkyl;

- pyridyl;
- $CH_2C(O)OCH_3$;
- $CH_2C(O)NH_2$;
- amino;
- methoxy;
- a four to six membered saturated monocyclic heterocyclic ring containing a single heteroatom ring member selected from O and N;
- aminocyclobutyl;
- benzylaminoethyl;

or $NR^{18a}R^{18b}$ forms a piperazine or diazepine ring;

- pyridyl optionally substituted with amino;
- tetrahydroisoquinolinyl;
- dihydroisoindolyl; and
- imidazolyl;

R^3 is selected from:

- unsubstituted phenyl;
- phenyl substituted with one or two substituents selected from:
  - $-(CH_2)_yNHSO_2CH_3$ where y is 0 or 1;
  - C_{1-2} alkyl optionally substituted with cyano, hydroxy or methoxyl or with one or more fluorine atoms;
  - C_{1-2} alkoxy
  - pyrrolidinylcarbonyl;
  - $C(O)NHR^{19}$; where R^{19} is hydrogen or C_{1-2} alkyl optionally substituted with cyano;
  - $C(O)NR^{20}R^{21}$ where R^{20} is methyl and R^{21} is pyrazol-4-ylmethyl or 1-benzylpyrazol-4-ylmethyl;
  - $-CH(CH_3)OC(O)NHCH_2CH_3$;
  - $CH_2OC(O)NHCH_2Cyp$ where Cyp is cyclopropyl;
  - halogen;
  - $C(O)NH_2$
  - acetylamino;
  - nitro;
  - cyano;
  - amino wherein the amino is optionally substituted with one or two C_{1-2} alkyl groups;
  - C_{1-2} alkylsulphonyl;
  - $-NH(CO)NHCH_2CF_3$;
  - $-CH_2NHC(O)CH_3$;

- methyloxadiazolyl;
- oxazolyl;
- $-SO_2NHCH_3$;
- cyclopropyl optionally substituted with cyano or hydroxymethyl;
- CH=N-OH;
- ethynyl;

- pyridine unsubstituted or substituted with a substituent selected from amino, acetylamino, chlorine, cyano, methyl, $C(O)NH_2$ and hydroxymethyl;
- pyridazine substituted with chorine;
- dihydrobenzofuran;
- dihydroindole substituted with two methyl groups; and
- pyridone;

R^4 is selected from fluorine and chlorine; and

R^5 is selected from fluorine; chlorine; methyl and ethyl.

1.98A A compound according to Embodiment 1.1 wherein:

A is CH;

E is CH;

R^0 is hydrogen or C_{1-2} alkyl;

R^1 is selected from:

- C_{1-5} alkyl unsubstituted or substituted with a substituent selected from:
  - amino;
  - hydroxy;
  - methoxy;
  - fluorine;
  - isopropylamino;
  - pyridylaminocarbonyl; and
  - $C(O)NH_2$;
- tetrahydropyridyl;
- pyridyl;
- piperidinyl;
- piperidinylmethyl;
- cyclohexenyl;
- cyclopropyl;
- tetrahydrofuranyl;
- tetrahydropyranyl;
- tetrahydropyranylmethyl; and

- dihydroimidazolyl;

R^2 is selected from hydrogen and a group R^{2a};

R^{2a} is selected from:

- C_{1-3} alkyl optionally substituted with:
  - a five membered monocyclic heteroaryl group containing one or two nitrogen ring members,wherein the heteroaryl group is optionally substituted with one or two methyl or ethyl groups;
  - a four to six membered saturated monocyclic heterocyclic group containing a single nitrogen heteroatom ring member
  - cyclopropyl;
  - indolyl;
  - pyridyl;
  - hydroxy;
  - SH;
  - cyano; and
  - methoxy;
- allyl;
- dihydroxypropyl;
- C_{3-6} cycloalkyl optionally substituted with amino;
- piperidinyl;
- aminomethylpyrimidinyl;
- $CH(R^{17})(CH_2)_aC(O)NR^{18a}R^{18b}$ where a is 0 or 1; R^{17} is hydrogen, C_{1-3} alkyl or cyclopropyl; R^{18a} is hydrogen or methyl and R^{18b} is selected from:
  - hydrogen;
  - methyl;
  - cyclopropyl;
  - cyanomethyl;
  - hydroxy-C_{2-4} alkyl;
  - pyridyl;
  - $CH_2C(O)OCH_3$;
  - $CH_2C(O)NH_2$;
  - amino;
  - methoxy;
  - a four to six membered saturated monocyclic heterocyclic ring containing a single heteroatom ring member selected from O and N;
  - aminocyclobutyl;

- benzylaminoethyl;

or $NR^{18a}R^{18b}$ forms a piperazine or diazepine ring;

- pyridyl optionally substituted with amino;
- tetrahydroisoquinolinyl;
- dihydroisoindolyl; and
- imidazolyl;

R^3 is selected from:

- unsubstituted phenyl;
- phenyl substituted with one or two substituents selected from:
  - $-(CH_2)_yNHSO_2CH_3$ where y is 0 or 1;
  - C_{1-2} alkyl optionally substituted with cyano, hydroxy or methoxyl or with one or more fluorine atoms;
  - C_{1-2} alkoxy
  - pyrrolidinylcarbonyl;
  - $C(O)NHR^{19}$; where R^{19} is hydrogen or C_{1-2} alkyl optionally substituted with cyano;
  - $C(O)NR^{20}R^{21}$ where R^{20} is methyl and R^{21} is pyrazol-4-ylmethyl or 1-benzylpyrazol-4-ylmethyl;
  - $-CH(CH_3)OC(O)NHCH_2CH_3$;
  - $CH_2OC(O)NHCH_2Cyp$ where Cyp is cyclopropyl;
  - halogen;
  - $C(O)NH_2$
  - acetylamino;
  - nitro;
  - cyano;
  - amino wherein the amino is optionally substituted with one or two C_{1-2} alkyl groups;
  - acetylamino;
  - dimethylureido;
  - C_{1-2} alkylsulphonyl;
  - $–NH(CO)NHCH_2CF_3$;
  - $–CH_2NHC(O)CH_3$;
  - methyloxadiazolyl;
  - oxazolyl;
  - pyrazolyl;
  - $–SO_2NHCH_3$;
  - cyclopropyl optionally substituted with cyano or hydroxymethyl;
  - CH=N-OH;

- ethynyl;
- pyridine unsubstituted or substituted with a substituent selected from amino, acetylamino, chlorine, cyano, methyl, $C(O)NH_2$ and hydroxymethyl;
- pyrimidine optionally substituted with amino;
- pyridazine optionally substituted with chorine;
- pyrazine optionally substituted with carboxy, $C(O)NH_2$ or amino;
- oxadiazole substituted with methyl;
- thiadiazole substituted with methyl;
- dihydrobenzoxazine optionally substituted with oxo;
- 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine;
- benzothiazole optionally substituted with amino;
- pyridothiazole
- dihydrobenzofuran;
- dihydroindole substituted with two methyl groups; and
- pyridone;

R^4 is selected from fluorine and chlorine; and

R^5 is selected from fluorine; chlorine; methyl and ethyl.

1.99 A compound according to Embodiment 1.98 wherein:

A is CH;

E is CH;

R^0 is hydrogen or ethyl;

R^1 is selected from:

- C_{1-5} alkyl unsubstituted or substituted with a substituent selected from:
  - amino;
  - hydroxy;
  - methoxy;
  - fluorine;
  - isopropylamino;
  - pyridylaminocarbonyl; and
  - $C(O)NH_2$;
- tetrahydropyridyl;
- pyridyl;
- piperidinyl;
- piperidinylmethyl;
- piperidinyl;

- cyclohexenyl;
- cyclopropyl;
- tetrahydrofuranyl;
- tetrahydropyranyl;
- tetrahydropyranylmethyl; and
- dihydroimidazolyl;

R^2 is selected from hydrogen and a group R^{2a};

R^{2a} is selected from:

- C_{1-3} alkyl optionally substituted with:
  - pyrrolyl;
  - pyrazolyl;
  - imidazolyl wherein the imidazolyl is optionally substituted with one or two methyl or ethyl groups;
  - cyclopropyl;
  - azetidinyl;
  - piperidinyl;
  - indolyl;
  - pyridyl;
  - hydroxy;
  - SH;
  - cyano; and
  - methoxy;
- allyl;
- dihydroxypropyl;
- cyclobutyl;
- cyclopentyl;
- aminocyclohexyl;
- aminocyclobutyl;
- piperidinyl;
- aminomethylpyrimidinyl;
- $CH(R^{17})(CH_2)_aC(O)NR^{18a}R^{18b}$ where a is 0 or 1; R^{17} is hydrogen, C_{1-3} alkyl or cyclopropyl; R^{18a} is hydrogen or methyl and R^{18b} is selected from:
  - hydrogen;
  - methyl;
  - cyclopropyl;
  - dimethylaminoethyl;

- ethylaminoethyl;
- cyanomethyl;
- hydroxy-C_{2-4} alkyl;
- pyridyl;
- $CH_2C(O)OCH_3$;
- $CH_2C(O)NH_2$;
- amino;
- methoxy;
- oxetanyl;
- azetidinyl;
- aminocyclobutyl;
- pyrrolidinyl;
- piperidinyl;
- benzylaminoethyl;

or $NR^{18a}R^{18b}$ forms a piperazine or diazepine ring;

- pyridyl optionally substituted with amino;
- tetrahydroisoquinolinyl;
- dihydroisoindolyl; and
- imidazolyl;

wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen;

R^3 is selected from:

- unsubstituted phenyl;
- phenyl substituted with one substituent selected from:
  - $-(CH_2)_yNHSO_2CH_3$ where y is 0 or 1;
  - ethyl;
  - hydroxymethyl;
  - hydroxyethyl;
  - methoxyethyl;
  - pyrrolidinylcarbonyl;
  - $C(O)NHR^{19}$; where R^{19} is hydrogen or cyanoethyl;
  - $C(O)NR^{20}R^{21}$ where R^{20} is methyl and R^{21} is pyrazol-4-ylmethyl or 1-benzylpyrazol-4-ylmethyl;
  - $-CH(CH_3)OC(O)NHCH_2CH_3$;
  - $CH_2OC(O)NHCH_2Cyp$ where Cyp is cyclopropyl;
  - fluorine;
  - chlorine;
  - nitro;

- cyano;
- dimethylamino;
- cyanomethyl;
- trifluoromethyl;
- methylsulphonyl;
- $-NH(CO)NHCH_2CF_3$;
- $-CH_2NHC(O)CH_3$;
- methyloxadiazolyl;
- oxazolyl;
- $-SO_2NHCH_3$;
- cyanocyclopropyl;
- hydroxymethylcyclopropyl;
- CH=N-OH;
- ethynyl;

- disubstituted phenyl wherein the two substituents are selected from cyano, fluorine, chlorine, methyl, methoxy, nitro, oxazolyl, $C(O)NH_2$, trifluoromethyl, acetylamino and amino;
- pyridine unsubstituted or substituted with a substituent selected from amino, acetylamino, chlorine, cyano, methyl, $C(O)NH_2$ and hydroxymethyl;
- pyridazine substituted with chorine;
- dihydrobenzofuran;
- dihydroindole substituted with two methyl groups; and
- pyridone;

R^4 is selected from fluorine and chlorine; and

R^5 is selected from fluorine; chlorine; methyl and ethyl.

1.99A A compound according to Embodiment 1.98A wherein:

A is CH;

E is CH;

R^0 is hydrogen or ethyl;

R^1 is selected from:

- C_{1-5} alkyl unsubstituted or substituted with a substituent selected from:
  - amino;
  - hydroxy;
  - methoxy;
  - fluorine;
  - isopropylamino;

- pyridylaminocarbonyl; and
- $C(O)NH_2$;

- tetrahydropyridyl;
- pyridyl;
- piperidinyl;
- piperidinylmethyl;
- piperidinyl;
- cyclohexenyl;
- cyclopropyl;
- tetrahydrofuranyl;
- tetrahydropyranyl;
- tetrahydropyranylmethyl; and
- dihydroimidazolyl;

R^2 is selected from hydrogen and a group R^{2a};

R^{2a} is selected from:

- C_{1-3} alkyl optionally substituted with:
  - pyrrolyl;
  - pyrazolyl;
  - imidazolyl wherein the imidazolyl is optionally substituted with one or two methyl or ethyl groups;
  - cyclopropyl;
  - azetidinyl;
  - piperidinyl;
  - indolyl;
  - pyridyl;
  - hydroxy;
  - SH;
  - cyano; and
  - methoxy;
- allyl;
- dihydroxypropyl;
- cyclobutyl;
- cyclopentyl;
- aminocyclohexyl;
- aminocyclobutyl;
- piperidinyl;

- aminomethylpyrimidinyl;
- $CH(R^{17})(CH_2)_aC(O)NR^{18a}R^{18b}$ where a is 0 or 1; R^{17} is hydrogen, C_{1-3} alkyl or cyclopropyl; R^{18a} is hydrogen or methyl and R^{18b} is selected from:
  - hydrogen;
  - methyl;
  - cyclopropyl;
  - dimethylaminoethyl;
  - ethylaminoethyl;
  - cyanomethyl;
  - hydroxy-C_{2-4} alkyl;
  - pyridyl;
  - $CH_2C(O)OCH_3$;
  - $CH_2C(O)NH_2$;
  - amino;
  - methoxy;
  - oxetanyl;
  - azetidinyl;
  - aminocyclobutyl;
  - pyrrolidinyl;
  - piperidinyl;
  - benzylaminoethyl;

  or $NR^{18a}R^{18b}$ forms a piperazine or diazepine ring;
- pyridyl optionally substituted with amino;
- tetrahydroisoquinolinyl;
- dihydroisoindolyl; and
- imidazolyl;

wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen;

R^3 is selected from:

- unsubstituted phenyl;
- phenyl substituted with one substituent selected from:
  - $-(CH_2)_yNHSO_2CH_3$ where y is 0 or 1;
  - ethyl;
  - hydroxymethyl;
  - hydroxyethyl;
  - methoxyethyl;
  - pyrrolidinylcarbonyl;

- C(O)NHR^{19}; where R^{19} is hydrogen or cyanoethyl;
- C(O)NR^{20}R^{21} where R^{20} is methyl and R^{21} is pyrazol-4-ylmethyl or 1-benzylpyrazol-4-ylmethyl;
- -CH(CH$_3$)OC(O)NHCH$_2$CH$_3$;
- CH$_2$OC(O)NHCH$_2$Cyp where Cyp is cyclopropyl;
- fluorine;
- chlorine;
- nitro;
- cyano;
- amino
- dimethylamino;
- acetylamino;
- dimethylureido;
- cyanomethyl;
- trifluoromethyl;
- methylsulphonyl;
- –NH(CO)NHCH$_2$CF$_3$;
- –CH$_2$NHC(O)CH$_3$;
- methyloxadiazolyl;
- oxazolyl;
- pyrazolyl;
- –SO$_2$NHCH$_3$;
- cyanocyclopropyl;
- hydroxymethylcyclopropyl;
- CH=N-OH;
- ethynyl;

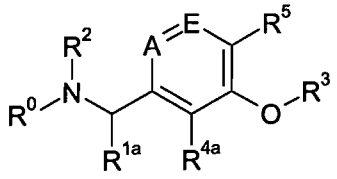
- disubstituted phenyl wherein the two substituents are selected from cyano, fluorine, chlorine, methyl, methoxy, nitro, oxazolyl, C(O)NH$_2$, methylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, morpholinylcarbonyl, trifluoromethyl, acetylamino and amino;
- pyridine unsubstituted or substituted with a substituent selected from amino, dimethylamino, acetylamino, chlorine, cyano, methyl, C(O)NH$_2$ and hydroxymethyl;
- pyrimidine optionally substituted with amino;
- pyridazine optionally substituted with chorine;
- pyrazine optionally substituted with carboxy, C(O)NH$_2$ or amino;
- oxadiazole substituted with methyl;
- thiadiazole substituted with methyl;

- dihydrobenzofuran;
- dihydroindole substituted with two methyl groups;
- dihydrobenzoxazine optionally substituted with oxo;
- 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine;
- benzothiazole optionally substituted with amino;
- pyridothiazole; and
- pyridone;

R^4 is selected from fluorine and chlorine; and

R^5 is selected from fluorine; chlorine; methyl and ethyl.

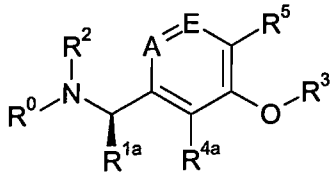
1.100 A compound according to Embodiment 1.1 having the formula (6):



(6)

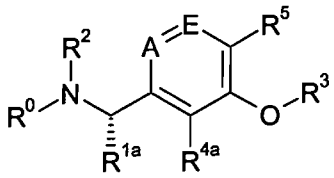
or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein A, E, R^0, R^{1a}, R^2, R^3, R^{4a} and R^5 are as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.56G and 1.57 to 1.99.

1.101 A compound according to Embodiment 1.100 having the stereochemical form (6a):



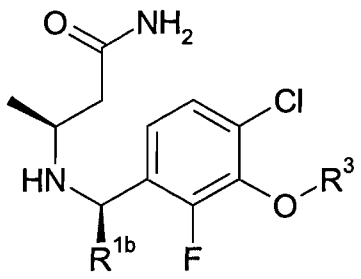
(6a)

1.102 A compound according to Embodiment 1.100 having the stereochemical form (6b):



(6b)

1.102A A compound according to Embodiment 1.100 having the formula (7):



(7)

or a salt, N-oxide, tautomer or stereoisomer thereof,
wherein R^{1b} is selected from ethyl and cyclopropyl and R3 is as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.102.

1.103 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.102 which is other than (S)-3-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-N-isopropyl-butyramide.

1.103A A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.102 which is other than (*S*)-3-[(*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)propylamino]-2-hydroxy-1,1,dimethylethyl-butyramide.

1.104 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.103A having a molecular weight of up to 1000.

1.104A A compound according to Embodiment 1.104 having a molecular weight of less than 750.

1.105 A compound according to Embodiment 1.104A having a molecular weight of less than 700.

1.106 A compound according to Embodiment 1.105 having a molecular weight of less than 650.

1.107 A compound according to Embodiment 1.106 having a molecular weight of less than 600 or less than 550.

1.108 A compound according to Embodiment 1.107 having a molecular weight of less than 525, for example, 500 or less.

1.109 A compound selected from the title compounds of any of Examples 1 to 518.

Definitions

In this application, the following definitions apply, unless indicated otherwise.

References herein to formula (1) include formula (0) unless the context indicates otherwise.

The term "treatment" as used herein in relation to hepatitis C virus infections is used in a general sense to describe any form of intervention where a compound is administered to a

subject suffering from, or at risk of suffering from, or potentially at risk of suffering from infection with HCV. Thus the term treatment covers both preventative (prophylactic) treatment (e.g. where there may be a risk of infection but no actual infection has been detected) and treatment where a subject has become infected with HCV. When a subject (e.g. a human subject) has become infected, the treatment may comprise management of the infection or elimination of the infection.

The term "subject" as used herein may refer to a human subject or a non-human subject. In a preferred embodiment, the subject is a human subject. Where the subject is a non-human subject, it may be for example another mammalian species or an avian species. The mammalian species may be, for example, a domestic animal such as a dog or cat, or farmed animals such as cattle, pigs, sheep, horses and goats. Thus, the compounds of the invention may be used in human or veterinary medicine.

As used herein, the term "combination", as applied to two or more compounds and/or agents (also referred to herein as the *components*), is intended to define material in which the two or more compounds/agents are associated. The terms "combined" and "combining" in this context are to be interpreted accordingly.

The association of the two or more compounds/agents in a combination may be physical or non-physical. Examples of physically associated combined compounds/agents include:

- compositions (e.g. unitary formulations) comprising the two or more compounds/agents in admixture (for example within the same unit dose);
- compositions comprising material in which the two or more compounds/agents are chemically/physicochemically linked (for example by crosslinking, molecular agglomeration or binding to a common vehicle moiety);
- compositions comprising material in which the two or more compounds/agents are chemically/physicochemically co-packaged (for example, disposed on or within lipid vesicles, particles (e.g. micro- or nanoparticles) or emulsion droplets);
- pharmaceutical kits, pharmaceutical packs or patient packs in which the two or more compounds/agents are co-packaged or co-presented (e.g. as part of an array of unit doses);

Examples of non-physically associated combined compounds/agents include:

- material (e.g. a non-unitary formulation) comprising at least one of the two or more compounds/agents together with instructions for the extemporaneous association of the at least one compound to form a physical association of the two or more compounds/agents;

- material (e.g. a non-unitary formulation) comprising at least one of the two or more compounds/agents together with instructions for combination therapy with the two or more compounds/agents;
- material comprising at least one of the two or more compounds/agents together with instructions for administration to a patient population in which the other(s) of the two or more compounds/agents have been (or are being) administered;
- material comprising at least one of the two or more compounds/agents in an amount or in a form which is specifically adapted for use in combination with the other(s) of the two or more compounds/agents.

As used herein, the term "combination therapy" is intended to define therapies which comprise the use of a combination of two or more compounds/agents (as defined above). Thus, references to "combination therapy", "combinations" and the use of compounds/agents "in combination" in this application may refer to compounds/agents that are administered as part of the same overall treatment regimen. As such, the posology of each of the two or more compounds/agents may differ: each may be administered at the same time or at different times. It will therefore be appreciated that the compounds/agents of the combination may be administered sequentially (e.g. before or after) or simultaneously, either in the same pharmaceutical formulation (i.e. together), or in different pharmaceutical formulations (i.e. separately). Administration simultaneously in the same formulation would involve administration of a unitary formulation whereas administration simultaneously in different pharmaceutical formulations would involve non-unitary formulations. The posologies of each of the two or more compounds/agents in a combination therapy may also differ with respect to the route of administration.

As used herein, the term "pharmaceutical kit" defines an array of one or more unit doses of a pharmaceutical composition together with dosing means (e.g. measuring device) and/or delivery means (e.g. inhaler or syringe), optionally all contained within common outer packaging. In pharmaceutical kits comprising a combination of two or more compounds/agents, the individual compounds/agents may unitary or non-unitary formulations. The unit dose(s) may be contained within a blister pack. The pharmaceutical kit may optionally further comprise instructions for use.

As used herein, the term "pharmaceutical pack" defines an array of one or more unit doses of a pharmaceutical composition, optionally contained within common outer packaging. In pharmaceutical packs comprising a combination of two or more compounds/agents, the individual compounds/agents may unitary or non-unitary formulations. The unit dose(s) may be

contained within a blister pack. The pharmaceutical pack may optionally further comprise instructions for use.

As used herein, the term "patient pack" defines a package, prescribed to a patient, which contains pharmaceutical compositions for the whole course of treatment. Patient packs usually contain one or more blister pack(s). Patient packs have an advantage over traditional prescriptions, where a pharmacist divides a patient's supply of a pharmaceutical from a bulk supply, in that the patient always has access to the package insert contained in the patient pack, normally missing in patient prescriptions. The inclusion of a package insert has been shown to improve patient compliance with the physician's instructions

The term "acyclic hydrocarbon group" (as in "acyclic C_{1-8} hydrocarbon group" or "acyclic C_{1-6} hydrocarbon group" or "acyclic C_{1-5} hydrocarbon group") refers to a non-cyclic group consisting of carbon and hydrogen atoms. The hydrocarbon group may be fully saturated or may contain one or more carbon-carbon double bonds or carbon-carbon triple bonds, or mixtures of double and triple bonds. The hydrocarbon group may be a straight chain or branched chain group.

Examples of acyclic C_{1-8} hydrocarbon groups are alkyl, alkenyl and alkynyl groups.

In each instance where the term "acyclic C_{1-8} hydrocarbon group" appears in any of Embodiments 1.1 to 1.109, a subset of acyclic C_{1-8} hydrocarbon groups consists of C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl and C_{2-8} alkynyl groups. A particular subset of acyclic C_{1-8} hydrocarbon groups consists of C_{1-8} alkyl groups.

In each instance where the term "acyclic C_{1-6} hydrocarbon group" appears in any of Embodiments 1.1 to 1.109, a subset of acyclic C_{1-6} hydrocarbon groups consists of C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl and C_{2-6} alkynyl groups. A particular subset of acyclic C_{1-6} hydrocarbon groups consists of C_{1-6} alkyl groups.

In each instance where the term "acyclic C_{1-5} hydrocarbon group" appears in any of Embodiments 1.1 to 1.109, a subset of acyclic C_{1-5} hydrocarbon groups consists of C_{1-5} alkyl, C_{2-5} alkenyl and C_{2-5} alkynyl groups. A particular subset of acyclic C_{1-5} hydrocarbon groups consists of C_{1-5} alkyl groups.

A further subset of acyclic C_{1-8} hydrocarbon groups or acyclic C_{1-6} hydrocarbon groups or acyclic C_{1-5} hydrocarbon groups consists of C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl and C_{2-4} alkynyl groups. A particular subset consists of C_{1-4} alkyl groups.

Within each of Embodiments 1.1 to 1.109, preferred subsets of acyclic C_{1-8} hydrocarbon groups or acyclic C_{1-6} hydrocarbon groups or acyclic C_{1-5} hydrocarbon groups are C_{1-8} alkyl groups, or C_{1-6} alkyl groups, or C_{1-5} alkyl groups or C_{1-4} alkyl groups. One particular sub-set of alkyl groups

consists of methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl and *tert*-butyl. Another particular subset of alkyl groups consists of methyl, ethyl and isopropyl groups.

The term "unbranched (straight chain) alkyl group" refers to an alkyl group which is of the formula $-(CH_2)_n-H$ where n is an integer. In the case of a C_{1-6} alkyl group, n is an integer from 1 to 6. Where stated, the alkyl group may be optionally substituted with one or more defined substituents. In a substituted alkyl group, one or more of the hydrogen atoms may be replaced with a defined substituent.

References to a "monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members cover non-aromatic and aromatic rings, unless the context indicates otherwise. Non-aromatic rings can be fully saturated (i.e. they contain no carbon-carbon or carbon-nitrogen multiple bonds) or partially unsaturated (i.e. they may contain one or in some cases two carbon-carbon or carbon-nitrogen double bonds). Unless indicated otherwise, the monocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members has 0, 1 or 2 heteroatom ring members selected from O, N and S.

An example of an aromatic ring is phenyl.

When the monocyclic or heterocyclic group is aromatic, typically it is a five or six membered ring.

Examples of five membered aromatic heterocyclic (heteroaryl) groups include but are not limited to pyrrole, furan, thiophene, imidazole, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole and pyrazole.

Examples of six membered aromatic heterocyclic (heteroaryl) groups include but are not limited to pyridine, pyridone, pyrazine, pyridazine, pyrimidine and pyrimidone groups.

Examples of non-aromatic monocyclic carbocyclic groups of 3 to 7 ring members are C_{3-7} cycloalkyl and C_{3-7} cycloalkenyl groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclohexenyl.

Examples of non-aromatic monocyclic heterocyclic groups of 3 to 7 ring members are aziridine, azetidine, pyrrolidine, piperidine, azepine, piperazine, morpholine, thiomorpholine, tetrahydrofuran, tetrahydropyran , dihydropyran, dihydrofuran, dihydrothiazole, tetrahydrothiophene, dioxane, imidazoline, oxazoline, thiazoline, pyrazoline and pyrazolidine.

In formula (1), R^2 can be a bicyclic heterocyclic group of 9 or 10 ring members, of which 1 or 2 ring members are nitrogen atoms, one of the rings of the bicyclic heterocyclic group being a non-aromatic nitrogen-containing ring. Typically, one ring of the bicyclic heterocyclic group is aromatic. The aromatic ring may be a five membered or six membered ring. Thus, the bicyclic heterocyclic group can consist of (a) a six-membered aromatic ring fused to a six membered non-aromatic ring; or (b) a six-membered aromatic ring fused to a six membered non-aromatic ring; or (c) a five membered aromatic ring fused to a six membered non-aromatic ring. The six

membered aromatic ring in (a) or (b) may be, for example, a benzene or pyridine ring. The five membered aromatic ring in (c) may be, for example, a pyrrole, thiophene or furan ring.

Examples of the bicyclic heterocyclic groups are tetrahydroquinoline, tetrahydroisoquinoline, dihydroindole, dihydroisoindole, dihydrobenzofuran, dihydrobenzopyran, dihydrobenzothiophene and aza-analogues thereof in which the benzene ring is replaced by a pyridine ring.

The term "bicyclic heteroaryl " as used herein refers to bicyclic ring systems in which both rings are aromatic.

The term "N-linked substituent" as used herein refers to a nitrogen atom-containing substituent such as an amino, methylamino, methylamino, pyrrolidinyl or morpholinyl group which is attached through the nitrogen atom.

The term "alkanoyl" as used herein refers to the acyl residue of an alkanoic acid. Examples of C_{1-4} alkanoyl groups are formyl, acetyl, propanoyl and butanoyl.

The term "non-aromatic heterocyclic group having a total of 4 to 7 ring members of which 1 or 2 are nitrogen atoms and the others are carbon atoms" (e.g. as used in the definition of $NR^{10}R^{11}$ above) refers to both fully saturated and partially unsaturated groups, but typically the groups are fully saturated; i.e. they contain no carbon-carbon or carbon-nitrogen multiple bonds. Examples of the non-aromatic heterocyclic groups are azetidine, pyrrolidine, piperidine, azepine, piperazine, imidazoline, pyrazoline and pyrazolidine groups.

Salts and free bases

Many compounds of the formula (1) can exist in the form of salts, for example acid addition salts or, in certain cases salts of organic and inorganic bases such as carboxylate, sulfonate and phosphate salts. All such salts are within the scope of this invention, and references to compounds of the formula (1) include the salt forms of the compounds.

The salts are typically acid addition salts.

Alternatively, the compounds can exist in the free base form.

Accordingly, the invention also provides the following Embodiments 1.200 to 1.202:

1.200 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.109 which is in the form of a salt.

1.200AA compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.109 which is in the form of a free base.

1.201 A compound according to Embodiment 1.200 wherein the salt is an acid addition salt.

1.202 A compound according to Embodiment 1.200 or Embodiment 1.201 wherein the salt is a pharmaceutically acceptable salt.

The salts of the present invention can be synthesized from the parent compound that contains a basic or acidic moiety by conventional chemical methods such as methods described in *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two; generally, nonaqueous media such as ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are used.

Acid addition salts (as defined in Embodiment 1.201) may be formed with a wide variety of acids, both inorganic and organic. Examples of acid addition salts falling within Embodiment 1.201 include mono- or di-salts formed with an acid selected from the group consisting of acetic, 2,2-dichloroacetic, adipic, alginic, ascorbic (e.g. L-ascorbic), L-aspartic, benzenesulfonic, benzoic, 4-acetamidobenzoic, butanoic, (+) camphoric, camphor-sulfonic, (+)-(1*S*)-camphor-10-sulfonic, capric, caproic, caprylic, cinnamic, citric, cyclamic, dodecylsulfuric, ethane-1,2-disulfonic, ethanesulfonic, 2-hydroxyethanesulfonic, formic, fumaric, galactaric, gentisic, glucoheptonic, D-gluconic, glucuronic (e.g. D-glucuronic), glutamic (e.g. L-glutamic), α-oxoglutaric, glycolic, hippuric, hydrohalic acids (e.g. hydrobromic, hydrochloric, hydriodic), isethionic, lactic (e.g. (+)-L-lactic, (±)-DL-lactic), lactobionic, maleic, malic, (-)-L-malic, malonic, (±)-DL-mandelic, methanesulfonic, naphthalene-2-sulfonic, naphthalene-1,5-disulfonic, 1-hydroxy-2-naphthoic, nicotinic, nitric, oleic, orotic, oxalic, palmitic, pamoic, phosphoric, propionic, pyruvic, L-pyroglutamic, salicylic, 4-amino-salicylic, sebacic, stearic, succinic, sulfuric, tannic, (+)-L-tartaric, thiocyanic, *p*-toluenesulfonic, undecylenic and valeric acids, as well as acylated amino acids and cation exchange resins.

One particular group of salts consists of salts formed from acetic, aspartic (e.g. L-aspartic), hydrochloric, hydriodic, phosphoric, nitric, sulfuric, citric, lactic, succinic, maleic, malic, isethionic, fumaric, benzenesulfonic, toluenesulfonic, methanesulfonic (mesylate), ethanesulfonic, naphthalenesulfonic, valeric, acetic, propanoic, butanoic, malonic, glucuronic and lactobionic acids. One particular salt is the hydrochloride salt.

If the compound is anionic, or has a functional group which may be anionic (e.g., -COOH may be -COO^-), then a salt may be formed with an organic or inorganic bases, generating a suitable cation. Examples of suitable inorganic cations include, but are not limited to, alkali metal ions such as Li^+, Na^+ and K^+, alkaline earth metal cations such as Ca^{2+} and Mg^{2+}, and other cations such as Al^{3+} or Zn^+. Examples of suitable organic cations include, but are not limited to, ammonium ion (i.e., NH_4^+) and substituted ammonium ions (e.g., NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+). Examples of some suitable substituted ammonium ions are those derived from: methylamine,

ethylamine, diethylamine, propylamine, dicyclohexylamine, triethylamine, butylamine, ethylenediamine, ethanolamine, diethanolamine, piperazine, benzylamine, phenylbenzylamine, choline, meglumine, and tromethamine, as well as amino acids, such as lysine and arginine. An example of a common quaternary ammonium ion is $N(CH_3)_4^+$.

Where the compounds of the formula (1) contain an amine function, these may form quaternary ammonium salts, for example by reaction with an alkylating agent according to methods well known to the skilled person. Such quaternary ammonium compounds are within the scope of formula (1).

The compounds of the invention may exist as mono- or di-salts depending upon the pKa of the acid from which the salt is formed.

The salt forms of the compounds of the invention are typically pharmaceutically acceptable salts, and examples of pharmaceutically acceptable salts are discussed in Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.,* Vol. 66, pp. 1-19. However, salts that are not pharmaceutically acceptable may also be prepared as intermediate forms which may then be converted into pharmaceutically acceptable salts. Such non-pharmaceutically acceptable salts forms, which may be useful, for example, in the purification or separation of the compounds of the invention, also form part of the invention.

In one embodiment of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a solution (e.g. an aqueous solution) containing a compound of the formula (1) and sub-groups and examples thereof as described herein in the form of a salt in a concentration of greater than 10 mg/ml, typically greater than 15 mg/ml and preferably greater than 20 mg/ml.

N-Oxides

N-Oxides can be formed by treatment of the corresponding amine with an oxidizing agent such as hydrogen peroxide or a per-acid (e.g. a peroxycarboxylic acid), see for example Albini, A.; Pietra, S. Heterocyclic N-Oxides; CRC Press:Boca Raton, FL, 1991, pp31 More particularly, N-oxides can be made by the procedure of L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) in which the amine compound is reacted with *m*-chloroperoxybenzoic acid (MCPBA), for example, in an inert solvent such as dichloromethane.

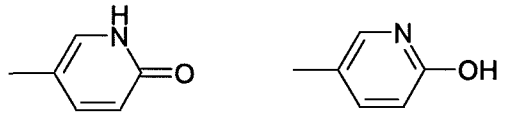
Accordingly, the invention also provides:

1.203 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.109 which is in the form of an N-oxide.

Tautomers

The compounds of the invention may exist in a number of different tautomeric forms and references to the compounds of formula (1) and their salts and N-oxides as defined in Embodiments 1.1 to 1.203 include all such forms.

For example, when R^3 is a pyridine group substituted with hydroxy as shown below, the ring system may exhibit tautomerism between tautomers A and B.



A B

For the avoidance of doubt, where a compound can exist in one of several tautomeric forms and only one is specifically described or shown, all others are nevertheless embraced by Embodiments 1.1 to 1.203.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 1.204), the invention provides a tautomer of a compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.203.

Stereoisomers

Stereoisomers are isomeric molecules that have the same molecular formula and sequence of bonded atoms but which differ only in the three-dimensional orientations of their atoms in space.

The stereoisomers can be, for example, geometric isomers or optical isomers.

Geometric Isomers

With geometric isomers, the isomerism is due to the different orientations of an atom or group about a double bond, as in *cis* and *trans* (*Z* and *E)* isomerism about a carbon-carbon double bond, or *cis* and *trans* isomers about an amide bond, or *syn* and *anti* isomerism about a carbon nitrogen double bond (e.g. in an oxime), or rotational isomerism about a bond where there is restricted rotation, or *cis* and *trans* isomerism about a ring such as a cycloalkane ring.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 1.205), the invention provides a geometric isomer of a compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.204.

Optical Isomers

Where compounds of the formula contain one or more chiral centres, and can exist in the form of two or more optical isomers, references to the compounds include all optical isomeric forms thereof (e.g. enantiomers, epimers and diastereoisomers), either as individual optical isomers, or mixtures (e.g. racemic mixtures) or two or more optical isomers, unless the context requires otherwise.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 1.206) the invention provides an optical isomeric form of a compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.205.

The optical isomers may be characterised and identified by their optical activity (i.e. as + and – isomers, or *d* and *l* isomers) or they may be characterised in terms of their absolute stereochemistry using the "R and S" nomenclature developed by Cahn, Ingold and Prelog, see *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114, and see also Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Optical isomers can be separated by a number of techniques including chiral chromatography (chromatography on a chiral support) and such techniques are well known to the person skilled in the art.

As an alternative to chiral chromatography, optical isomers can be separated by forming diastereoisomeric salts with chiral acids such as (+)-tartaric acid, (-)-pyroglutamic acid, (-)-di-toluoyl-L-tartaric acid, (+)-mandelic acid, (-)-malic acid, and (-)-camphorsulphonic, separating the diastereoisomers by preferential crystallisation, and then dissociating the salts to give the individual enantiomer of the free base.

Where compounds of the invention exist as two or more optical isomeric forms, one enantiomer in a pair of enantiomers may exhibit advantages over the other enantiomer, for example, in terms of biological activity. Thus, in certain circumstances, it may be desirable to use as a therapeutic agent only one of a pair of enantiomers, or only one of a plurality of diastereoisomers.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 1.207), the invention provides compositions containing a compound according to any one Embodiments 1.1 to 1.206 having one or more chiral centres, wherein at least 55% (e.g. at least 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% or 95%) of the compound of any one of Embodiments 1.1 to 1.206 is present as a single optical isomer (e.g. enantiomer or diastereoisomer).

In one general embodiment (Embodiment 1.208), 99% or more (e.g. substantially all) of the total amount of the compound (or compound for use) of any one of Embodiments 1.1 to 1.206 is present as a single optical isomer.

For example, in one embodiment (Embodiment 1.209) the compound is present as a single enantiomer.

In another embodiment (Embodiment 1.210), the compound is present as a single diastereoisomer.

The invention also provides mixtures of optical isomers, which may be racemic or non-racemic. Thus, the invention provides:

Embodiment 1.211 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.204 which is in the form of a racemic mixture of optical isomers.

Embodiment 1.212: A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.204 which is in the form of a non-racemic mixture of optical isomers.

Isotopes

The compounds of the invention as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.212 may contain one or more isotopic substitutions, and a reference to a particular element includes within its scope all isotopes of the element. For example, a reference to hydrogen includes within its scope ^{1}H, ^{2}H (D), and ^{3}H (T). Similarly, references to carbon and oxygen include within their scope respectively ^{12}C, ^{13}C and ^{14}C and ^{16}O and ^{18}O.

In an analogous manner, a reference to a particular functional group also includes within its scope isotopic variations, unless the context indicates otherwise.

For example, a reference to an alkyl group such as an ethyl group also covers variations in which one or more of the hydrogen atoms in the group is in the form of a deuterium or tritium isotope, e.g. as in an ethyl group in which all five hydrogen atoms are in the deuterium isotopic form (a perdeuteroethyl group).

The isotopes may be radioactive or non-radioactive. In one embodiment of the invention (Embodiment 1.213), the compound of any one of Embodiments 1.1 to 1.212 contains no radioactive isotopes. Such compounds are preferred for therapeutic use. In another embodiment (Embodiment 1.214), however, the compound of any one of Embodiments 1.1 to 1.212 may contain one or more radioisotopes. Compounds containing such radioisotopes may be useful in a diagnostic context.

Solvates

Compounds of the formula (1) as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.214 may form solvates.

Preferred solvates are solvates formed by the incorporation into the solid state structure (e.g. crystal structure) of the compounds of the invention of molecules of a non-toxic pharmaceutically acceptable solvent (referred to below as the solvating solvent). Examples of such solvents include water, alcohols (such as ethanol, isopropanol and butanol) and dimethylsulphoxide. Solvates can be prepared by recrystallising the compounds of the invention with a solvent or mixture of solvents containing the solvating solvent. Whether or not a solvate has been formed in any given instance can be determined by subjecting crystals of the

compound to analysis using well known and standard techniques such as thermogravimetric analysis (TGE), differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray crystallography.

The solvates can be stoichiometric or non-stoichiometric solvates.

Particularly preferred solvates are hydrates, and examples of hydrates include hemihydrates, monohydrates and dihydrates.

Accordingly, in further embodiments 1.215 and 1.216, the invention provides:

1.215 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.214 in the form of a solvate.

1.216 A compound according to Embodiment 1.215 wherein the solvate is a hydrate.

For a more detailed discussion of solvates and the methods used to make and characterise them, see Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

Alternatively, rather than existing as a hydrate, the compound of the invention may be anhydrous. Therefore, in another embodiment (Embodiment 1.217), the invention provides a compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.214 in an anhydrous form (e.g. anhydrous crystalline form).

Crystalline and amorphous forms

The compounds of any one of Embodiments 1.1 to 1.217 may exist in a crystalline or non-crystalline (e.g. amorphous) state.

Whether or not a compound exists in a crystalline state can readily be determined by standard techniques such as X-ray powder diffraction (XRPD).

Crystals and their crystal structures can be characterised using a number of techniques including single crystal X-ray crystallography, X-ray powder diffraction (XRPD), differential scanning calorimetry (DSC) and infra red spectroscopy, e.g. Fourier Transform infra-red spectroscopy (FTIR). The behaviour of the crystals under conditions of varying humidity can be analysed by gravimetric vapour sorption studies and also by XRPD.

Determination of the crystal structure of a compound can be performed by X-ray crystallography which can be carried out according to conventional methods such as those described herein and as described in Fundamentals of Crystallography, C. Giacovazzo, H. L. Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti and M. Catti, (International Union of Crystallography/Oxford University Press, 1992 ISBN 0-19-855578-4 (p/b), 0-19-85579-2 (h/b)). This technique involves the analysis and interpretation of the X-ray diffraction of single crystal.

In an amorphous solid, the three dimensional structure that normally exists in a crystalline form does not exist and the positions of the molecules relative to one another in the amorphous form are essentially random, see for example Hancock *et al. J. Pharm. Sci.* (1997), 86, 1).

Accordingly, in further embodiments, the invention provides:

1.218 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.217 in a crystalline form.

1.219 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.217 which is:

(a) from 50% to 100% crystalline, and more particularly is at least 50% crystalline, or at least 60% crystalline, or at least 70% crystalline, or at least 80% crystalline, or at least 90% crystalline, or at least 95% crystalline, or at least 98% crystalline, or at least 99% crystalline, or at least 99.5% crystalline, or at least 99.9% crystalline, for example 100% crystalline.

1.220 A compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.217 which is in an amorphous form.

Prodrugs

The compounds of the formula (1) as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.220 may be presented in the form of a pro-drug. By "prodrugs" is meant for example any compound that is converted *in vivo* into a biologically active compound of the formula (1), as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.220.

For example, some prodrugs are esters of the active compound (e.g., a physiologically acceptable metabolically labile ester). During metabolism, the ester group (-C(=O)OR) is cleaved to yield the active drug. Such esters may be formed by esterification, for example, of any hydroxyl groups present in the parent compound with, where appropriate, prior protection of any other reactive groups present in the parent compound, followed by deprotection if required.

Also, some prodrugs are activated enzymatically to yield the active compound, or a compound which, upon further chemical reaction, yields the active compound (for example, as in ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). For example, the prodrug may be a sugar derivative or other glycoside conjugate, or may be an amino acid ester derivative.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 1.221), the invention provides a pro-drug of a compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.219 wherein the compound contains a functional group which is convertable under physiological conditions to form a hydroxyl group or amino group.

Complexes and clathrates

Also encompassed by formula (1) in Embodiments 1.1 to 1.221 are complexes (e.g. inclusion complexes or clathrates with compounds such as cyclodextrins, or complexes with metals) of the compounds of Embodiments 1.1 to 1.221.

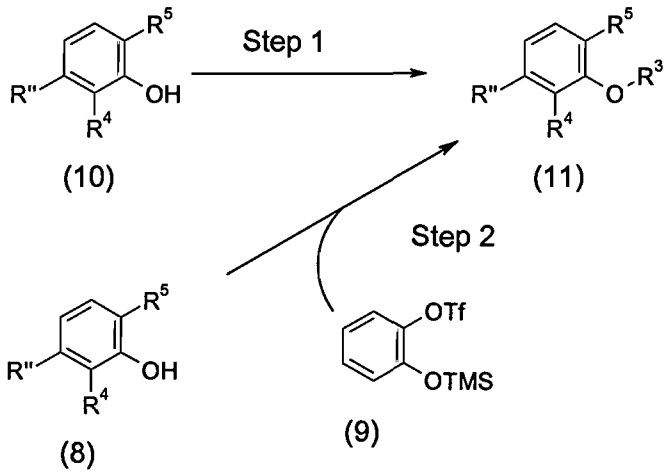
Accordingly, in another embodiment (Embodiment 1.222), the invention provides a compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.221 in the form of a complex or clathrate.

Methods for the Preparation of Compounds of the Formula (1)

Compounds of the formula (1), as defined in Embodiments 1.0, 1.00 and 1.1 to 1.222, can be prepared in accordance with synthetic methods well known to the skilled person and as described herein. Reaction Schemes 1 to 10 below illustrate general methods for making the compounds of formula (1).

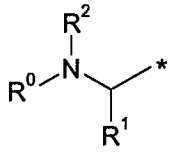
For example, they can be constructed through formation of the biaryl ether and benzylamine, by substitution at the benzylamine moiety and through additional modifications of intermediate molecules. The order of these steps can be varied providing that tolerant functional groups are present and/ or with relevant protecting groups (see Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts, Wiley Interscience). The stereochemistry depicted in the reaction schemes set out below is by way of example only; each of the relevant stereoisomers can be synthesised using suitable reactants/ reagents.

Scheme 1 - Biaryl ether formation



The introduction of the R^3 group can take place either as the end step in the synthetic route to compounds of the formula (1) or, more usually, during one of the intermediate steps.

Scheme 1 illustrates two methods of forming an aryloxy/heteroaryloxy ether bond. In Scheme 1, the moiety R" can be a group:



or a protected version thereof, where the asterisk indicates the point of attachment to the phenyl ring, or the moiety R'' can be a precursor group such as methyl which then undergoes further transformations to give the group $R^0R^2NCH(R^1)$-.

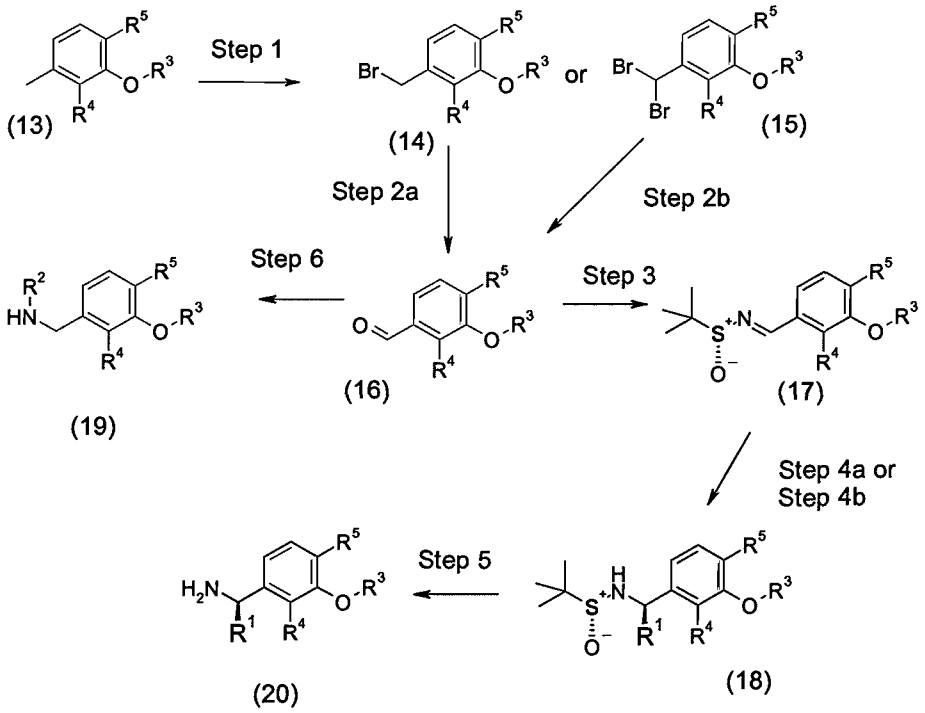
Step 1 in Scheme 1 makes use of a Chan-Lam coupling reaction in which an appropriately substituted phenol (8) is reacted with an aryl or heteroaryl boronic acid R^3-$B(OH)_2$ using a suitable catalyst such as copper (II) actetate under basic conditions to give the biaryl compound (11).

In one set of particular reaction conditions, as used to prepare key intermediates in the synthesis of the exemplified compounds described in the experimental section below, the compound of formula (10) is reacted with the boronic acid R^3-$B(OH)_2$ in dichloromethane in the presence of copper (II) acetate, pyridine, pyridine N-oxide and powdered 4Å molecular sieves at room temperature. Particular examples of compounds of the formula (11) prepared by this route are those in which R'' is methyl.

In an alternative approach, as illustrated in Step 2 of Scheme 1, in situ trapping by a phenol of a reactive benzyne species generated from, for example, 2-(trimethylsilyl)phenyl trifluoromethane sulfonate will generate the compounds of interest. This reaction can be carried out by reacting a solution of the 2-trimethylsilyloxy triflate compound (9) in acetonitrile with the phenol (8) in the presence of caesium fluoride at room temperature, followed by quenching with potassium hydroxide.

As an alternative to Steps 1 and 2 in Scheme 1, the formation of aryloxy- and heteroaryloxy ethers can be achieved using an Ullman-type coupling of phenols with aryls or heteroaryls bearing a leaving group such as a halide or triflate using copper (I) salts under basic conditions. If the aryl or heteroaryl group is sufficiently electrophilic, SNAr chemistry can be used to produce the intermediates under basic conditions in a suitable solvent such as acetonitrile, dimethylsulfoxide or dimethylformamide typically at raised temperatures.

Scheme 2 – Preparation of benzylamines



Compounds of the formula (11) in Scheme 1, wherein R" is a methyl group, can be converted into optionally substituted benzylamine compounds of the formula (1) in a number of ways, examples of which are shown in Scheme 2.

In Scheme 2, a substituted toluene compound of formula (13) (which corresponds to a compound of formula (11) wherein R" is methyl) can be converted in a series of steps via a benzaldehyde intermediate to give a substituted benzylamine.

In a first step (Step 1), the substituted toluene compound (13) is subjected to free radical bromination using an electrophilic bromine source (typically N-bromosuccinimide) and a free radical initiator (e.g. azobisisobutyronitrile (AIBN) or benzoyl peroxide). The bromination reaction is typically performed in a chlorinated solvent (e.g. carbon tetrachloride or dichloromethane) with heating (e.g. to a temperature of about 80 °C) under an inert atmosphere. Either the monobrominated product, compound (14), or the dibrominated product, compound (15), can be obtained from the bromination reaction depending on the number of equivalents of brominating agent used.

The bromo-compounds (14) and (15) can each be transformed into an aldehyde (16). In Step 2a, the monobromo-compound (14) can be treated with sodium bicarbonate in dimethylsulphoxide, preferably with heating to about 80 C, in order to oxidise the monobromide (14) to give the aldehyde (16).

In Step 2b, the dibromide (15) can be hydrolysed using silver nitrate in isopropyl alcohol, typically at room temperature, to give the aldehyde (16). The aldehyde (16) can then be used in a number of different synthetic conversions to give compounds of the formula (1).

In Scheme 2, Step 3, the aldehyde (16) is converted to the chiral sulphinylimine (17) by reaction with a chiral form of *tert*-butyl sulfinimide in the presence of a Lewis acid promoter such as titanium (IV) ethoxide. In Step 4a, the sulphinylimine intermediate (17) is then reacted with a nucleophilic reagent suitable for introducing the group R^1 or a precursor to the group R^1. For example, the intermediate (17) can be reacted at low temperature with a nucleophilic reactant such as a Grignard reagent (e.g. ethyl magnesium bromide), an alkyl, aryl or heteroaryl anion (such as isopropyl lithium, pyridin-3-yl lithium), or nitromethane (with tetra-n-butylammonium fluoride) to give the chiral sulphinamide (18), often as a mixture of diastereoisomers which can typically be readily separated by flash column chromatography.

In Step 5, the *tert*-butyl sulfinyl group is removed under acidic conditions (for example by treatment with a hydrohalic acid such as hydrochloric acid in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, dioxane, ethyl acetate or methanol to give the α-substituted N-unsubstituted benzylamine (20).

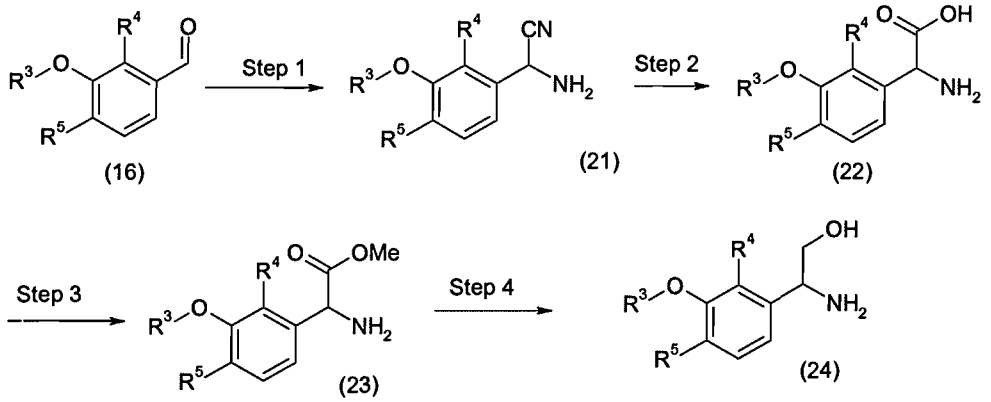
Alternatively, in Step 4b, the sulfinimide (17) can be subjected to a transition metal catalysed coupling with a boronic acid/ester or a trifluoroborate salt. In one particular example of example of Step 4b, (*N*-Boc)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-boronic acid pinacol ester can be coupled with the sulfinimide (17) using bis(acetonitrile)(1,5-cyclooctadiene)rhodium (I) tetrafluoroborate as a catalyst to give firstly an intermediate compound (18) and then, after removal of the *tert*-butyl sulfinyl group using HCl in dioxane/methanol, a compound of formula (20) wherein R^1 is a 1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl group.

Additional functional group interconversions may be carried out on compounds of type (20). For example, when the group R^1 contains a high oxidation state group such as an alkene or nitro group, these can be reduced using catalytic hydrogenation or other metal mediated reducing conditions (such as tin in HCl or iron / iron sulphate) to give the corresponding alkyl or amino group. Where the group R^1 contains an ester group, the ester group can be hydrolysed (e.g. with lithium hydroxide) and the resulting carboxylic acid converted to an amide by reaction with an amine and an amide coupling reagent (such as a combination of hydroxybenzotriazole and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride). Where R^1 contains an amine group, this can be reductively alkylated (e.g. with isopropyl ketone in the presence of sodium triacetoxyborohydride and acetic acid).

In Step 6 in Scheme 2, the benzaldehyde intermediate (16) is converted by a reductive amination step to the amine (19) by reacting the aldehyde (16) with an amine R^2-NH_2 and a suitable reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride, typically in tetrahydrofuran or a chlorinated solvent.

The reductive amination procedure can also be achieved in two steps by imine formation under dehydrating conditions where the aldehyde (16) and amine R^2-NH_2 are refluxed (e.g. under Dean-Stark conditions) in the presence of catalytic acid (e.g. para-toluenesulfonic acid) or mixed with a Lewis acid in a non-protic solvent (e.g. titanium IV chloride in dichloromethane) followed by reduction with a suitable reducing agent such as sodium borohydride.

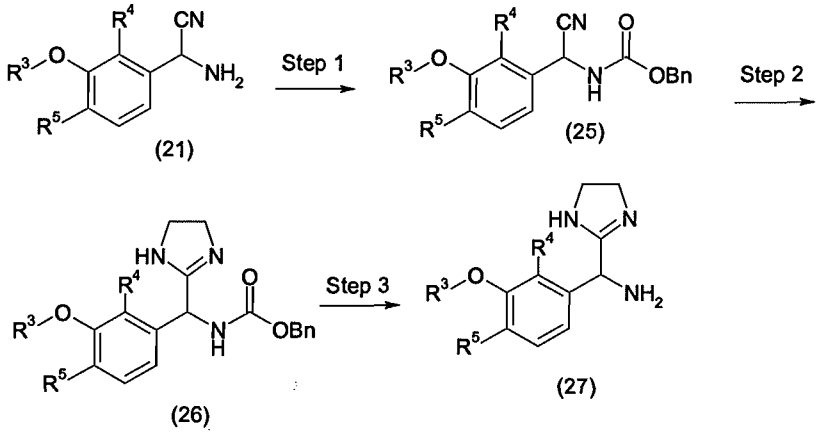
Scheme 3 – Preparation of α-substituted benzylamines



Another route for obtaining alpha-substituted benzylamines from the benzaldehyde (16) is shown in Scheme 3. In Step 1, lithium hexamethyldisilazide in THF is added to the aldehyde (16) at a low temperature (e.g. -40 °C) this is followed by addition of acetone cyanohydrin at room temperature to give the cyanobenzylamine (21).

In Step 2, the cyanobenzylamine (21) is then hydrolysed by reaction with strong acid (e.g. 6N hydrochloric acid), typically with heating at reflux, to give the carboxylic acid (22) which is then converted in Step 3 to the ester (23) by reaction with thionyl chloride and methanol). The ester (23) is then reduced to the alcohol (24) using a suitable reducing agent such as a hydride reducing agent. A preferred method, used in the preparation of compounds described in the experimental section below, is to carry out the reduction using sodium borohydride in an alcohol (e.g. methanol) solvent at a temperature between 0 °C and room temperature.

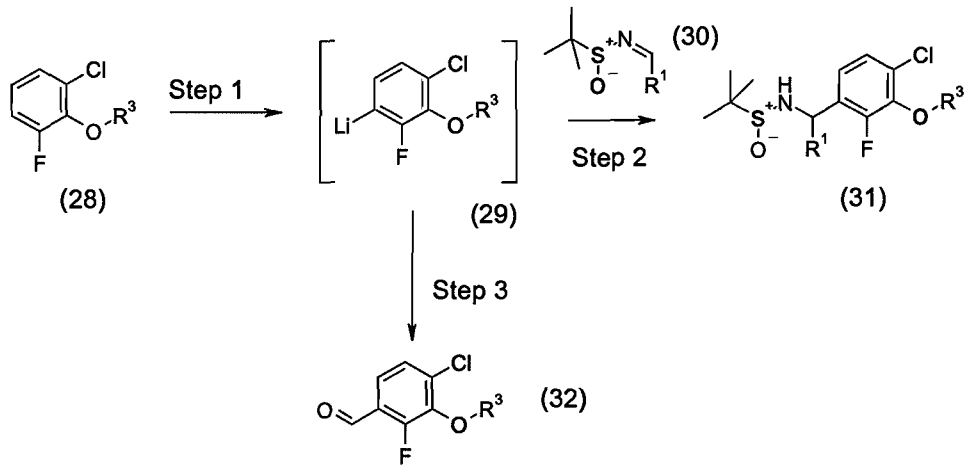
Scheme 4



As shown in Scheme 4, the alpha-cyano intermediate (21) generated in Scheme 3 can also be converted into a dihydroimidazole. In Step 1, the primary amino group of the alpha-cyano intermediate (21) is protected, e.g. by conversion to the benzylcarbamate (25) by reaction with benzyl chloroformate in an aqueous organic solvent such as aqueous acetone. The reaction is carried out in the presence of a base such as sodium bicarbonate, typically at approximately room temperature.

The cyano group in the protected amine (25) is then converted to a dihydroimidazole ring in Step 2 by treatment with hydrogen chloride gas in ethanol/diethyl ether solvent at around 0 °C followed by reaction with ethylenendiamine to give the protected dihydroimidazole compound (26) which is then deprotected in Step 3 using hydrogen bromide in acetic acid at a temperature of around 0 °C to give the amine (27).

Scheme 5



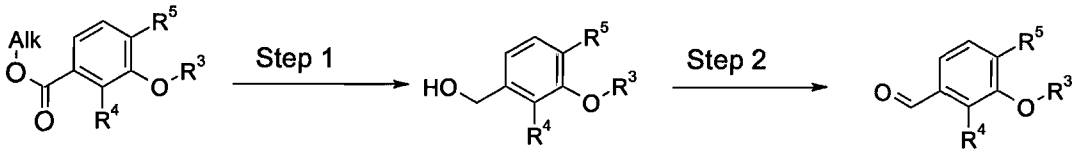
Benzaldehydes of the formula (16) (see Schemes 2 and 3) can also be accessed from intermediates other than a toluene. For example, ortho metallation of a benzene ring followed by formylation can be achieved with the use of a suitable directing group.

In Step 1 of Scheme 5, the example above, the fluorine atom of the fluoro-chloro-phenylether (28) directs lithiation of the phenyl ring to the ortho position. Reaction of the fluoro-chloro-phenylether (28) with a strong lithium base (e.g. sec-butyllithium or tert-butyllithium) in a non-protic solvent (e.g. tetrahydrofuran or diethyl ether) at low temperature (typically below 0°C and more typically at -78 °C) gives the organolithium intermediate (29). In Step 3, the aldehyde (32) is formed by quenching the organolithium intermediate (29) with dimethylformamide.

Alternatively, as shown in Step 2, the organolithium intermediate (29) can be quenched by addition of the sulphinimide (30) to give the sulphinamide (31) which can be converted to a benzylamine as described in Scheme 2 above . The sulphimimide (30) itself can be obtained by

reaction of a compound R^1-CHO with *tert*-butylsulfinamide in dichloromethane in the presence of a Lewis acid such as titanium tetraethoxide.

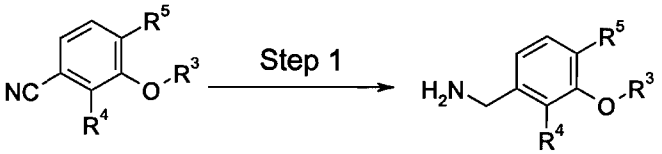
Scheme 6



(33) (34) (16)

The benzaldehyde precursor (16) to the benzylamine can also be obtained by reduction of a benzoic acid ester followed by oxidation of the resulting alcohol as shown in Scheme 6. Thus, in Step 1, the ester (33) (where Alk is an alkyl group such as ethyl) is reduced to the alcohol (34) using a borane based reducing agent such as borane-tetrahydrofuran complex or an alumninium-based reducing agent such as lithium aluminium hydride in a suitable solvent (e.g. tetrahydrofuran or diethyl ether). In Step 2, the alcohol (34) is oxidised to the aldehyde (16) using an oxidising agent such as manganese (IV) oxide in a chlorinated solvent.

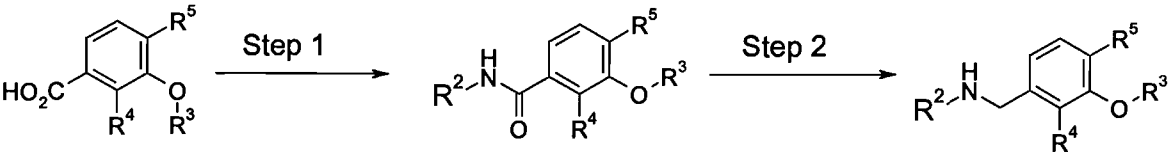
Scheme 7



(35) (36)

The benzylamine can also be accessed directly from a benzonitrile by reduction with, for example, borane based reducing agents such as borane-tetrahydrofuran complex or aluminium-based reducing agents such as lithium aluminium hydride in a suitable solvent (e.g. tetrahydrofuran or diethyl ether) or by hydrogenation using Raney nickel under a hydrogen atmosphere typically at room temperature and pressure.

Scheme 8

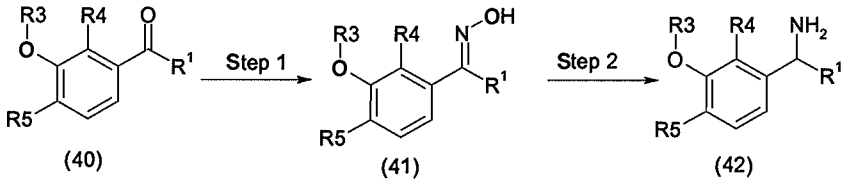


(37) (38) (39)

An alternative approach to the benzylamine is by reduction of a benzamide; which in turn can be accessed from a benzoic acid. For example, amide formation from a benzoic acid precursor can be achieved by forming the acyl halide using thionyl chloride or oxalyl chloride in a non-protic solvent or via the mixed anhydride using an alkyl chloroformate in non-protic solvent followed by

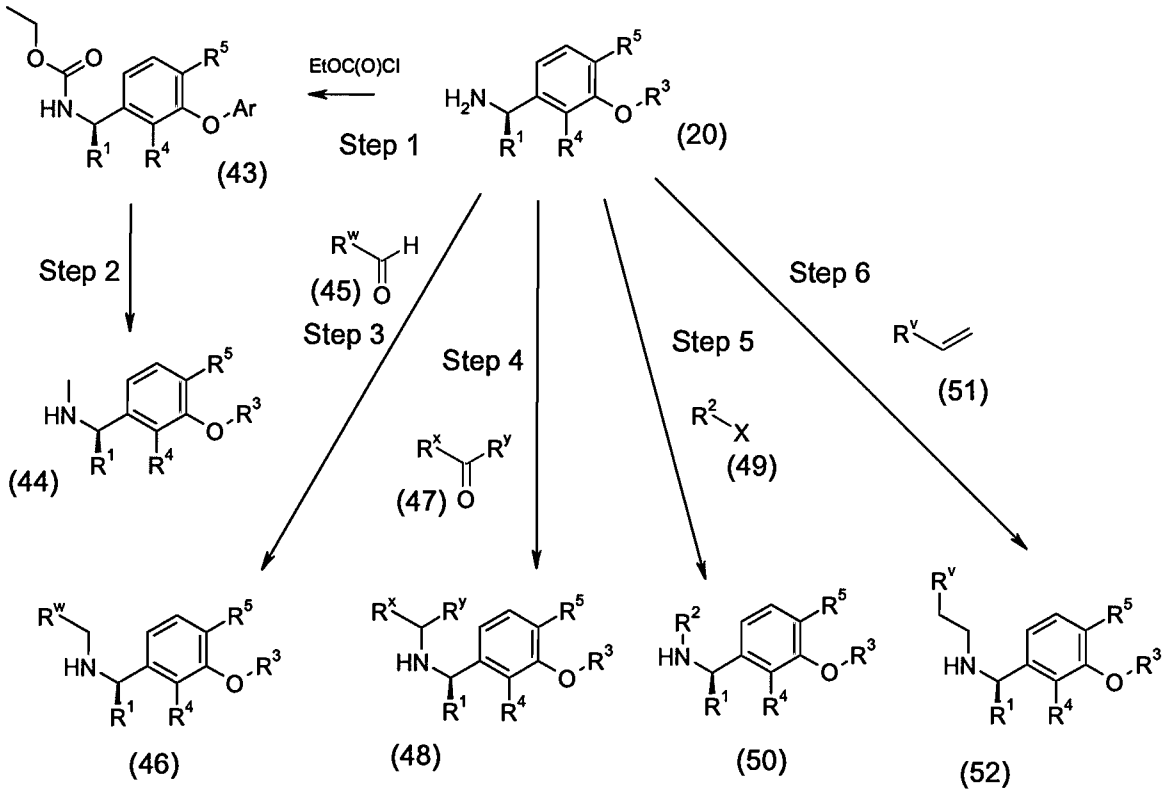
reaction with a suitable amine. Alternatively this could be achieved using a variety of amide coupling reagents (such as dicyclohexylcarbodiimide and hydroxybenzotriazole). Reduction of the amide to the desired benzylamine can then be achieved using borane based reducing agents such as borane-tetrahydrofuran complex or aluminium-based reducing agents such as lithium aluminium hydride in a suitable solvent (e.g. tetrahydrofuran or diethyl ether).

Scheme 9



Where suitably substituted ketones are available, they can be converted to the desired benzylamine through oxime formation (e.g. by reaction with hydroxylamine hydrochloride in the presence of sodium acetate) and reduction (e.g. with zinc in acetic acid).

Scheme 10 - Benzylamine N-Substitution



The benzylamine can be further substituted by means of reductive amination (step 3 or 4) whereby an aldehyde or ketone is reacted with the benzylamine and suitable reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride in typically tetrahydrofuran or a chlorinated solvent. This procedure can also be achieved in two steps by imine formation under dehydrating conditions where the aldehyde and amine are refluxed (optionally under Dean-Stark conditions) in the

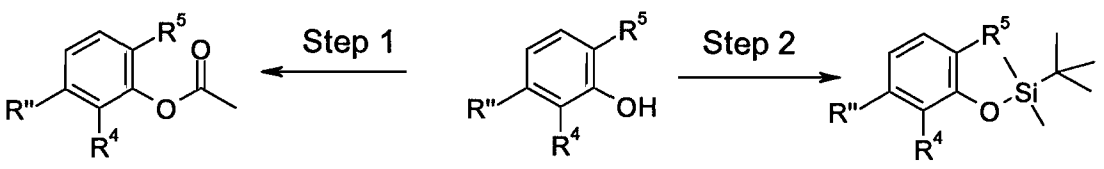
presence of catalytic acid (e.g. para-toluenesulfonic acid) or mixed with a Lewis acid in non-protic solvent (e.g. titanium IV chloride or titanium IV isopropoxide in dichloromethane) followed by reduction with suitable reducing agent such as sodium borohydride. Where R^x and R^y are different and are other than hydrogen, reduction of the imine will give rise to a compound containing a chiral centre at the carbon atom linking R^x and R^y. By carrying out the reduction under chiral reduction conditions such as chiral hydrogenation, individual optical isomers may be formed preferentially or selectively. For example, chiral hydrogenation of an imine may be carried out using a ruthenium diamine asymmetric catalyst available from Johnson Matthey of Royston, UK.

Alkylation of the amine (step 5) using a compound of the formula R^2-X where X is a leaving group such as halogen, triflate or mesylate can be achieved by heating in a suitable solvent or using basic conditions (e.g. alkali metal carbonate in dimethylformamide or dimethylsulfoxide). Arylation or hetetoarylation can be achieved using similar conditions with a suitably electrophilic aryl or heteroaryl halide (e.g. 4-fluoropyridine). Alternatively, an aryl or heteroaryl halide, triflate might be coupled to the benzylamine by transition metal-catalysed coupling (i.e. Buchwald coupling). Michael addition of the amine (step 6) to an activated alkene moiety (e.g. alkyl crotonate) can be achieved at elevated temperatures typically performed neat or with high boiling solvent such as dimethylformamide or N-methylpyrrolidine. Formation of carbamates (step 1) can be achieved using a suitably substituted chloroformate. Reduction of carbamates (step 2) to form the mono-methylamines is possible using lithium aluminium hydride or alternative reductant. Amides can be formed by reaction of a carboxylic acid using amide coupling reagents (such as hydroxybenzotriazole and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide) and these compounds may optionally be reduced to form alkyl amines (e.g. using lithium aluminium hydride).

Further Modifications

A number of simple functional group modifications can be made to products and intermediates described above to furnish additional compounds within the scope. Some such transformations are listed in this section; however someone skilled in the art will be able to envisage similar useful transformations.

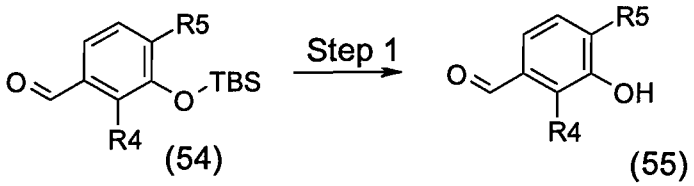
Scheme 11



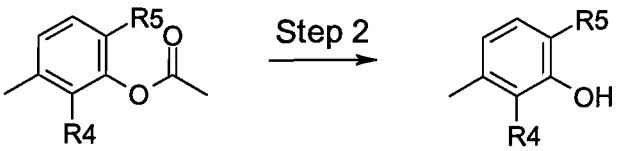
(53) (8) (54)

When the phenolic intermediate (8) requires protection, this can be achieved using any one of a number of groups: - see Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts, Wiley Interscience, third edition. Step 2 in Scheme 11 above illustrates the introduction of a *tert*-butyldimethylsilyl protecting group. This can be accomplished by reacting the compound of formula (8) with the *tert*-butyldimethylsilyl chloride in the presence of a base (e.g. imidazole) in dimethylformamide. Alternatively, as shown in Step 1, the phenolic hydroxyl group can be protected as an acetyl ester. The acetyl ester can be formed by reacting the compound (8) with acetic anhydride or acetyl chloride in the presence of a base (e.g. triethylamine, pyridine) in a non-protic solvent.

Scheme 12



(54) (55)



(56) (57)

Removal of silyl and acetyl protecting groups from the phenolic hydroxyl group can be accomplished in a number of ways. For example, in order to remove a silyl protecting group as illustrated in Step 1 of Scheme 12, a fluoride source such as tetrabutylammonium fluoride in a non-protic solvent such as tetrahydrofuran can be used. In order to remove an acetyl protecting group, as shown in Step 2, hydrolysis under under basic conditions can be employed, for example using an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide in suitable organic solvent such as an alcohol.

Scheme 13

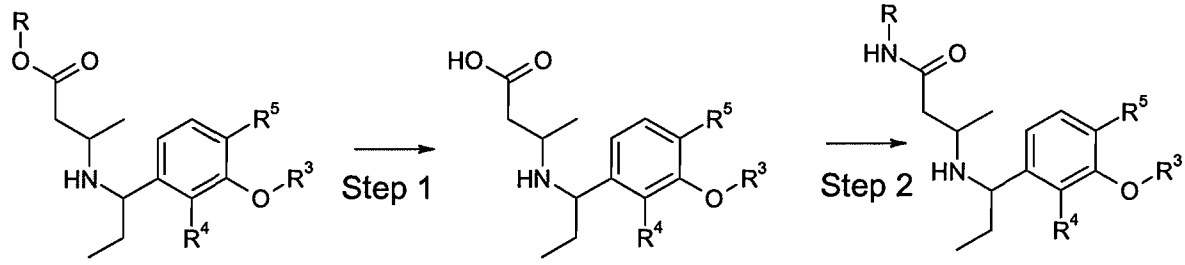


(58) (59)

Protection of the benzylamine nitrogen was generally conducted using di tert-butyl dicarbonate in the presence of base such as triethylamine or diisopropylethylamine in ethereal or chlorinated solvent. Intermediate 59 can be further substituted by alkylation. For example, an allyl group can

be added by generation of the carbamate anion using sodium hydride and reaction with allyl bromide.

Scheme 14

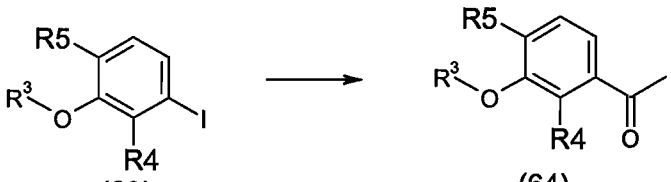


(60) (61) (62)

Products of the reaction of relevant benzylamine with a crotonyl ester can be further modified. In the example above, standard modifications known to those skilled in the art are used to convert the terminal ester moiety into an optionally substituted amide. Specifically, a methyl or ethyl ester can be hydrolysed under basic conditions (e.g. aqueous alkali metal hydroxide such as lithium hydroxide in organic solvent such as methanol). A tert-butyl ester can be hydrolysed under acidic conditions (e.g. hydrohalic acid). The resultant acid can be converted to the corresponding amide by reaction with a suitable amine in the presence of a variety of amide coupling reagents (such as dicyclohexylcarbodiimide and hydroxybenzotriazole) in a polar solvent such as dimethylformamide.

Products from biaryl ether formation can be further modified.

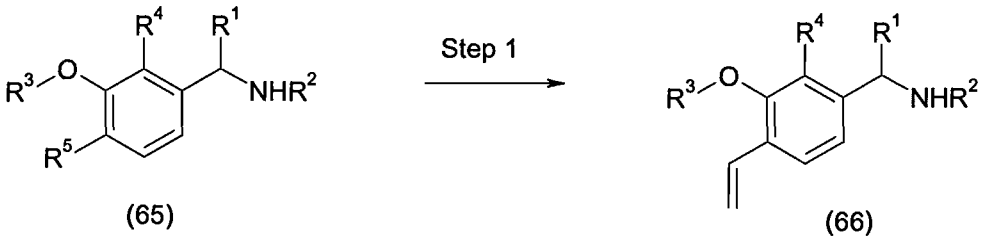
Scheme 15



(63) (64)

In the example above, standard modifications known to those skilled in the art are used to convert the aryl iodide into the corresponding ketone. Particularly, coupling with tributyl-(1-ethoxyvinyl)-tin under microwave irradiation can be achieved with an appropriate palladium source such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) in the presence of lithium chloride and in a suitably polar non-protic solvent such as acetonitrile. The ketone can subsequently be revealed upon treatment with hydrohalic acid.

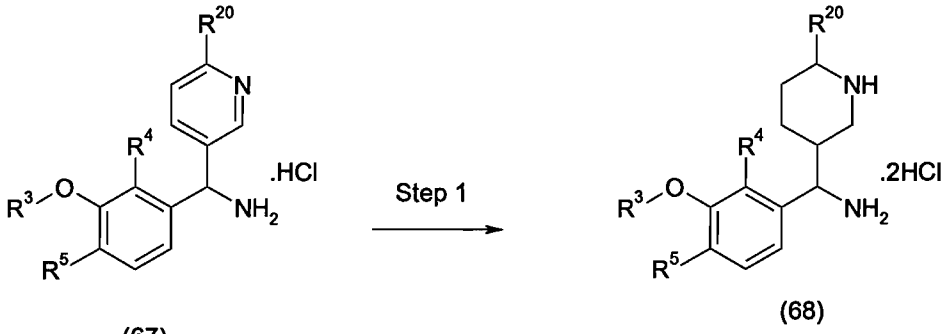
Scheme 16



(65) (66)

Conversion of an aryl halide such as aryl chloride (e.g. at R^5) to another group can be conducted. For example, transition metal cross couplings (e.g. Suzuki, Negishi, Buchwald or Heck coupling) can be employed to add a range of carbon, oxygen or nitrogen-linked substituents. In the example above, conversion to a vinyl substituent was achieved using a palladium-mediated coupling with potassium vinyltrifluoroborate. These intermediates can be subjected to further functional group interconversions. For example, the vinyl substituent may be reduced by catalytic hydrogenation.

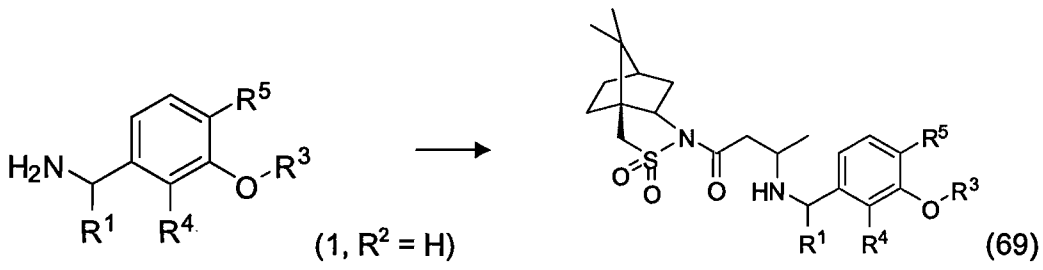
Scheme 17



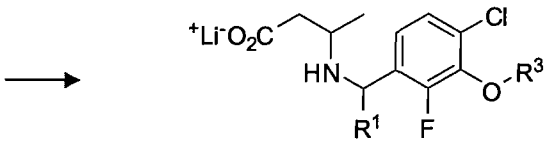
(67) (68)

A 3-pyridyl substituted benzylamine can be accessed by addition of 3-pyridyllithium to the sulphinimide followed by deprotection as described above. This intermediate can be converted to the saturated ring by reduction. Typically this would be performed using catalytic hydrogenation using, for example, platinum oxide as catalyst. Where a 2-halo pyridine is formed, it can be converted to the 1H-pyridin-2-one by reaction with strong acids such as 6N hydrochloric acid. Similarly, this intermediate can be reduced according to the method described above.

Scheme 18



(1, R^2 = H) (69)



(70)

A variation of the approach illustrated in Scheme 14 above is shown in Scheme 18. In Scheme 18, a benzylamine compound of the formula (1) wherein R^2 is hydrogen is reacted with (R)-(−)-(2-butenoyl)-2,10-camphorsultam in the presence of lithium perchlorate in THF to give the camphorsultam derivative (69). Hydrolysis of the camphorsultam compound with using lithium hydroxide in THF gives the lithium carboxylate salt (70) which can be converted to the carboxylic acid and then to a compound of formula (1) wherein R^2 is $-CH(CH_3)-CH_2-CONHR^{11}$ by reaction with an amine of the formula $HNHR^{11}$ under amide forming conditions of the type described above, for example in the presence of HATU and triethylamine.

The starting materials for the syntheses set out in Schemes 1 to 18 above can be obtained commercially or by using standard synthetic methods well known to the skilled person or analogous thereto, see for example *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, 1992, and and *Organic Syntheses*, Volumes 1-8, John Wiley, edited by Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8), 1995, and see also the methods described in the experimental section below.

Once formed, one compound of the formula (1), or a protected derivative thereof, can be converted into another compound of the formula (1) by methods well known to the skilled person. Examples of synthetic procedures for converting one functional group into another functional group are set out in standard texts such as *Advanced Organic Chemistry* and *Organic Syntheses* (see references above) or *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17, John Wiley, edited by Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2) .

In many of the reactions described above, it may be necessary to protect one or more groups to prevent reaction from taking place at an undesirable location on the molecule. Examples of protecting groups, and methods of protecting and deprotecting functional groups, can be found in *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

Methods of Purification

The compounds of the invention may be isolated and purified by a number of methods well known to those skilled in the art and examples of such methods include chromatographic techniques such as column chromatography (e.g. flash chromatography) and HPLC. Preparative LC-MS is a standard and effective method used for the purification of small organic molecules such as the compounds described herein. The methods for the liquid

chromatography (LC) and mass spectrometry (MS) may be varied to provide better separation of the crude materials and improved detection of the samples by MS. Optimisation of the preparative gradient LC method will involve varying columns, volatile eluents and modifiers, and gradients. Methods are well known in the art for optimising preparative LC-MS methods and then using them to purify compounds. Such methods are described in Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Alternatively, normal phase preparative LC based methods might be used in place of reverse phase methods. Most preparative LC-MS systems utilise reverse phase LC and volatile acidic modifiers, since the approach is very effective for the purification of small molecules and because the eluents are compatible with positive ion electrospray mass spectrometry. Employing other chromatographic solutions e.g. normal phase LC, alternatively buffered mobile phase, basic modifiers etc as outlined in the analytical methods described above may alternatively be used to purify the compounds.

Where products or intermediates are chiral, individual optical isomers may be separated by methods well know to the skilled person, for example by:

(i) chiral chromatography (chromatography on a chiral support); or

(ii) forming a salt with an optically pure chiral acid, separating the salts of the two diastereoisomers by fractional crystallisation and then releasing the actiove compound from the salt; or

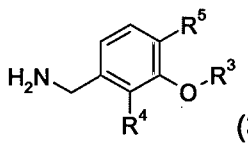
(iii) forming a derivative (such as an ester) with an optically pure chiral derivatising agent (e.g. esterifying agent), separating the resulting epimers (e.g. by chromatography) and then converting the derivative to the compound of formula (1).

Intermediates

Many of the synthetic intermediates described above are themselves novel and, as such, form part of the present application. Accordingly, in a further embodiment (Embodiment 2.1) of the invention, there is provided:

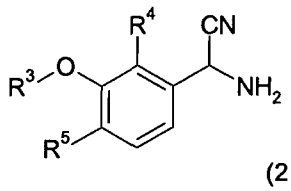
2.1 An intermediate compound selected from:

(a) a compound of the formula (36):



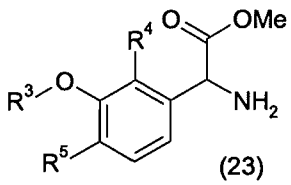
(36)

(b) a compound of the formula (21):



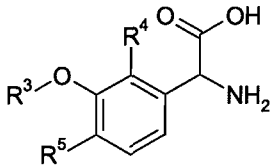
(21)

(c) a compound of the formula (23):



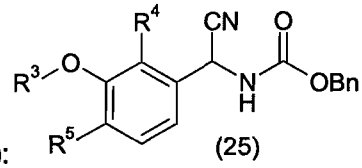
(23)

(d) a compound of the formula (22):



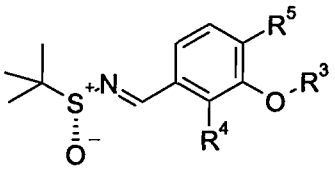
(22)

(e) a compound of the formula (23):



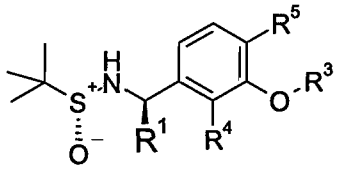
(25) ;

(f) a compound of the formula (17):



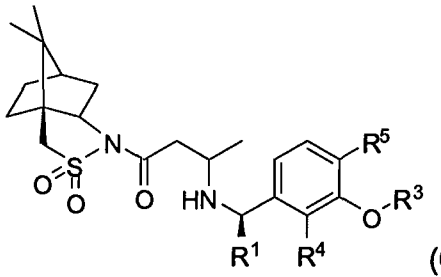
(17);

(f) a compound of the formula (18):



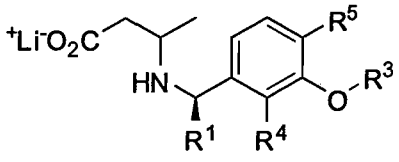
(18)

(g) a compound of the formula (19):



(69); and

(h) a compound of the formula (20):



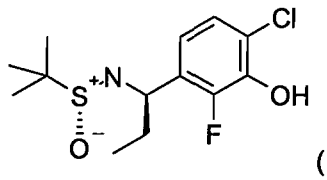
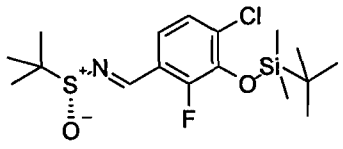
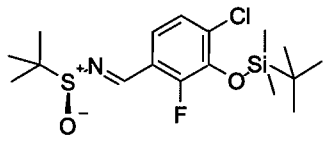
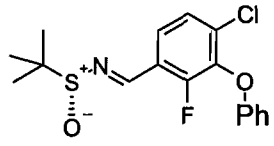
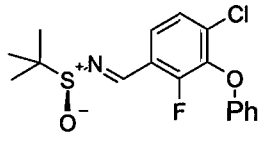
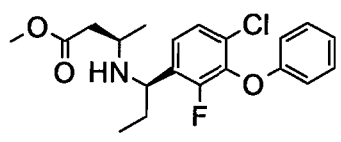
(70)

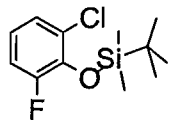
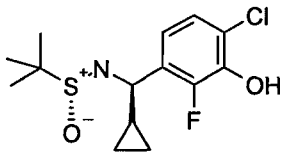
wherein R^1 (where present), R^3, R^4 and R^5 are as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.112.

Particular intermediates of the invention are the intermediates KI-1 to KI-30 in the experimental section below.

Acordingly, in a further embodiment (Embodiment 2.2), the invention provides a synthetic intermediate selected from the Key Intermediates KI-1 to KI-30 defined herein.

In a further embodiment (Embodiment 2.3), the invention provides a synthetic intermediate selected from the following compounds (19) to (26):

 (19)	2-Methyl-propane-2-(R)-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide
 (20)	2-Methyl-propane-2-(R)-sulfinic acid 1-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-meth-(E)-ylideneamide
 (21)	2-Methyl-propane-2-(S)-sulfinic acid 1-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-meth-(E)-ylideneamide
 (22)	2-Methyl-propane-2-(R)-sulfinic acid 1-[3-phenyl-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-meth-(E)-ylideneamide
 (23)	2-Methyl-propane-2-(S)-sulfinic acid 1-[3-phenyl-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-meth-(E)-ylideneamide
 (24)	(R)-3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyric acid methyl ester

 (25)	tert-Butyl-(2-chloro-6-fluoro-phenoxy)-dimethyl-silane
 (26)	(R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-amide

Biological activity and therapeutic uses

The compounds of Embodiments 1.1 to 1.222 are inhibitors of hepatitis C virus NS3 protease and are therefore beneficial in preventing or treating hepatitis C virus infection and virus-related disorders.

In particular, compounds of Embodiments 1.1 to 1.222 are active against multiple HCV genotypes and resistance mutations.

Compounds of Embodiments 1.1 to 1.222 bind to the allosteric site of the NS3 protein described in Jhoti *et al. (idem)* and therefore inhibit the function of the NS3 protein. Thus, compounds of the invention are allosteric inhibitors of the NS3 protease helicase

The activity of the compounds can be determined by means of the HCV NS3 protease assay described in Example A and/or the replicon assay described in Example B below.

Preferred compounds of the formula (1) are those compounds that have IC_{50} values of less than 1 μM against the HCV NS3 protease (when determined according to the assay described in Example A (or an assay analogous thereto).

Thus the compounds of the invention may be used for treating or preventing a viral infection or a virus-related disorder in a patient. In particular, such compounds can be inhibitors of HCV replication, and are thus useful for treating viral diseases such as hepatitis C and disorders related to the activity of a virus. In one embodiment, the hepatitis C infection is acute hepatitis C. In another embodiment, the hepatitis C infection is chronic hepatitis C. The compounds can be useful for treating a patient suffering from infection related to particular HCV genotypes as defined herein. HCV types and subtypes may differ in their antigenicity, level of viremia, severity of disease produced, and response to interferon therapy.

The compounds of the invention can also be useful for treating or preventing a disorder related to an HCV infection. Examples of such disorders include, but are not limited to, cirrhosis, portal hypertension, ascites, bone pain, varices, jaundice, hepatic encephalopathy, thyroiditis,

porphyria cutanea tarda, cryoglobulinemia, glomerulonephritis, sicca syndrome, thrombocytopenia, lichen planus and diabetes mellitus.

The compounds of the invention may also be used for treating subjects who are suffering from co-infection with HCV and another virus such as hepatitis B (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV).

The hypervariability of the HCV genome means that emergence of resistance on treatment with direct-acting antiviral agents (DAAs) is a major problem. Therapeutic intervention with agents acting via several mechanisms is required to increase the barrier to resistance during therapy. The addition of an agent with a new mechanism of action to the treatment regime is therefore an important means of further reducing clinical resistance to therapy. Thus, allosteric inhibitors of protease-helicase represent a new class of therapeutics with the potential for: (i) sensitising HCV to other treatments; (ii) alleviating or reducing the incidence of resistance to DAAs or treatments; (ii) reversing resistance to other DAAs or treatments; (iv) potentiating the activity of other DAAs or treatments; and (v) delaying or preventing the onset of resistance to other DAAs or treatments.

Accordingly, in the further embodiments 3.1 to 3.11 set out below, the invention provides:

3.1 A compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 wherein the compound has an IC_{50} value of less than than 1 μM against HCV NS3 protease (e.g. when determined according the assays described herein).

3.2 A compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 wherein the compound has an IC_{50} value of less than than 0.1 μM against HCV NS3 protease (e.g. when determined according the assays described herein).

3.2A A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 having inhibitory activity against NS3 helicase.

3.2B A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 wherein the compound has an IC_{50} value of less than than 50 μM against HCV NS3 helicase (e.g. when determined according the assays described herein).

3.2C A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 wherein the compound has an IC_{50} value of less than than 10 μM against HCV NS3 helicase (e.g. when determined according the assays described herein).

3.2D A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 wherein the compound has an IC_{50} value of less than than 5 μM against HCV NS3 helicase (e.g. when determined according the assays described herein).

3.2E A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 wherein the compound has an IC_{50} value of less than than 1 μM against HCV NS3 helicase (e.g. when determined according the assays described herein).

3.2F A compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.329 wherein the compound has an IC_{50} value of less than than 0.1 μM against HCV NS3 helicase (e.g. when determined according the assays described herein).

3.3 A compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 for use in medicine or therapy.

3.4 A compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 for use in the prevention or treatment of hepatitis C virus infections (e.g as defined above).

3.5 A compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 for use in the treatment of hepatitis C virus infections (e.g. as defined above).

3.6 A compound as defined in any one of Embodiments 1.222 for use in the treatment of hepatitis C virus infection in a subject who has been diagnosed as having hepatitis C virus infection (e.g. as defined above).

3.7 The use of a compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 for the manufacture of a medicament for the prevention or treatment of hepatitis C virus infections (e.g. as defined above).

3.8 The use of a compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 for the manufacture of a medicament for the treatment of hepatitis C virus infections (e.g. as defined above).

3.9 The use of a compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 for the manufacture of a medicament for the treatment of hepatitis C virus infection in a subject who has been diagnosed as having hepatitis C virus infection (e.g. as defined above).

3.10 A method of preventing or treating a hepatitis C virus infection in a subject, which method comprises administering to the subject an effective anti-hepatitis C viral amount of a compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222.

3.11 A method of treating a hepatitis C virus infection in a subject, which method comprises administering to the subject an effective anti-hepatitis C viral amount of a compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222.

3.12 A compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 for use as an allosteric inhibitor of HCV NS3 protease helicase.

3.13 A method of inhibiting HCV NS3 protease helicase by bringing a compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 into contact with an allosteric binding site on the NS3 protease helicase.

3.14 A compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 having a therapeutically useful level of activity as an allosteric inhibitor of the NS3 protease helicase for use in treating hepatitis C viral infections.

3.15 The use of a compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 having a therapeutically useful level of activity as an allosteric inhibitor of the NS3 protease helicase for themanufacture of a medicament for treating hepatitis C viral infections.

3.16 A compound for use, method or use as defined in any one of Embodiments 3.12 to 3.15 wherein the compound binds to the allosteric binding site described in Jhoti *et al.*, Jhoti *et* al. *Nature Chemical* Biology, 2012, doi:10.1038/nchembio.1081.

3.17 A compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 for use in treating a subject (e.g. a mammal such as a human) suffering from hepatitis C (HCV) infection by

(i) sensitising the HCV to other treatments; and/or

(ii) alleviating or reducing the incidence of resistance of the HCV to DAAs or treatments; and/or

(iii) reversing resistance of the HCV to other DAAs or treatments; and/or

(iv) potentiating the activity against the HCV of other DAAs or treatments; and/or

(v) delaying or preventing the onset of resistance in the HCV to other DAAs or treatments.

3.18 The use of a compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 for the manufacture of a medicament for treating a subject (e.g. a mammal such as a human) suffering from hepatitis C (HCV) infection by

(i) sensitising the HCV to other treatments; and/or

(ii) alleviating or reducing the incidence of resistance of the HCV to DAAs or treatments; and/or

(iii) reversing resistance of the HCV to other DAAs or treatments; and/or

(iv) potentiating the activity against the HCV of other DAAs or treatments; and/or

(v) delaying or preventing the onset of resistance in the HCV to other DAAs or treatments.

3.19 A method of treating a subject (e.g. a mammal such as a human) suffering from hepatitis C (HCV) infection by:

(i) sensitising the HCV to other treatments; and/or

(ii) alleviating or reducing the incidence of resistance of the HCV to DAAs or treatments; and/or

(iii) reversing resistance of the HCV to other DAAs or treatments; and/or

(iv) potentiating the activity against the HCV of other DAAs or treatments; and/or

(v) delaying or preventing the onset of resistance in the HCV to other DAAs or treatments;

which method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222.

3.19A A compound for use, use or method according to any one of Embodiments 3.6, 3.9, 3.10, 3.11 and 3.17 wherein the subject is one who has been co-infected with HCV and another virus such as HBV or HIV.

3.19B A compound for use, use or method according to any one of Embodiments 3.4 to 3.11 and 3.14 to 3.19 wherein the HCV infection is accompanied by infection with another virus such as HBV or HIV.

3.19C A compound, compound for use, use or method according to any one of Embodiments 3.1 to 3.19B wherein the HCV is selected from genotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a and 6a.

3.19D A compound, compound for use, use or method according to any one of Embodiments 3.1 to 3.19B wherein the HCV is selected from genotypes 1a, 1b, 3a, 5a and 6a.

3.19E A compound, compound for use, use or method according to any one of Embodiments 3.1 to 3.19B wherein the HCV is selected from genotypes 1a, 1b and 3a.

The "other DAAs" referred to in Embodiments 3.17 to 3.19 may be any of the therapeutic agents listed in the section headed "Combination Therapy" below and in Embodiments 3.20 and 3.21.

Posology

The compounds as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 are generally administered to a human subject in need of such administration. The human subject will typically have been subjected to tests prior to treatment to establish whether a hepatitis C virus infection is present. The methods of diagnosing the hepatitis C virus infection (e.g. as defined above) may be standard methods well known to the skilled person.

The compounds of the invention will be administered in an effective amount, i.e. an amount which is effective to bring about the desired therapeutic effect

The amount of compound of the invention administered to the subject will depend on the nature of the viral infection and on the characteristics of the subject, such as general health, age, sex, body weight and tolerance to drugs. The skilled person will be able to determine appropriate dosages depending on these and other factors. Effective dosages for commonly used antiviral drugs are well known to the skilled person.

For example, a daily dose of the compound of formula (1) may be in the range from 100 picograms to 100 milligrams per kilogram of body weight, more typically 5 nanograms to 25 milligrams per kilogram of bodyweight, and more usually 10 nanograms to 15 milligrams per kilogram (e.g. 10 nanograms to 10 milligrams, and more typically 1 microgram per kilogram to 20 milligrams per kilogram, for example 1 microgram to 10 milligrams per kilogram) per kilogram of bodyweight although higher or lower doses may be administered where required. The compound of the formula (1) may be administered on a daily basis or on a repeat basis every 2, or 3, or 4, or 5, or 6, or 7, or 10 or 14, or 21, or 28 days for example.

The compounds of the invention may be administered orally in a range of doses, for example 1 to 1500 mg (0.6 to 938 mg/m^2), or 2 to 800 mg (1.25 to 500mg/m^2), or 5 to 500 mg (3.1 to 312 mg/m^2), or 2 to 200 mg (1.25 to 125 mg/m^2) or 10 to 1000 mg (6.25 to 625 mg/m^2), particular examples of doses including 10 mg (6.25 mg/m^2), 20 mg (12.5 mg/m^2), 50 mg (31.3 mg/m^2), 80 mg (50 mg/m^2), 100 mg (62.5 mg/m^2), 200 mg (125 mg/m^2), 300 mg (187.5 mg/m^2), 400 mg (250 mg/m^2), 500 mg (312.5 mg/m^2), 600 mg (375 mg/m^2), 700 mg (437.5 mg/m^2), 800 mg (500 mg/m^2), 900 mg (562.5mg/m^2) and 1000 mg (625 mg/m^2). The compound may be administered once or more than once each day. The compound is typically administered continuously (i.e. taken every day without a break for the duration of the treatment regimen).

In certain circumstances, for example, when used in combination with an anti-cancer drug for treating hepatocellular carcinoma, the compound can be administered continuously or intermittently (i.e. taken continuously for a given period such as a week, then discontinued for a period such as a week and then taken continuously for another period such as a week and so on throughout the duration of the treatment regimen). More usually, the compound of formula (0) will be administered continuously.

Ultimately, however, the quantity of compound administered and the length of the treatment regimen will be at the discretion of a supervising physician.

Combination Therapy

The compounds of Embodiments 1.1 to 1.222 may be used alone or in combination with other therapeutic agents.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 3.20), the invention provides a combination of a compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 with at least one (e.g. 1, 2, 3 or 4, or more preferably 1, 2 or 3, and most preferably 2 to 3) other therapeutic agents selected from (a) interferons; (b) ribavirin and analogues thereof; (c) other HCV NS3 protease inhibitors; (d) alpha-glucosidase 1 inhibitors; (e) hepatoprotectants; (f) nucleoside or nucleotide inhibitors of HCV NS5B polymerase; (g) non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase; (h) HCV

NS5A inhibitors; (i) TLR-7 agonists; (j) cyclophillin inhibitors; (k) HCV IRES inhibitors; (l) pharmacokinetic enhancers; (m) immunoglobulins; (n) immunomodulators; (o) anti-inflammatory agents; (p) antibiotics; (q) HCV NS3 helicase inhibitors; (r) HCV NS4a antagonists; (s) HCV NS4b binding inhibitors; (t) HCV p7 inhibitors; (u) HCV core inhibitors; and (v) HCV entry inhibitors; (w) diacylglycerol acyltransferase type 1 inhibitors (DGAT-1).

Within Embodiment 3.20, examples of other therapeutic agents are as follows:

Examples of interferons are pegylated rIFN-alpha 2b (PEG-Intron), pegylated rIFN-alpha 2a (Pegasys), rIFN-alpha 2b (Intron A), rIFN-alpha 2a (Roferon-A), interferon alpha (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalin), interferon alfacon-1 (Infergen), interferon alpha-nl (Wellferon), interferon alpha-n3 (Alferon), Interferon alpha 5 (Digna), injectable HDV-interferon, omega interferon (Intarcia), interferon-beta (Avonex, DL-8234), interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510), Zalbin (Albuferon, albinterferon alpha-2b), IFN alpha-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, glycosylated interferon alpha- 2b (AVI-005), PEG-[iota]nfergen, PEGylated interferon lambda-1 (PEGylated IL-29) and belerofon.

Examples of ribavirin and its analogues include ribavirin *per se* (Rebetol, Copegus) and taribavirin (Viramidine).

Examples of HCV NS3 protease inhibitors are boceprevir (SCH-503034), telaprevir (VX-950), TMC-435, BI-201335, Vaniprevir (MK-7009), VX-500, VX-985, VX-813, BMS-650032,GS-9451, GS-9256, MK-5172, ACH-1625, ACH-2684,PHX-1766, Danoprevir (ITMN-191/R7227), IDX-320, ABT-450, AVL-181, TG2349, AVL-192.

Examples of alpha-glucosidase 1 inhibitors celgosivir (MX-3253) and Miglitol, UT- 231 B.

Examples of hepatoprotectants are IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilin, MitoQ.

Examples of nucleoside or nucleotide inhibitors of HCV NS5B polymerase are R7128 (RO5024048), IDX-184, BCX-4678, PSI-7977, PSI-938, TMC649128, INX-189, BMS-791325, PSI 353661, ALS2200, ALS2158, GS6620.

Examples of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase Filibuvir (PF-868554), VX-759, VX-222, BI207127, Tegobuvir (GS-9190), IDX-375, Setrobuvir (ANA-598, VCH-916, MK- 3281, VBY-708, A848837, ABT-333, A-48547, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, ABT 072, GS9669, TMC647055.

Examples of HCV NS5A inhibitors Daclastavir (BMS790052), BMS-824393, AZD-7295, AZD-2836 (A-831), EDP-239, PPI-461, PPI-1301, PPI668, ACH 2928, ACH3102, GS5885, GSK2336805, IDX719.

Examples of TLR-7 agonists are ANA-975, ANA-773 and SM-360320.

Examples of cyclophillin inhibitors are Alisporivir (DEBIO-025), SCY-635 and NIM811.

An example of an HCV IRES inhibitor is MCI- 067.

An example of an HCV NS4a antagonist is ACH-1095.

An example of an HCV NS4b binding inhibitor is clemizole (Eiger).

Examples of pharmacokinetic enhancers are BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629 and roxythromycin.

Examples of immunostimulants include Zadaxin (SciClone).

Examples of HCV entry inhibitors are Pro-206, ITX-5061, SP-30.

An example of an HCV p7 inhibitor is BIT-225.

An example of a DGAT-1 inhibitor is LCQ908.

Examples of other drugs used for treating HCV and which may be combined with the compounds of Embodiments 1.0, 1.00 and 1.1 to 1.127 include nitazoxanide (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide and VX-497 (merimepodib), SCV-07, Lenocta, CTS-1027, JKB-122, CF-102, PYN17, PYN18, IMMU-105, CYT-107, GSK-2336805, GSK-2485852.

In a further embodiment (Embodiment 3.21), the invention provides a combination of a compound as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.222 with at least one (e.g. 1, 2, 3 or 4, or more preferably 1, 2 or 3, and most preferably 2 to 3) other therapeutic agents selected from (a) interferons; (b) ribavirin and analogues thereof; (c) other HCV NS3 protease inhibitors; (d) alpha-glucosidase 1 inhibitors; (e) hepatoprotectants; (f) nucleoside or nucleotide inhibitors of HCV NS5B polymerase; (g) non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase; (h) HCV NS5A inhibitors; (i) TLR-7 or TLR-9 agonists; (j) cyclophillin inhibitors; (k) HCV IRES inhibitors; (l) pharmacokinetic enhancers; (m) immunoglobulins; (n) immunomodulators; (o) anti-inflammatory agents; (p) antibiotics; (q) HCV NS3 helicase inhibitors; (r) HCV NS4a antagonists; (s) HCV NS4b binding inhibitors; (t) HCV p7 inhibitors; (u) HCV core inhibitors; and (v) HCV entry inhibitors; (w) diacylglycerol acyltransferase type 1 inhibitors (DGAT-1); (x) TLR-3 agonist vaccine adjuvants; (y) viral assembly inhibitors; (z) HIV inhibitors; (aa) viral serine protease inhibitors; (ab) viral polymerase inhibitors; (ac) viral helicase inhibitors; (ad) immunomodulating agents; (ae) antioxidants; (af) antibacterial agents; (ag) therapeutic vaccines; (ah) hepatoprotectant agents; (ai) antisense agents; and (aj) internal ribosome entry site inhibitors.

Within Embodiment 3.21, examples of other therapeutic agents are as follows:

Examples of interferons are pegylated rIFN-alpha 2b (PEG-Intron,Redipen, Sylatron, C-Pegferon, Cylatron, SCH-054031, PEG-IFN-alfa2b, Peginterferon alfa-2b, Virtron, SCH-54031, ViraferonPeg), pegylated rIFN-alpha 2a (Pegasys), rIFN-alpha 2b (Intron A, IFN-alpha2b, YM-14090, DepoInterferon alpha, Alfratronol; Viraferon, Sch-30500), BIP-48 (Peginterferon alfa 2b 48kDa), rIFN-alpha 2a (Roferon-A, Canferon A, Alphaferon, Interferon alfa-2a, Ro-22-8181, Roceron-A), interferon alpha (Omniferon, Alfanative, Multiferon), YPEG-IFN-alfa2a (Y-peginterferon alfa-2a) interferon alfacon-1 (Infergen, Advaferon, Inferax), interferon alpha-nl (Wellferon, Sumiferon, Sumiferon MP), interferon alpha 2b (Hanferon, SC Interferon-alpha, HL-143), peg Inerferon alpha 2b (P-1101), InferoXen, interferon alpha-n3 (Alferon Naturaferon, Alferon LDO, Human leukocyte interferon alpha, Alferon N Gel, Cellferon, Altemol, Alferon N Injection), Interferon alpha 5 (NAHE-001), injectable HDV-interferon, omega interferon (Intarcia), interferon-beta (Avonex, DL-8234, rHuIFN-beta, Fibroblast interferon, IFN-beta, DL-8234, R-Frone, Feron, Frone), PEG-interferon beta (PEGylated interferon beta, TRK-560) interferon-omega (omega DUROS, Biomed 510),), Interferon beta-1a (Rebif, IFN-beta1a, IFN-B-1a) Interferon gamma-1b (Actimmune, Imukin 1, Immukin, DasKloster-1001-01, DasKloster-1001), IFN alpha-2b XL, BLX-883 (Locteron, CR2b), DA-3021, glycosylated interferon alpha- 2b (AVI-005), PEG-[iota]nfergen, PEGylated interferon lambda-1 (PEGylated IL-29, BMS-914143, PEG-rIL-29, PEG-Interleukin-29) , belerofon, LAPS-IFN alpha (HM-10660A), Alfaferone (Interferon alpha lozenges, BALL-1 IFN-alpha, Natural human lymphoblastoid interferon alfa, Veldona, OPC-18), BBT-012, and Peginterferon alfa-2b/ ribavirin (Pegetron).

Examples of ribavirin and its analogues include ribavirin *per se* (Rebetol, Copegus, C-Virin; Ravanex, Virazide, Virazole, Ribacine,Cotronak, Viramid) and taribavirin (KD-024, AVS-206, Taribavirin hydrochloride, Viramidine hydrochloride,ICN-3142, Ribamidine hydrochloride, AVS-000206,Viramidine).

Examples of HCV NS3 protease inhibitors are boceprevir (SCH-503034, victrelis), telaprevir (VX-950, incivek, incivo), Simeprevir (TMC-435), Faldaprevir (BI-201335), Vaniprevir (MK-7009), VX-985, VX-813, VBY-376 , Asunaprevir (BMS-650032),GS-9451, GS-9256 (GS-337152), MK-5172, Sovaprevir (ACH-1625), Neceprevir (ACH-2684),PHX-1766, Danoprevir (ITMN-191/R7227), ABT-450, AVL-181, TG2349, AVL-192, Ossirene (PRX-0002/AS101, PRX-0001/AS101,IVX-Q-101, WAX-120337, AS-101), BL-8030.

Examples of alpha-glucosidase 1 inhibitors celgosivir (VIR-222, MBI-3253, Bucast,MDL-28574, Bu-cast, MX-3253), Brazaves (Zavesca, NB-DNJ, Vevesca, N-Bu-DNJ, N-Butyl-deoxynojirimycin, Miglustat, OGT-918, SC-48334) ,Miglitol (Diastabol, Glyset, Plumarol, Seibule).

Examples of hepatoprotectants are Emricasan (IDN-6556, PF-03491390, PF-3491390) , , Nivocasan (LB-84451), silibilin (Siliphos, Silybin-Phytosome, Silipide, Silybin

phosphatidylcholine complex, IdB-1016), MitoQ (Mitoubiquinone mesylate, Mitoquinone mesylate), Molixan (BAM-205, NOV-205), Silymarin (Legalon).

Examples of nucleoside or nucleotide inhibitors of HCV NS5B polymerase are Mericitabine (R7128,RO5024048, MCB, R-4048, RG-7128,RO-5024048), IDX-184, IDX-19368, IDX-19370, BCX-5191 BCX-4678, Sofosbuvir (PSI-7977, GS7977), PSI 353661 (PSI-661), ALS2200, ALS2158, GS6620, T-1106).

Examples of non-nucleoside inhibitors of HCV NS5B polymerase Filibuvir (PF-868554), VX-759, Lomibuvir (VX-222, VCH-222), BI207127, Tegobuvir (GS-9190, GS-333126), IDX-375, PPI-383, VLS-732, Setrobuvir (ANA-598, RG-7790), VCH-916, MK- 3281, A848837, ABT-333, A-48547, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, GSK-2485852, ABT 072, GS9669, TMC647055, BMS-791325, PPI-383 .

Examples of HCV NS5A inhibitors Daclastavir (BMS790052), BMS-824393, AZD-7295, AZD-2836 (A-831), EDP-239, PPI-461, PPI-1301, PPI-668, ABT-267, ACH 2928, ACH3102, GS5885, GSK2336805, IDX719.

Examples of TLR-7 or TLR-9 agonists are ANA-773 (RG-7795), GS-9620, Resiquimod (R-848, VML-600, S-28463), SD-101, ProMune (PF-03512676, CpG B ODN, Agatolimod sodium, VaxImmune, CpG ODN 2006, CpG-2006, PF-3512676, CpG-7909), MCT-465 .

Examples of cyclophillin inhibitors are Alisporivir (DEBIO-025, UNIL-025, DEB-025), SCY-635, BC556 and NIM811.

An example of an HCV IRES inhibitor is MCI- 067.

An example of an HCV NS4a antagonist is ACH-1095 (ACH-0141095, GS-9525)

An example of an HCV NS4b binding inhibitor is clemizole (Reactrol, Klemidox, Histacuran, Allercur, Clemizole hydrochloride, Eiger).

Examples of pharmacokinetic enhancers are Paradisin C (BAS-100), SPI-452, PF-4194477, GS9350 (Gilead) and ritonavir.

Examples of immunostimulants include Zadaxin (Thymalfasin, Thymosin alpha 1, TA-1), and SM-360320.

Examples of HCV entry inhibitors are ITX-5061, ITX-4520, SP-30, HCV1 MAbM (BL-HCV1), E1E2-VLP and HCV E1E2/MF59C.1 (E1E2/MF59C.1, HCV E1E2MF59) .

An example of an HCV p7 inhibitor is BIT-225.

An example of a DGAT-1 inhibitor is Pradigastat (LCQ-908A, LCQ908)

An example of a TLR-3 agonist is Ampligen (Rintatolimod; Atvogen)

Examples of other drugs used for treating HCV and which may be combined with the compounds of Embodiments 1.1 to 1.222 include nitazoxanide (PH-5776, Heliton, Cryptaz, Colufase, Daxon, Alinea, NTZ), PYN-17 (altirex), KPE02003002, KRN-7000, civacir, GI-5005, , PTX-111, ITX2865, TT-033i (OBP-701, TT-033), ANA 971, NOV-205, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, , Tarvacin (Bavituximab, Ch3G4), Nivolumab (BMS-936558, MDX-1106, ONO-4538,), Oglufanide and VX-497 (merimepodib), Golotide (Golotimod,SCV-07), Lenocta, CTS-1027, JKB-122, CF-102 (Cl-IB-MECA), PYN18, IMMU-105, CYT-107, , , EPB-415, EPB-500, EPB-200, BL-8020, UT- 231 B, Nivocasan (GS9450), MK-8742, MK-2748, RO-5466731, RO-5428029, BMS-929075, CH-6808755, JNJ-47910382, VL-01, Vacc-HCV, HS-HIV/SIV, TT-034 (PF-05095808), PHN-121, HCV-003 (AdCh3NSmut/MVA-NSmut), MK-6325, MG-1105, RO-5303253, SB-9200, PerCvax (Ad6NSmut/AdCh3NSmut), TerCvax (AdCh3NSmut/Ad6NSmut), IPH-1201, REP-2055 (REP-9AC), V-5 Immunitor,), Miravirsen (LNA-anti-mRNA-122,SPC-3649, LNA-antimiR-122), HepTide, PF-4136309 (INCB-8761), Pidilizumab (CT-011), (-)-Epicatechin gallate (ECG, (-)-Epicatechin-3-gallate), CYT-107 (CYT-99-007, rhIL-7, Recombinant interleukin-7), ChronVac-C, KPE-00001133, TG-4040 (MVA-HCV), Nurelin (ADS-5102, ADA; ADS-5101, EXP-105-1, Adamantamine hydrochloride, Lysovir, Mantadix, Hofcomant, Cerebramed, Amantadine hydrochloride, NSC-83653, Symmetrel), Teavigo (Sunphenon, Epigallocatechin-3-gallate, (-)-Epigallocatechin gallate, (-)-EGCG, Epigallocatechin gallate), Prevascar (Ilodecakin, Interleukin-10, IL-10, Tenovil, Sch-52000, rIL-10, rhIL-10), Oxocebron (Ryoxon, WF10, Ancloximex, Oxilium, Oxoferin, Oxoviron, Immunokine, Animexan, Oxomexan, Oxovasin, Oxovir, Macrokine, TCDO, WF-10), Thymogen (IM-862,Oglufanide disodium, Glufanide, Timogen), Civacir (Hepatitis C immune globulin (human), Nabi-Civacir), Phosphostim (IPH-1101, BrHPP sodium salt, Bromohydrin pyrophosphate), Transvax(TM) (IC-41, Peptide Vaccine IC41, hepatitis C vaccine).

In a preferred embodiment (Embodiment 3.21A), the invention provides a combination of a compound as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 with another therapeutic agent selected from telaprevir and boceprevir and combinations thereof, optionally with a further therapeutic (e.g. antiviral) agent such as interferon and/or ribavarin.

Combinations with anti-cancer agents

One consequence of infection with hepatitis C virus can be the subsequent development of hepatocellular carcinoma. Combinations of compounds of the invention with anti-cancer drugs may be used to treat hepatocellular carcinoma and in particular early stage hepatocarcinoma.

Accordingly, in further embodiments, the invention provides:

3.22 A combination of a compound according to any one of Embodiments 1.1 to 1.222 and an anti-cancer drug, and more particularly an anti-cancer drug effective in treating hepatocellular carcinoma.

3.23 A combination according to Embodiment 3.22 for use in treating hepatocellular carcinoma.

3.24 The use of a combination according to Embodiment 3.23 for the manufacture of a medicament for the treatment of hepatocellular carcinoma.

3.25 A method of treating hepatocellular carcinoma in a subject in need of such treatment, which method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a combination as defined in Embodiment 3.22.

3.26 A combination, compound for use, use or method according to any one of Embodiments 3.22 to 3.25 wherein the anti-cancer drug is any one or more (e.g. 1, 2 or 3) selected from 131I-metuximab, AEG-35156, alloCIK, ALN-VSP, alpha-fetoprotein cancer vaccine, apatinib mesylate, ARENEGYR (NGR-TNF, NGR-hTNF), avastin, axitinib, AZD-1480, baclofen, bavituximab, (Tarvacin), BCT-100 (PEG-BCT-100), belinostat, bevacizumab, brivanib alaninate, cabozantinib (cabozantinib S-malate, BMS-907351, XL-184), camptothecin, capecitabine, paclitaxel (e.g. cationic lipid complexed paclitaxel nanoparticles), CF-102 (Cl-IB-MECA), cisplatin, cixutumumab, CMS-024, CreaVax-HCC, CryoStim, CT-011, curaxin, darinaparsin (Zinapar), dasatinib, dovitinib lactate, doxorubicin, DW-166HC, ENZ-2968 (EZN-2968, SPC-2968), everolimus, EZN-2968 (ENZ-2968; SPC-2968), ficlatuzumab, flavopiridol, foretinib, fotemustine, ganetespib, GC-33 (RG-7686), golvatinib tartrate, GPC3(144-152)/IFA, GPC3(298-306)/IFA, GWN (ONO-7268MX1), HAP-302 (TH-302), hepacid (Melanocid, Pegylated arginine deiminase 20000), Immuncell-LC, ImmuCyst, kanglaite, KD-018, KD-025, lansoprazole, lenalidomide, lenvatinib mesylate, linifanib, LY-2157299, mapatumumab, MB-07133 (MB-7133), MEDI-573, melphalan, mepacrine (quinacrine), miriplatin, mitomycin, mitoxantrone, MK-2206 (NSC-749607), MS-20, muparfostat, nemorubicin, nimotuzumab, nintedanib, oncolytic HSV, OPB-31121, orantinib, oxiplatin, pidilizumab, pasireotide, PD-0332991, peretinoin, pexastimogene devacirepvec, Poly-ICLC (Hiltonol), provecta (Xantryl, Rose Bengal disodium), ramucirumab, recentin (AZD-2171), refametinib, regorafenib, resminostat, rF-CEA-TRICOM/rV-CEA-TRICOM; CEA-TRICOM, Rose Bengal Sodium, SB-31 (SB Injection, deoxypodophyllotoxin), selumetinib (selumetinib sulfate), sirolimus (Rapamune), sorafenib, tamibarotene, tarceva, talaporfin, TB-403 (Anti-PlGF), temsirolimus, thalidomide, thymalfasin, tigatuzumab, tivantinib, TKM-080301 (PLK1-SNALP; TKM-PLK1), TLC-388, TRC-105, trebananib, tremelimumab, TS-1 (combination of tegafur, gimeracil and oteracil), tyroserleutide (L-Tyrosyl-L-seryl-L-leucine), tyroservaltide (Tyroservatide), vargatef, velcade, veliparib hydrochloride, YN-968D1, zinostatin and zybrestat (Combretastatin A-4).

Pharmaceutical Formulations

While it is possible for the active compound to be administered alone, it is preferable to present it as a pharmaceutical composition (e.g. formulation).

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 4.1) of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising at least one compound of the formula (1) as defined in any one of Embodiments 1.1 to 1.222 together with at least one pharmaceutically acceptable excipient.

The pharmaceutically acceptable excipient(s) can be selected from, for example, carriers (e.g. a solid, liquid or semi-solid carrier), adjuvants, diluents, fillers or bulking agents, granulating agents, coating agents, release-controlling agents, binding agents, disintegrants, lubricating agents, preservatives, antioxidants, buffering agents, suspending agents, thickening agents, flavouring agents, sweeteners, taste masking agents, stabilisers or any other excipients conventionally used in pharmaceutical compositions. Examples of excipients for various types of pharmaceutical compositions are set out in more detail below.

The term "pharmaceutically acceptable" as used herein pertains to compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of a subject (e.g. a human subject) without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Each excipient must also be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the formulation.

Pharmaceutical compositions containing compounds of the formula (1) can be formulated in accordance with known techniques, see for example, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

The pharmaceutical compositions can be in any form suitable for oral, parenteral, topical, intranasal, intrabronchial, sublingual, ophthalmic, otic, rectal, intra-vaginal, or transdermal administration. Where the compositions are intended for parenteral administration, they can be formulated for intravenous, intramuscular, intraperitoneal, subcutaneous administration or for direct delivery into a target organ or tissue by injection, infusion or other means of delivery. The delivery can be by bolus injection, short term infusion or longer term infusion and can be via passive delivery or through the utilisation of a suitable infusion pump or syringe driver.

Pharmaceutical formulations adapted for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats, co-solvents, surface-active agents, organic solvent mixtures, cyclodextrin complexation agents, emulsifying agents (for forming and stabilizing emulsion formulations), liposome components for forming liposomes, gellable polymers for forming polymeric gels, lyophilisation protectants and

combinations of agents for, *inter alia*, stabilising the active ingredient in a soluble form and rendering the formulation isotonic with the blood of the intended recipient. Pharmaceutical formulations for parenteral administration may also take the form of aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents (R. G. Strickly, Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations, Pharmaceutical Research, Vol 21(2) 2004, p 201-230).

The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules, vials and prefilled syringes, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example water for injections, immediately prior to use.

The pharmaceutical formulation can be prepared by lyophilising a compound of formula (1), or sub-groups thereof. Lyophilisation refers to the procedure of freeze-drying a composition. Freeze-drying and lyophilisation are therefore used herein as synonyms.

Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets.

Pharmaceutical compositions of the present invention for parenteral injection can also comprise pharmaceutically acceptable sterile aqueous or non-aqueous solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions just prior to use. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents or vehicles include water, ethanol, polyols (such as glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol, and the like), carboxymethyl-ellulose and suitable mixtures thereof, vegetable oils (such as sunflower oil, safflower oil and corn oil), and injectable organic esters such as ethyl oleate. Proper fluidity can be maintained, for example, by the use of thickening materials such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

The compositions of the present invention may also contain adjuvants such as preservatives, wetting agents, emulsifying agents, and dispersing agents. Prevention of the action of microorganisms may be ensured by the inclusion of various antibacterial and antifungal agents, for example, paraben, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include agents to adjust tonicity such as sugars, sodium chloride, and the like. Prolonged absorption of the injectable pharmaceutical form may be brought about by the inclusion of agents which delay absorption such as aluminum monostearate and gelatin.

In one preferred embodiment of the invention, the pharmaceutical composition is in a form suitable for i.v. administration, for example by injection or infusion. For intravenous administration, the solution can be dosed as is, or can be injected into an infusion bag

(containing a pharmaceutically acceptable excipient, such as 0.9% saline or 5% dextrose), before administration.

In another preferred embodiment, the pharmaceutical composition is in a form suitable for sub-cutaneous (s.c.) administration.

Pharmaceutical dosage forms suitable for oral administration include tablets (coated or uncoated), capsules (hard or soft shell), caplets, pills, lozenges, syrups, solutions, powders, granules, elixirs and suspensions, sublingual tablets, wafers or patches such as buccal patches.

Thus, tablet compositions can contain a unit dosage of active compound together with an inert diluent or carrier such as a sugar or sugar alcohol, eg; lactose, sucrose, sorbitol or mannitol; and/or a non-sugar derived diluent such as sodium carbonate, calcium phosphate, calcium carbonate, or a cellulose or derivative thereof such as microcrystalline cellulose (MCC), methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, and starches such as corn starch. Tablets may also contain such standard ingredients as binding and granulating agents such as polyvinylpyrrolidone, disintegrants (e.g. swellable crosslinked polymers such as crosslinked carboxymethylcellulose), lubricating agents (e.g. stearates), preservatives (e.g. parabens), antioxidants (e.g. BHT), buffering agents (for example phosphate or citrate buffers), and effervescent agents such as citrate/bicarbonate mixtures. Such excipients are well known and do not need to be discussed in detail here.

Tablets may be designed to release the drug either upon contact with stomach fluids (immediate release tablets) or to release in a controlled manner (controlled release tablets) over a prolonged period of time or with a specific region of the GI tract.

Capsule formulations may be of the hard gelatin or soft gelatin variety and can contain the active component in solid, semi-solid, or liquid form. Gelatin capsules can be formed from animal gelatin or synthetic or plant derived equivalents thereof.

The solid dosage forms (eg; tablets, capsules etc.) can be coated or un-coated. Coatings may act either as a protective film (e.g. a polymer, wax or varnish) or as a mechanism for controlling drug release or for aesthetic or identification purposes. The coating (e.g. a Eudragit ™ type polymer) can be designed to release the active component at a desired location within the gastro-intestinal tract. Thus, the coating can be selected so as to degrade under certain pH conditions within the gastrointestinal tract, thereby selectively release the compound in the stomach or in the ileum, duodenum, jejenum or colon.

Instead of, or in addition to, a coating, the drug can be presented in a solid matrix comprising a release controlling agent, for example a release delaying agent which may be adapted to release the compound in a controlled manner in the gastrointestinal tract. Alternatively the drug can be presented in a polymer coating e.g. a polymethacrylate polymer coating, which may be

adapted to selectively release the compound under conditions of varying acidity or alkalinity in the gastrointestinal tract. Alternatively, the matrix material or release retarding coating can take the form of an erodible polymer (e.g. a maleic anhydride polymer) which is substantially continuously eroded as the dosage form passes through the gastrointestinal tract. In another alternative, the coating can be designed to disintegrate under microbial action in the gut As a further alternative, the active compound can be formulated in a delivery system that provides osmotic control of the release of the compound. Osmotic release and other delayed release or sustained release formulations (for example formulations based on ion exchange resins) may be prepared in accordance with methods well known to those skilled in the art.

The compound of formula (1) may be formulated with a carrier and administered in the form of nanoparticles, the increased surface area of the nanoparticles assisting their absorption. In addition, nanoparticles offer the possibility of direct penetration into the cell. Nanoparticle drug delivery systems are described in "Nanoparticle Technology for Drug Delivery", edited by Ram B Gupta and Uday B. Kompella, Informa Healthcare, ISBN 9781574448573, published 13th March 2006. Nanoparticles for drug delivery are also described in J. Control. Release, 2003, 91 (1-2), 167-172, and in Sinha *et al.,* Mol. Cancer Ther. August 1, (2006) *5,* 1909.

The pharmaceutical compositions typically comprise from approximately 1% (w/w) to approximately 95%, preferably% (w/w) active ingredient and from 99% (w/w) to 5% (w/w) of a pharmaceutically acceptable excipient or combination of excipients. Preferably, the compositions comprise from approximately 20% (w/w) to approximately 90%,% (w/w) active ingredient and from 80% (w/w) to 10% of a pharmaceutically excipient or combination of excipients. The pharmaceutical compositions comprise from approximately 1% to approximately 95%, preferably from approximately 20% to approximately 90%, active ingredient. Pharmaceutical compositions according to the invention may be, for example, in unit dose form, such as in the form of ampoules, vials, suppositories, pre-filled syringes, dragées, tablets or capsules.

The pharmaceutically acceptable excipient(s) can be selected according to the desired physical form of the formulation and can, for example, be selected from diluents (e.g solid diluents such as fillers or bulking agents; and liquid diluents such as solvents and co-solvents), disintegrants, buffering agents, lubricants, flow aids, release controlling (e.g. release retarding or delaying polymers or waxes) agents, binders, granulating agents, pigments, plasticizers, antioxidants, preservatives, flavouring agents, taste masking agents, tonicity adjusting agents and coating agents.

The skilled person will have the expertise to select the appropriate amounts of ingredients for use in the formulations. For example tablets and capsules typically contain 0-20% disintegrants, 0-5% lubricants, 0-5% flow aids and/or 0-99% (w/w) fillers/ or bulking agents

(depending on drug dose). They may also contain 0-10% (w/w) polymer binders, 0-5% (w/w) antioxidants, 0-5% (w/w) pigments. Slow release tablets would in addition contain 0-99% (w/w) release-controlling (e.g. delaying) polymers (depending on dose). The film coats of the tablet or capsule typically contain 0-10% (w/w) polymers, 0-3% (w/w) pigments, and/or 0-2% (w/w) plasticizers.

Parenteral formulations typically contain 0-20% (w/w) buffers, 0-50% (w/w) cosolvents, and/or 0-99% (w/w) Water for Injection (WFI) (depending on dose and if freeze dried). Formulations for intramuscular depots may also contain 0-99% (w/w) oils.

Pharmaceutical compositions for oral administration can be obtained by combining the active ingredient with solid carriers, if desired granulating a resulting mixture, and processing the mixture, if desired or necessary, after the addition of appropriate excipients, into tablets, dragee cores or capsules. It is also possible for them to be incorporated into a polymer or waxy matrix that allow the active ingredients to diffuse or be released in measured amounts.

The compounds of the invention can also be formulated as solid dispersions. Solid dispersions are homogeneous extremely fine disperse phases of two or more solids. Solid solutions (molecularly disperse systems), one type of solid dispersion, are well known for use in pharmaceutical technology (see (Chiou and Riegelman, J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300 (1971)) and are useful in increasing dissolution rates and increasing the bioavailability of poorly water-soluble drugs.

This invention also provides solid dosage forms comprising the solid solution described above. Solid dosage forms include tablets, capsules, chewable tablets and dispersible or effervescent tablets. Known excipients can be blended with the solid solution to provide the desired dosage form. For example, a capsule can contain the solid solution blended with (a) a disintegrant and a lubricant, or (b) a disintegrant, a lubricant and a surfactant. In addition a capsule can contain a bulking agent, such as lactose or microcrystalline cellulose. A tablet can contain the solid solution blended with at least one disintegrant, a lubricant, a surfactant, a bulking agent and a glidant. A chewable tablet can contain the solid solution blended with a bulking agent, a lubricant, and if desired an additional sweetening agent (such as an artificial sweetener), and suitable flavours. Solid solutions may also be formed by spraying solutions of drug and a suitable polymer onto the surface of inert carriers such as sugar beads ('non-pareils'). These beads can subsequently be filled into capsules or compressed into tablets.

The pharmaceutical formulations may be presented to a patient in "patient packs" containing an entire course of treatment in a single package, usually a blister pack. Patient packs have an advantage over traditional prescriptions, where a pharmacist divides a patient's supply of a pharmaceutical from a bulk supply, in that the patient always has access to the package insert

contained in the patient pack, normally missing in patient prescriptions. The inclusion of a package insert has been shown to improve patient compliance with the physician's instructions.

Compositions for topical use and nasal delivery include ointments, creams, sprays, patches, gels, liquid drops and inserts (for example intraocular inserts). Such compositions can be formulated in accordance with known methods.

Examples of formulations for rectal or intra-vaginal administration include pessaries and suppositories which may be, for example, formed from a shaped moldable or waxy material containing the active compound. Solutions of the active compound may also be used for rectal administration.

Compositions for administration by inhalation may take the form of inhalable powder compositions or liquid or powder sprays, and can be administrated in standard form using powder inhaler devices or aerosol dispensing devices. Such devices are well known. For administration by inhalation, the powdered formulations typically comprise the active compound together with an inert solid powdered diluent such as lactose.

The compounds of the formula (1) will generally be presented in unit dosage form and, as such, will typically contain sufficient compound to provide a desired level of biological activity. For example, a formulation may contain from 1 nanogram to 2 grams of active ingredient, e.g. from 1 nanogram to 2 milligrams of active ingredient. Within these ranges, particular sub-ranges of compound are 0.1 milligrams to 2 grams of active ingredient (more usually from 10 milligrams to 1 gram, e.g. 50 milligrams to 500 milligrams), or 1 microgram to 20 milligrams (for example 1 microgram to 10 milligrams, e.g. 0.1 milligrams to 2 milligrams of active ingredient).

For oral compositions, a unit dosage form may contain from 1 milligram to 2 grams, more typically 10 milligrams to 1 gram, for example 50 milligrams to 1 gram, e.g. 100 miligrams to 1 gram, of active compound.

The active compound will be administered to a patient in need thereof (for example a human or animal patient) in an amount sufficient to achieve the desired therapeutic effect.

Where the compound of formula (0) or formula (1) is used in combination with another therapeutic agent (such as another antiviral (e.g. anti-HCV) compound as defined above, the active components of the combination can be physically associated or non-physically associated as defined in the "Definitions" section above. Thus, the other therapeutic agent may be formulated separately to the compound of formula (0) or formula (1) or may be formulated together with the compound of formula (0) or formula (1). In one embodiment (Embodiment 4.2), the compound of formula (0) or formula (1) is formulated together with one or more other therapeutic agents.

Accordingly, in another embodiment (Embodiment 4.2) of the invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising at least one compound of the formula (0) as defined in any one of Embodiments 1.0 to 1.222 together with at least one other therapeutic agent as defined herein and at least one pharmaceutically acceptable excipient.

The other therapeutic agent or agents can be any one or more of the agents listed under categories (a) to (z) above.

For example, the pharmaceutical compositions may contain 1, 2 or 3 other therapeutic agents, more typically, 1 or 2 other therapeutic agents.

The one or more other therapeutic agents may be intimately mixed with the compound of formula (0) and formulated together to give a homogeneous composition, or they may be presented in discrete sub-units (e.g. granules, layers, beads or minitablets) which are formulated to give a heterogeneous composition.

Thus, the composition may be presented as a multilayer tablet with one layer comprising the compound of formula (0) and optionally one or more other therapeutic agents and one or more further layers each containing one or more other therapeutic agents.

For example, the composition may take the form of a bilayer or trilayer tablet, with one layer containing the compound of formula (0) and the other layer or layers containing other therapeutic agents as hereinbefore defined.

Where tablet contains two or more layers, one or more layers may be provided with a release delaying-coating that delays release of the compound of formula (0) or another therapeutic agent, for example so that it is released at a different time, or at a different rate, or in a different region of the gastrointestinal tract, from other active agents in the composition.

Alternatively, instead of being presented in separate layers, the tablet composition may be formed from compressed granules wherein two or more different types of granule are present, each type of granule containing a different active agent. For example, the tablet may comprise one type of granules containing a compound of formula (0) and one or more further types of granules containing other therapeutic agents.

As an alternative to tablets, the compositions may be presented as capsules. The capsules may contain a solid, semi-solid or liquid filling in which the compound of formula (0) and the other therapeutic agents form a homogeneous mix, or the capsule may contain a filling in which the compound of formula (0) and the other therapeutic agents form a heterogeneous mix. Thus, the capsule may contain two or more different types of granules, beads or minitablets, wherein each type of granule, bead or minitablet contains a different therapeutic agent or combination of therapeutic agents. For example, one type of granule, bead or minitable may contain a

compound of formula (0) and one or more further types of granule, bead or minitablet may contain other therapeutic agents. As with the tablet compositions described above, the various different sub-units (e.g. granules, beads of minitablets) may be formulated for release at different times, different rates or in different parts of the gastrointerstinal tract.

The combination of active agents may also be presented as a pharmaceutical kit, pharmaceutical pack or patient pack in which the compound of formula (0) and one or more other therapeutic agents are co-packaged or co-presented (e.g. as part of an array of unit doses); optionally together with instructions for their use.

EXAMPLES

The invention will now be illustrated, but not limited, by reference to the specific embodiments described in the following examples. In the examples, the following abbreviations are used.

Abbreviations

DCE	1,2-Dichloroethane
DCM	Dichloromethane
DMF	*N,N*-Dimethylformamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
HCl	Hydrochloric acid
Hplc	High pressure liquid chromatography
Mins.	Minutes
MS	Mass Spectrometry
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
Petrol	Petroleum Ether
Sat.	Saturated
THF	Tetrahydrofuran

Analytical LC-MS system and method description

In the following examples, compounds were characterised by mass spectroscopy using the systems and operating conditions set out below. Where atoms with different isotopes are present and a single mass quoted, the mass quoted for the compound is the monoisotopic mass (i.e. ^{35}Cl; ^{79}Br etc.).

Waters Platform LC-MS system:

HPLC System:	Waters 2795
Mass Spec Detector:	Micromass Platform LC
PDA Detector:	Waters 2996 PDA

- **Platform MS conditions:**

Capillary voltage:	3.6 kV (3.40 kV on ES negative)
Cone voltage:	30 V
Source Temperature:	120 °C
Scan Range:	125-800 amu
Ionisation Mode:	ElectroSpray Positive or
ElectroSpray Negative or	
ElectroSpray Positive & Negative	

Waters Fractionlynx LC-MS system:

HPLC System:	2767 autosampler – 2525 binary gradient pump
Mass Spec Detector:	Waters ZQ
PDA Detector:	Waters 2996 PDA

- **Fractionlynx MS conditions:**

Capillary voltage:	3.5 kV (3.25 kV on ES negative)
Cone voltage:	40 V (25 V on ES negative)
Source Temperature:	120 °C
Scan Range:	125-800 amu
Ionisation Mode:	ElectroSpray Positive or
ElectroSpray Negative or	
ElectroSpray Positive & Negative	

Agilent 1200SL-6140 LC-MS system - RAPID:

HPLC System:	Agilent 1200 series SL
Mass Spec Detector:	Agilent 6140 single quadrupole
Second Detector:	Agilent 1200 MWD SL

- **Agilent MS conditions:**

Capillary voltage:	4000V on ES pos (3500V on ES Neg)
Fragmentor/Gain:	100
Gain:	1
Drying gas flow:	7.0 L/min
Gas Temperature:	345 °C
Nebuliser Pressure:	35 psig
Scan Range:	125-800 amu
Ionisation Mode:	ElectroSpray Positive-Negative switching

Mass Directed Purification LC-MS System

Preparative LC-MS is a standard and effective method used for the purification of small organic molecules such as the compounds described herein. The methods for the liquid chromatography (LC) and mass spectrometry (MS) can be varied to provide better separation of the crude materials and improved detection of the samples by MS. Optimisation of the preparative gradient LC method will involve varying columns, volatile eluents and modifiers, and gradients. Methods are well known in the art for optimising preparative LC-MS methods and then using them to purify compounds. Such methods are described in Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; *J Comb Chem.*; 2004; 6(2), 159-64 and Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; *J Comb Chem.*; 2003; 5(3); 322-9.

Several systems for purifying compounds via preparative LC-MS are described below although a person skilled in the art will appreciate that alternative systems and methods to those described could be used. From the information provided herein, or employing alternative chromatographic systems, a person skilled in the art could purify the compounds described herein by preparative LC-MS.

Preparative LC-MS system description:

Waters Fractionlynx system:

- **Hardware:**

2767 Dual Loop Autosampler/Fraction Collector
2525 preparative pump
CFO (column fluidic organiser) for column selection
RMA (Waters reagent manager) as make up pump
Waters ZQ Mass Spectrometer
Waters 2996 Photo Diode Array detector
Waters ZQ Mass Spectrometer

- **Waters MS running conditions:**

Capillary voltage:	3.5 kV (3.2 kV on ES Negative)
Cone voltage:	25 V
Source Temperature:	120 °C
Scan Range:	125-800 amu
Ionisation Mode:	ElectroSpray Positive or

ElectroSpray Negative

Agilent 1100 LC-MS preparative system:

- **Hardware:**

Autosampler: 1100 series "prepALS"
Pump: 1100 series "PrepPump" for preparative flow gradient and 1100 series "QuatPump" for pumping modifier in prep flow
UV detector: 1100 series "MWD" Multi Wavelength Detector
MS detector: 1100 series "LC-MSD VL"
Fraction Collector: 2 x "Prep-FC"
Make Up pump: "Waters RMA"
Agilent Active Splitter

- **Agilent MS running conditions:**

Capillary voltage:	4000 V (3500 V on ES Negative)
Fragmentor/Gain:	150/1
Drying gas flow:	12.0 L/min
Gas Temperature:	350 °C
Nebuliser Pressure:	50 psig
Scan Range:	125-800 amu
Ionisation Mode:	ElectroSpray Positive or

ElectroSpray Negative

- **Columns:**

A range of commercially available columns – both achiral and chiral - were used such that, in conjunction with the changes in mobile phase, organic modifier and pH, they enabled the greatest cover in terms of a broad range of selectivity. All columns were used in accordance with the manufacturers recommended operating conditions. Typically 5 micron particle sized columns were used where available. For example, columns from Waters (including but not limited to XBridge™ Prep OBD™ C18 and Phenyl, Atlantis® Prep T3 OBD™ and Sunfire™ Prep OBD C18 5 µm 19 x 100 mm), Phenomenex (including but not limited to Synergy MAX-RP and LUX™ Cellulose-2), Astec (Chirobiotic™ columns including but not limited to V, V2 and T2) and Diacel® (including but not limited to Chiralpak® AD-H) were available for screening.

- **Eluents:**

Mobile phase eluent was chosen in conjunction with column manufacturers recommended stationary phase limitations in order to optimise a columns separation performance.

- **Methods:**

Achiral Preparative Chromatography

The compound examples described have undergone HPLC purification, where indicated, using methods developed following recommendations as described in Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007.

Chiral Preparative Chromatography

Preparative separations using Chiral Stationary Phases (CSPs) are the natural technique to apply to the resolution of enantiomeric mixtures. Equally, it can be applied to the separation of diastereomers and achiral molecules. Methods are well known in the art for optimising preparative chiral separations on CSPs and then using them to purify compounds. Such methods are described in Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998.

Salt Formation

Target molecules containing a basic centre were routinely converted to the corresponding hydrochloride salt by treatment with for example sat. HCl in EtOAc or 4M HCl in dioxane, followed by evaporation. Trituration with a suitable solvent such as Et_2O and collection by filtration followed by drying under vacuum gave the target molecule as a solid.

Synthesis of Key Intermediate 1

(S)-1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine

Step 1 A mixture of 2,6-difluoro-3-methylphenol (10.1 g, 70 mmol), phenyl boronic acid (8.6 g, 70 mmol), copper (II) acetate (12.7 g, 70 mmol), pyridine (29 ml, 350 mmol), pyridine *N*-oxide (7.3 g, 77 mmol) and powdered 4Å molecular sieves (12.8 g) in DCM (400 ml) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered and the filtrate concentrated. The residue was partitioned between 2M HCl and petrol. The organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to afford 2,4-difluoro-3-phenoxytoluene (11.34 g, 74%) as a pale yellow liquid. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.40-7.18 (2H, m), 7.18-7.06 (1H, m), 7.06-6.84 (4H, m), 2.30 (3H, s).

Step 1 – Alternative Procedure A solution of 2-trimethylsilyloxyphenyl triflate (10 g, 3.4 mmol) in acetonitrile (25 ml) was added dropwise to a solution of 2,6-difluoro-3-methylphenol (490 mg, 3.4 mmol) and cesium fluoride (15.2 g, 10 mmol) in acetonitrile (50 ml) under an inert atmosphere. The resulting suspension was stirred for 3 hours, quenched with 10% potassium hydroxide (100 ml) and extracted into petrol (5 x 100 ml). The combined organic fractions were

dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to afford 2,4-difluoro-3-phenoxytoluene (660 mg) as a pale brown oil.

Step 2 A solution of 2,4-difluoro-3-phenoxytoluene (21.7 g, 98 mmol), *N*-bromosuccinimide (21 g, 118 mmol) and azabisisobutyronitrile (217 mg, 1.3 mmol) in carbon tetrachloride (217 ml) was heated at 80 °C under an inert atmosphere overnight. Azabisisobutyronitrile (217 mg, 1.3 mmol) was added and the reaction heated to 90 °C for a further 3 hours. Water (100 ml) was added and the layers separated. The organic phase was washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to yield 1-bromomethyl-2,4-difluoro-3-phenoxybenzene (31.96 g) which was used without further purification. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.36-7.32 (2H, m), 7.11 (2H, q), 7.07-6.99 (1H, m), 6.97 (2H, d), 4.52 (2H, s).

Step 3 A solution of 1-bromomethyl-2,4-difluoro-3-phenoxybenzene (32 g, 98 mmol) and sodium hydrogen carbonate (50.4 g, 600 mmol) in DMSO (160 ml) was heated at 80 °C under an inert atmosphere overnight. The reaction was partitioned between water and petrol. The organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated and the residue purified by distillation under reduced pressure. Heating to 100 °C at 0.2 mbar, the 2,4-difluoro-3-phenoxybenzaldehyde product (21.8 g) was collected as a colourless liquid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.16 (1H, s), 7.91-7.79 (1H, m), 7.57-7.45 (1H, m), 7.45-7.36 (2H, m), 7.20-7.08 (1H, m), 7.04 (2H, d).

Steps 2 and 3 – Alternative procedure A solution of 2,4-difluoro-3-phenoxytoluene (6.5 g, 29.6 mmol), *N*-bromosuccinimide (15.8 g, 88.7 mmol) and azabisisobutyronitrile (350 mg, 2.1 mmol) in carbon tetrachloride (70 ml) was heated at 80 °C under an inert atmosphere overnight. azabisisobutyronitrile (100 mg, 0.6 mmol) and *N*-bromosuccinimide (2.5 g, 14.0 mmol) were added and the reaction heated to 80 °C overnight. Water (100 ml) was added and the layers separated. The aqueous phase was extracted with DCM (2 x 40 ml). The combined organic fractions were washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to yield 1-dibromomethyl-2,4-difluoro-3-phenoxybenzene (31.96 g) which was used without further purification.

The 1-dibromomethyl-2,4-difluoro-3-phenoxybenzene was dissolved in *iso*-propyl alcohol (120 ml) and silver nitrate (10.1 g, 59.2 mmol) was added, followed by water (24 ml). The reaction was stirred at room temperature for 3 hours, then filtered and the solid washed with *iso*-propyl alcohol.

The filtrate was concentrated, diluted with water (50 ml) and kept in a fumehood overnight before being extracted with DCM (2 x 50 ml). Organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by column

chromatography, eluting with 5% ethyl acetate in petrol to yield 2,4-difluoro-3-phenoxybenzaldehyde (7.0 g) as a yellow liquid.

Step 4 Titanium (IV) ethoxide (1.8 ml, 8.54 mmol) was added to a solution of 2,4-difluoro-3-phenoxybenzaldehyde (1 g, 4.27 mmol) and (*S*)-*tert*-butylsulfinimide (520 mg, 4.48 mmol) in DCM (15 ml) under an inert atmosphere and the resulting mixture was stirred overnight. A suspension of sodium sulfate (10 g) in DCM (15 ml) was added and the mixture stirred vigourously for 1 hour before being filtered. The filtrate was evaporated to dryness to give (*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-meth-(*E*)-ylideneamide (1.40 g, 98%) as a white solid. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.64 (1H, s), 8.03-7.93 (1H, m), 7.55-7.45 (1H, m), 7.41-7.36 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.04 (2H, d), 1.21 (9H, s).

Step 5 Ethyl magnesium bromide (2.8 ml of a 3M solution in THF, 2.4 mmol) was added dropwise to a solution of (*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-meth-(*E*)-ylideneamide (1.4 g, 4.15 mmol) in THF (28 ml) under an inert atmosphere at -78 °C. The reaction was stirred for 2 hours at -78 °C before being quenched with sat. ammonium chloride (15 ml) and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The organic fractions were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filterered and evaporated and the residue purified by column chromatography. Elution with 0-50% ethyl acetate in petrol afforded the desired (*S,S*) isomer, 2-methyl-propane-2-(*S*)-sulfinic acid [(*S*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-amide, (0.92 g, 61%) as a colourless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.54-7.42 (1H, m), 7.41-7.27 (3H, m), 7.11 (1H, t), 6.94 (2H, d), 4.41-4.29 (1H, m), 1.94-1.79 (1H, m), 1.77-1.62 (1H, m), 1.11 (9H, s), 0.86 (3H, t). Further elution yielded the other (*R,S*) isomer (0.12 g) also as a colourless oil. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.48-7.26 (4H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.39 (1H, q), 1.99-1.87 (1H, m), 1.84-1.67 (1H, m), 1.07 (9H, s), 0.85 (3H, t).

Step 6 2-Methyl-propane-2-(*S*)-sulfinic acid [(*S*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-amide (920 mg, 2.5 mmol) was dissolved in methanol (10 ml) and HCl (2 ml of a 4M solution in dioxane, 8 mmol) was added. The solution was stirred for 1 hour, then concentrated and the residue was triturated with diethyl ether/petrol (1:1) to afford Key Intermediate 1 (596 mg, 90%) as a white solid.

Synthesis of Key Intermediate 2

2-Methyl-propane-2-(S)-sulfinic acid 1-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4-difluoro-phenyl]-meth-(E)-ylideneamide

Step 1 A solution of 2,6-difluorophenol (130 g, 1 mol), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (146 g, 0.97 mol) and imidazole (75 g, 1.1 mol) in DMF (650 ml) was stirred at room temperature overnight before being diluted with water (1.9 L) and extracted into petrol (3 x 650

ml). Combined organic fractions were washed consecutively with 10% potassium carbonate, water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness to give afforded 3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4-difluoro-benzene (226.5 g, 96%) as a colourless liquid.

Step 2 sec-Butyl lithium (57 ml of a 1.3M solution in THF, 75.8 mmol) was added dropwise to a solution of the product of Step 1 (12 g, 49.2 mmol) in THF (50 ml) at -78 °C over a 45 min period. The solution was stirred for 30 mins more at this temperature before DMF (15 ml) was added. After a further 30 mins, sat. ammonium chloride was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature before being extracted into ethyl acetate (3 x 30 ml). The organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated and subjected to column chromatography. Elution with 2% ethyl acetate in petrol afforded 3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4-difluoro-benzaldehyde (4.3 g, 32%) as a colourless oil. MS: $[M+H]^+$ 273.

Step 3 3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4-difluoro-benzaldehyde (4.3 g) from Step 2 was condensed with (*S*)-*tert*-butyl sulfinimide as described in Key Intermediate 1, step 4 to generate Key Intermediate 2 (4.34 g) as a colourless oil.

Synthesis of Key Intermediate 3a

2-Methyl-propane-2-(R)- sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide

Step 1 To a 5L flange flask fitted with stirrer bar and nitrogen inlet/outlet was added 6-chloro-2-fluoro-3-methyl phenol (200 g, 1.245 moles, 1.0 eq), pyridine (352 ml) and acetic anhydride (190.7 g, 177 ml, 1.868 moles, 1.08 eq). The mixture was heated at 50°C for 60 minutes after which time NMR confirmed the reaction to be complete. The solvent was removed under reduced pressure at 50 °C, the residue was diluted with ethyl acetate (1 L) and washed with 0.5M HCl (1 L), the aqueous was re-extracted with ethyl acetate (1 L). The organics were combined, washed with sat sodium hydrogen carbonate (1 L), then brine (1 L), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness at 40°C to give acetic acid 6-chloro-2-fluoro-3-methyl-phenyl ester as a straw coloured oil, yield = 244g, 97%.

Step 2 To a 5L flange flask fitted with stirrer bar, condenser and nitrogen inlet/outlet was added acetic acid 6-chloro-2-fluoro-3-methyl-phenyl ester (244 g, 1.20 moles, 1.0 eq), carbon tetrachloride (2.4 L), azabisisobutyronitrile (12.2 g, 0.06 moles, 0.05 eq), N-bromosuccinimde (643 g, 3.61 moles, 3.0 eq). The orange coloured mixture was heated at 80 °C overnight after which time NMR confirmed ~3% of the mono-bromo compound remaining. Further N-bromosuccinimde (64.3 g, 0.361 moles, 0.3 eq) and azabisisobutyronitrile (6.3 g, 0.03 moles, 0.025 eq) was added and the mixture heated for a further 3 hours. NMR showed approx 1% mono-bromo intermediate left plus other impurities starting to form – mixture worked-up. Water

(2 L) was added, the organic layer removed and the aqueous re-extracted with DCM (2 L). The organic extracts were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. After 90% of the solvent was removed a solid started to precipitate, this was filtered off and the filtrate evaporated to dryness, NMR showed the solid to not contain product. The crude product was re-dissolved in DCM and evaporated to dryness to remove any residual traces of carbon tetrachloride. This procedure was repeated twice. The desired product, acetic acid 6-chloro-3-dibromomethyl-2-fluoro-phenyl estert was obtained as an orange oil/solid, yield = 472g (yield is over 100% - probably contains some N-bromosuccinimde impurity).

Step 3 To a 10L flange flask fitted with stirrer bar, temperature probe and dropping funnel was added acetic acid 6-chloro-3-dibromomethyl-2-fluoro-phenyl ester (472 g, assume 1.20 moles, 1.0 eq) in i-propanol (4 L). To the water bath cooled solution was added dropwise over 10 minutes a solution of silver nitrate (408 g, 2.40 moles, 2.0 eq) in Water (800 ml). During addition a cream precipitate formed and the internal temperature rose to 32°C. After addition was complete the mixture was stirred for 1 hour, NMR confirmed the reaction to be complete. The solvent was removed under reduced pressure at 40 °C and the residue suspended in DCM (2 L) and water (2 L), then filtered through cellite. The organic phase was removed and the aqueous re-extracted with DCM (2 L). The organic extracts were combined, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness at 40 °C to give acetic acid 6-chloro-2-fluoro-3-formyl-phenyl ester as an orange oil, yield = 253g.

Step 4 To a 3 L flange flask fitted with stirrer bar was added acetic acid 6-chloro-2-fluoro-3-formyl-phenyl ester (253 g, 1.17 moles, 1.0 eq) in methanol (800 ml). To the solution was added 10% sodium hydroxide (800 ml) – an immediate dark coloured solution resulted. The mixture was heated to 50 °C, after 60 minutes NMR confirmed the reaction to be complete. The solvent was removed under reduced pressure at 40 °C, the residue was diluted with water (1.5 L) and poured into concentratedHCl (300 ml) causing a precipitate to result. This was removed by filtration and dried under vacuum to give the crude product, yield = 173 g. The crude material was stirred overnight in 5% ethyl acetate / petrol (1 L) then filtered off and dried to give 4-chloro-2-fluoro-3-hydroxybenzaldehyde as a tan coloured solid, yield = 144g

Step 5 To a 3L flange flask fitted with stirrer bar and nitrogen inlet/outlet was added 4-chloro-2-fluoro-3-hydroxybenzaldehyde (140 g, 0.802 moles, 1.0 eq) followed by DMF (500 ml), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (145 g, 0.96 moles, 1.2 eq) and imidazole (76 g, 1.12 moles, 1.4 eq). The mixture was stirred at room temperature overnight. NMR confirmed the reaction to be complete. The mixture was diluted with water (2 L) and extracted with petrol (2 L), the aqueous was re-extracted with petrol (2 L). The organic extracts were combined, washed with 2M HCl (1 L), then brine (1 L) then dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness at 40 °C to give the crude product as a brown oil, yield = 252g. This material was then purified by

suction column chromatography on a 4 L sinter, loaded onto the column in petrol and eluted using ethyl acetate / Petrol, 0 – 6% ethyl acetate, 2% steps, 4 L per step to give 3-*tert*-butyldimethylsilanyloxy-4-chloro-2-fluorobenzaldehyde as a golden oil, yield = 205g.

Step 6 To a 10L flange flask fitted with overhead stirrer was added 3-*tert*-butyldimethylsilanyloxy-4-chloro-2-fluorobenzaldehyde (100 g 0.346 moles, 1.0 eq) followed by DCM (1.5 L), (*R*)-(+)-2-Methyl-2-propane sulfonamide (44 g, 0.363 moles, 1.05 eq) and finally titanium (IV) ethoxide (160 g, 0.70 moles, 2.0 eq). The straw coloured mixture was stirred at room temperature overnight under nitrogen. After overnight stirring the mixture had darkened and NMR confirmed the reaction to be complete. To the mixture was added DCM (1.5 L) followed by sodium sulphate decahydrate (1.03 Kg). The mixture was stirred vigorously for 1 hour before filtration through cellite – quite slow. The cellite pad was washed well with DCM (5 x 1 L), the filtrate was evaporated to dryness at 40 °C on rotary then any residual water azeotroped with toluene to give (*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-meth-(*E*)-ylideneamide as a yellow oil, yield = 140g (contains some toluene).

Step 7 To a 5L Flange flask fitted with stirrer bar, nitrogen inlet / outlet and temperature probe was added (*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-meth-(*E*)-ylideneamide (140 g, 0.357 moles, 1.0 eq) followed by THF (2.5 L). The mixture was cooled to -78 °C before cannula addition of EtMgBr (3.0 M in Et_2O, 238 ml, 0.714 moles, 2.0 eq). During addition the mixture goes a milky colour and slightly thicker – still able to stir using stirrer bar. The mixture was stirred for 3 hours after which time NMR confirmed the reaction to be complete. The mixture was quenched by the addition of sat. ammonium chloride (1.25 L). The mixture was extracted with ethyl acetate (2 x 2 L), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness to give the crude product as a straw coloured oil, yield = 141.5 g. The crude product was dissolved in a small amount of DCM and loaded onto a column (silica bed size 13cm x 24cm). The product was eluted using Petrol/ethyl acetate, 0-35%, 2 L per step, 5% steps until 30% & 35% - 4 L. The desired product, major enantiomer, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide, was isolated as an off-white solid, yield = 76.5 g, the minor enantiomer was isolated as a viscous straw coloured oil, yield 33.8 g, some mixed fractions were also isolated yield = 5.5 g.

Step 8 A mixture of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (70g, 0.166mol) and cesium fluoride (76g, 0.498mol) in acetonitrile (700ml) and water (350ml) was stirred at room temperature overnight. The reaction was shown to be complete by TLC (1:1 ethyl acetate: petrol). After diluting with brine (350ml) and diethyl ether (350ml), the mixture was stirred vigorously before the phases

were separated. The aqueous fraction was extracted with diethyl ether (350ml) and the combined organic liquors were dried ($MgSO_4$) and concentrated to furnish a white solid. This material was left to stand overnight, was wet with petrol (500ml) and diethyl ether (50ml) and was stirred at room temperature for 1 hour. The solid was collected by filtration and washed with further petrol (200ml). 21.2g to give the product, Key Intermediate 3a as a white granular solid.

Alternative Synthesis of Key Intermediate 3a

2-Methyl-propane-2-(R)- sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide

Step 1 To a 5 L flange flask fitted with a stirrer bar and nitrogen inlet/outlet was charged 2-chloro-6-fluorophenol (40 g, 273 mmol, 1.0 eq), DCM (1.1 L) and imidazole (28 g, 411 mmol, 1.5 eq). Tert-Butyldimethylsilyl chloride (41.13 g, 273 mmol, 1.0 eq) was added portionwise over 30 min at T<25 °C. After 1 hour, TLC showed 5% 2-chloro-6-fluorophenol remained. Additional tert-butyldimethylsilyl chloride (2.0 g, 13.3 mmol, 0.05 eq) was added. After an additional stir of 1 hour, water (500 ml) was added and the organic layer separated. The organic layer was washed with 10% aq. citric acid (500 ml), 10% aq. K_2CO_3 (500 ml), then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil (68 g). The material was purified by column chromatography on silica (500 g), eluting with heptanes (100 %). The product fractions were concentrated and THF (200 ml) used to remove residual heptanes to give (2-chloro-6-fluorophenoxy)(tert-butyl)dimethylsilane as a colourless oil (64 g, 1H NMR >95%, 245 mmol, 90% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.10 (1H, m), 6.90 (1H, m), 6.81 (1H, m), 1.04 (9H, s), 0.23 (6H, obs d).

Step 2 To a 10 L flange flask fitted with a overhead anchor stirrer, temperature probe, dropping funnel and nitrogen inlet/outlet was added (2-chloro-6-fluorophenoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (176.4 g, 678 mmol, 1.0 eq) and THF (3.5 L). The solution was cooled to -70 °C and sec-butyllithium (1.4 M in cyclohexanes, 630 ml, 882 mmol, 1.3 eq) was added dropwise at <-65 °C. After 2 hours, 1H NMR indicated 13% starting material remained. An additional charge of sec-butyllithium (1.4 M in cyclohexanes, 82 ml, 115 mmol, 0.17 eq) was added. After 30 min, DMF (68 ml, 880 mmol, 1.3 eq) was added dropwise at <-65 °C. After 30 min, the reaction was quenched by addition of acetic acid (180 ml) in THF (90 ml). The reaction was allowed to warm to -35 °C and water (1.4 L) was charged. The organic layer was separated off and the aqueous layer extracted with diethyl ether (1.4 L). The combined organic layers were washed with sat. brine (1.4 L) before being dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo.* The material was purified by column chromatography on silica (2500g), eluting with heptanes (100 %) up to 100% EtOAc. The product fractions were concentrated to give 3-*tert*-butyldimethylsilanyloxy-4-chloro-2-fluorobenzaldehyde (157.3 g, ^{1}H NMR >95% excluding solvent, 86% active, 478 mmol, 69% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 10.27 (1H, s), 7.40 (1H, dd), 7.23 (1H, dd), 1.04 (9H, s), 0.26 (6H, d).

Step 3 To a 10 L flange flask fitted with overhead stirrer was added 3-*tert*-butyldimethylsilanyloxy-4-chloro-2-fluorobenzaldehyde (135.3 g 469 mmol, 1.0 eq) followed by DCM (2 L), (R)-(+)-2-methyl-2-propane sulfinamide (68.14 g, 562 mmol, 1.2 eq) and finally titanium (IV) ethoxide (213.7 g, 937 mmol, 2.0 eq). The straw coloured mixture was stirred at room temperature overnight under nitrogen. After overnight stirring the NMR confirmed the reaction to be complete. To the mixture was added DCM (2 L) followed by sodium sulphate decahydrate (1.36 Kg). The mixture was stirred vigorously for 1 hour before filtration through Celite (580 g). The Celite pad was washed well with DCM (3 x 2 L), the filtrate was evaporated to dryness at 40°C and any residual water azeotroped with toluene (3 x 600 ml) to give 1-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-meth-(*E*)-ylideneamide as a yellow oil (192.5 g, ^{1}H NMR >95% excluding solvent, 91% active, 447 mmol, 95% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.81 (1H, s), 7.50 (1H, dd), 7.30-7.15 (1H, m), 1.25 (9H, s), 1.04 (9H, s), 0.24 (6H, d).

Step 4 To a 10 L flange flask fitted with stirrer bar, nitrogen inlet / outlet and temperature probe was added (*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-[3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-meth-(*E*)-ylideneamide (176 g, 448 mmol, 1.0 eq) followed by THF (3.2 L). The mixture was cooled to -78 °C before cannula addition of ethylmagnesium bromide (3.0 M in Et_2O, 269 ml, 895 mmol, 2.0 eq). During addition the mixture became opaque and thickened. The mixture was stirred for 3 hours after which time NMR confirmed the reaction to be complete. The mixture was quenched by the addition of sat. ammonium chloride (1.7 L). The mixture was extracted with EtOAc acetate (2 x 3 L), dried ($MgSO_4$), filtered and evaporated to dryness to give the crude product as a straw coloured oil (190 g). The crude product was adsorbed onto silica (400 g) and loaded onto a silica column (3000 g). The product was eluted using heptane/EtOAc, 0-20%. (R)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide, major diastereomer, was isolated as an off-white solid (98.8 g, ^{1}H NMR >95%, 234 mmol, 52% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.10 (1H, dd), 6.81 (1H, dd), 4.45 (1H, q), 3.46 (1H, d), 2.05-1.65 (2H, m), 1.20 (9H, s), 1.03 (9H, s), 0.84 (3H, t), 0.21 (6H, d).

Step 5 To a 5 L flange flask was charged (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (98.8 g, 234 mmol, 1.0 eq), water (1 L), MeCN (1 L) and cesium fluoride (52 g, 342 mmol, 1.46 eq). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was shown to be complete by HPLC. The MeCN was removed *in vacuo* and the residue acidified to pH 4 with citric acid (20g). The aqueous was extracted with EtOAc (2 x 1 L). The organic layer was washed with sat. brine (1 L), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. Residual solvents were removed by a heptanes strip (500 ml) before the material was slurried in heptanes (600 ml) and filtered. The

solid was washed with heptanes (100 ml) and dried *in vacuo* at 40°C to give 66 g solid. This was reslurried in 4:1 heptane/Et_2O (640 ml) for 1 hour and filtered. The solids were washed with heptanes(2 x 100 ml) and dried to give to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide (62.5g, ^{1}H NMR >95%, 203 mmol, 87% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.03 (1H, bs), 7.00 (1H, dd), 6.65 (1H, dd), 4.45 (1H, q), 3.68 (1H, d), 1.95-1.65 (2H, m), 1.25 (9H, s), 0.83 (3H, t).

Synthesis of Key Intermediate 3b

2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-amide

Step 1 To 3-*tert*-butyldimethylsilanyloxy-4-chloro-2-fluorobenzaldehyde (12.49 g, 43.67 mmol, 1.0 eq) in DCM (200 ml) was added (*S*)-(-)-2-methyl-2-propane sulfinamide (5.30 g, 43.73 mmol, 1.0 eq) followed by titanium (IV) ethoxide (20.0 g, 87.68 mmol, 2.0 eq). The reaction was stirred overnight before addition of DCM (1000 ml) and sodium sulfate decahydrate (130 g). After 30 min vigorous stirring, the mixture was filtered through Celite (200 g) and the cake washed with DCM (2x500 ml). The organic liquors were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. THF (300 ml) was charged to the crude compound and removed *in vacuo* to give (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-[3-(tertbutyl-dimethyl-silanyloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-meth-(E)-ylideneamide (18.16 g, ^{1}H NMR >95% excluding solvent, 15.8 g active, 40.31 mmol, 92% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.80 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.18 (1H, dd), 1.25 (9H, s), 1.03 (9H, s), 0.24 (6H, d).

Step 2 To a solution of (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-[3-(tertbutyl-dimethyl-silanyloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-meth-(E)-ylideneamide (15.8 g, 40.31 mmol, 1.0 eq) in anhydrous THF (270 ml) at -75°C was added 0.5M cyclopropylmagensium bromide in THF (161 ml, 80.5 mmol, 2.0 eq) dropwise at <-65°C over 30 min. The reaction was stirred for 1 hour at <-65°C before addition of saturated ammonium chloride solution (200 ml). The mixture was allowed to warm to 0°C before extraction with EtOAc (3x200 ml). The combined organic layers were washed with sat. brine (200 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give 20 g crude material (83:17 major:minor diastereomers by 1H NMR). The crude material was adsorbed onto silica (30 g) and purified by column chromatography on silica (500 g), eluting with 10% EtOAc/heptanesup to 80% EtOAc. (S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-cyclopropyl-methyl}-amide was isolated in two batches: 1st batch; 7.77 g ^{1}H NMR >95% excluding solvent, 7.5 g active, 17.3 mmol, 43% yield. 2nd batch; 3.04 g ^{1}H NMR >95% excluding solvent including 2% minor diastereomer, 2.87 g active, 6.61 mmol, 16% yield. 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.09 (1H, dd), 6.88 (1H, dd), 3.83 (1H, dd), 3.53 (1H, d), 1.27-1.20 (1H, m), 1.18 (9H, s), 1.03 (9H, s), 0.74-0.63 (1H, m), 0.57-0.37 (3H, m), 0.21 (6H, d).

Step 3 To (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-cyclopropyl-methyl}-amide (7.50 g, 17.3 mmol, 1.0 eq) in MeCN (75 ml) was charged water (75 ml) and then cesium fluoride (3.15 g, 20.7 mmol, 1.2 eq) and the mixture stirred overnight at RT. The MeCN was removed *in vacuo* and 10% citric acid (30 ml) added (pH 4). The aqueous was extracted with EtOAc (2x40 ml) and the combined organic layers washed with sat. brine (20 ml) before being dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. Heptane (50 ml) was charged and removed *in vacuo*. The crude solid was slurried in 1:1 heptanes:Et_2O (100 ml) for 1 hour at 0°C before being filtered and washed with heptanes (20 ml). Oven drying at 40°C gave (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-amide (3.84 g, >97% by NMR/LC, 12.0 mmol, 69% yield).

Synthesis of Key Intermediate 3c

[(R)-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester

Step 1 To 4-chloro-2-fluorobenzaldehyde (30.64 g, 193.2 mmol, 1.0 eq) in DCM (460 ml) was added (S)-(-)-2-methyl-2-propane sulfinamide (23.41 g, 193.2 mmol, 1.0 eq) followed by titanium (IV) ethoxide (88.1 g, 386 mmol, 2.0 eq). The reaction was stirred overnight before addition of DCM (1 L) and sodium sulfate decahydrate (310 g). After 30 min vigorous stirring, the mixture was filtered through Celite (500 g) and the cake washed with DCM (2 x 1 L). The organic liquors were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude compound was dissolved in DCM (500 ml), washed with 10% aq citric acid (200 ml), and saturated brine (100 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to give (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-meth-(E)-ylideneamide (49.7 g, 1H NMR >95% excluding solvent, 46.7 g active, 178 mmol, 92% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.82 (1H, s), 7.96-7.90 (1H, dd), 7.24-7.16 (2H, m), 1.25 (9H, s).

Step 2 To a solution of (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-meth-(E)-ylideneamide (26.2 g, 0.1 mol, 1.0 eq) in anhydrous THF (700 ml) at -75 °C was added 0.5M cyclopropylmagensium bromide in THF (400 ml, 0.2 mol, 2.0 eq) dropwise at <-65 °C over 30 min. The reaction was stirred for 2 hours at <-65 °C then allowed to warm to room temperature and stirred for 4 hours. Saturated ammonium chloride solution (300 ml), was added, followed by water (150 ml). The layers were separated and the aqueous extracted with EtOAc (3 x 200 ml). The combined organic layers were washed with sat. brine (300 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography on silica (500 g), eluting with 10% EtOAc/heptanesup to 80% EtOAc. (*S*)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-amide was isolated in two batches (combined yield 26.4 g, 86.9 mmol, 87%): 1st batch; 18.4 g ^{1}H NMR 4:1 mixture of diastereomers in favour of desired isomer, 2nd batch; 8 g ^{1}H NMR 19:1 mixture of diastereomers in favour of desired isomer. The 2nd batch was repurified by column

chromatography on silica (500 g), eluting with 10% EtOAc/heptanesup to 80% EtOAc, to give 6.6 g of pure (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-amide. 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.33 (1H, t), 7.11 (1H, dd), 7.08 (1H, dd), 3.86 (1H, dd), 3.56 (1H, d), 1.28-1.22 (1H, m), 1.18 (9H, s), 0.90-0.80 (1H, m), 0.74-0.64 (1H, m), 0.56-0.35 (2H, m).

Step 3 To a solution of (S)-(-)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-amide (6.6 g, 21.7 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (150 ml) was added 2.1 M HCl in EtOAc (20.7 ml, 43.4 mmol, 2.0 eq) and the mixture stirred overnight, after which time analysis indicated complete deprotection. The mixture was concentrated *in vacuo*, the residue slurried in heptane/Et_2O (3/1, 100 ml) for 1 hour, filtered and sucked dry. The HCl salt was partitioned between DCM (100 ml) and sat aq $NaHCO_3$ (50 ml) and the mixture stirred vigorously for 10 min, the layers separated and the aqueous extracted with DCM. The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting amine (3.6 g, 18.0 mmol, 1.0 eq) was dissolved in THF (60 ml) and Et_3N (3.8 ml, 27.0 mmol, 1.5 eq) added, followed by Boc_2O (5.17 g, 23.4 mmol, 1.3 eq). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour, additional Boc_2O (0.5 g) added and the mixture stirred for an additonal 1 hour, after which time analysis (LC) indicated complete conversion. Water (60 ml) was added, the layers separated and the aqueous extracted with EtOAc (2 x 60 ml). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The residue was purified on silica (150 g) eluting with 100% heptanesto 20% EtOAc/heptane. The isolated material was slurried in heptanes(30 ml), the solid filtered, washed with heptanesand sucked dry to give [(R)-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester (1.9 g). The filtrate was concentrated and the solid obtained reslurried in heptanes(10 ml) to provide additonal [(R)-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester (1.2 g, combined yield 3.1 g, 10.3 mmol, 47.7%).

Synthesis of Key Intermediate 3d

[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester

Step 1 To a solution of 4-chloro-2-fluoro-benzaldehyde (198.9 g, 1.254 mol, 1.0 eq) in DCM (2.5 ml) was added (R)-(+)-2-methyl-2-propanesulfinamide (159.6 g, 1.317 mol, 1.1 eq). To this was added a solution of titanium (IV) ethoxide (571.8 g, 2.008 mol, 1.6 eq) in DCM (500 ml) and the reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with DCM (2 L), $Na_2SO_4.10H_2O$ (2.00 Kg, 6.21 mol, 5.0 eq) was added and the mixture was stirred for 1 h. The mixture was filtered through Celite (1 Kg), eluting with DCM (2 x 2 L). The filtrate was concentrated *in vacuo* and the sample dissolved in DCM (2 L). The solution was washed with 10% citric acid solution (2 x 500 ml) and water (500 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was slurried in heptanes (200 ml) at 40 °C for 1 hour and

then cooled to room temperature and stirred overnight. The stirred suspension was cooled to 0 °C for 1 hour then filtered, washed with cold heptanes (50 ml) and dried in an oven at 40 °C under vacuum overnight to give 237 g of material. The filtrate was concentrated *in vacuo*, the residue recrystallised from refluxing heptanes (100 ml), cooled to 0 °C, filtered and washed with cold heptanes (20 ml). The solids were dried in an oven at 40 °C under vacuum overnight to give 14.1 g of material which was blended with the 237 g previously isolated to give (R)-(+)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-meth-(E)-ylideneamide (256.7 g, ^{1}H NMR >95%, 0.981 mol, 78% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.82 (1H, s), 7.96-7.90 (1H, m), 7.25-7.17 (2H, m), 1.25 (9H, s).

Step 2 To a solution of (R)-(+)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-meth-(E)-ylideneamide (50 g, 0.191 mol, 1.0 eq) in THF (1 L) at -75 °C was added 3M ethylmagnesium bromide in Et_2O (127.4 ml, 0.382 mol, 2.0 eq) slowly at <-65 °C over 30 min. The reaction was stirred for 2.5 h at <-65 °C before addition of sat. ammonium chloride solution (500 ml). The solution was diluted with water (250 ml) and the organic layer separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (2 x 500 ml) and the combined organic layers were washed with brine (500 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to afford 59 g of crude material (3:1 mixture of diastereomers by ^{1}H NMR). The crude material was purified by chromatography (silica, 1 Kg) eluting with 20% EtOAc/heptanes up to 30% EtOAc to give (R)-(+)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propyl]-amide (19.9 g, ^{1}H NMR >95%, 0.0682 mol, 34% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.27-7.21 (1H, m), 7.13-7.04 (2H, m), 4.43 (1H, q), 3.50 (1H, d), 2.02-1.72 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Step 3 To a solution of (R)-(+)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propyl]-amide (19.9 g, 68.2 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (500 ml) was added 2.1M HCl in dioxane (69 ml, 137.1 mmol, 2.0 eq) slowly. The reaction was stirred at room temperature under N_2 for 30 min. The solvents were removed *in vacuo* and the crude material slurried in 3:1 heptane:Et_2O (200 ml) for 20 min then filtered and the cake washed with heptanes (2 x 50 ml). The cake was dried in an oven at 35 °C under vacuum for 30 min to give (R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propylamine hydrochloride (19.6 g, ^{1}H NMR >95% excluding solvents, 77% active, 67.7 mmol, 99% yield). 1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.81 (3H, s), 7.77 (1H, t), 7.52 (1H, dd), 7.41 (1H, dd), 4.33 (1H, q), 2.08-1.76 (2H, m), 0.76 (3H, t).

Step 4 To a suspension of (R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propylamine hydrochloride (19.6 g, 67.7 mmol, 1.0 eq) in THF (330 ml) at room temperature was added di-tert-butyl dicarbonate (19.8 g, 90.7 mmol, 1.3 eq) and the reaction was stirred at room temperature overnight. To this was added water (330 ml) and EtOAc (330 ml). The layers were separated, the aqueous layer was extracted with EtOAc (330 ml), the combined organics were washed with brine (330 ml), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was

dissolved in EtOAc (100 ml) and washed with an aqueous 10% citric acid solution (2 x 50 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was triturated with 5:1 heptane/EtOAc (100 ml) to give a white crystaline solid which was slurried in heptanes (100 ml) to give 5 g of material. The liquors were concentrated *in vacuo* then slurried in heptanes (50 ml) to give 10 g of material. The liquors were concentrated *in vacuo* and then slurried in heptanes (10 ml) to give 3.9 g of material. The collected solids were oven dried at 45 °C under vacuum for 6 h to give 15.8 g of material. Of this, 9.2 g was dissolved in DCM (200 ml), washed with water (3 x 100 ml) and brine (100 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to provide [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (8.7 g, ^1H NMR >95%, 30.2 mmol 77% yield).

Synthesis of Key Intermediate 3e

[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester

Step 1 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide (20 g, 64.9 mmol, 1 eq) in EtOAc (500 ml) and MeOH (40 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (62 ml, 130 mmol, 2 eq) slowly. The reaction was stirred for 1 h at RT then concentrated *in vacuo*. To the oil was added 3:1 heptane:Et_2O (500 ml) and the solution stirred for 5 min at 40 °C then concentrated *in vacuo*. To the solid residue was added 3:1 heptane:Et_2O (400 ml) and the solution stirred for 5 min at 40 °C then concentrated *in vacuo*. The solid was slurried in 3:1 heptane:Et_2O (200 ml) at RT overnight, filtered and the solids washed with heptanes (3 x 50 ml) to give 15.7 g of material. This was dissolved in THF (330 mL) and to the stirred solution was added Et_3N (20 ml, 66.48 mmol, 1.02 eq). To the mixture was added di-tert-butyl dicarbonate (15.6 g, 71.48 mmol, 1.1 eq) and the reaction was stirred for 1 h at RT. Di-tert-butyl dicarbonate (0.78 g, 3.57 mmol, 0.06 eq) and Et_3N (1 ml, 3.32 mmol, 0.05 eq) were added and the reaction stirred for 1 h. Upon completion, H_2O (330 ml) was added and the organics were extracted with EtOAc (2 x 330 ml), washed with brine (330 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified *via* chromatography (silica, 380 g) and the concentrated product fractions were azeotroped with heptanes (2 x 300 ml) to give an oily solid. The material was dissolved in 20%THF/80% MeOH (350 ml) and 2M KOH (350 ml) solution was added and the reaction was stirred at RT overnight. 10% Aq. citric acid (515 ml) was added (pH 4) and the organics were extraced with EtOAc (2 x 1 L), washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo* to give [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester as an off white solid (20 g, ^1H NMR ca. 95%, 62.6 mmol, 96% yield).

Synthesis of Key Intermediate 3f/g

[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-iodo-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester and 3-((R)-1-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoic acid butyl ester

Step 1 – Intermediate 3f To a flame dried flask under N_2 was charged a solution of [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (1.40 g, 4.84 mmol, 1.0 eq) in THF (36 ml). The stirred solution was cooled to -78 °C. To this was added 2.5M n-butyllithium in hexane (4.25 ml, 10.64 mmol, 2.2 eq) dropwise <-65 °C over 5 min. The reaction was allowed to warm to -59 °C then cooled to <-65°C for 1.5 h. To this was added a solution of I_2 (1.35 g, 5.32 mmol, 1.1 eq) in THF (6 ml) over 30 seconds. The reaction was stirred at <-65 °C for 30 min then quenched with water (45 ml) and allowed to warm to room temperature. The mixture was diluted with sat. aq. sodium thiosulphate (40 ml) then extracted with EtOAc (2 x 100 ml). The combined organics were washed with brine (100 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (silica, 220 g) eluting with 1% MeOH/7% EtOAc/92% heptanes to give [(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-iodo-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (1.02 g, ^{1}H NMR >95%, 2.34 mmol, 48% yield).

Step 2 – Intermediate 3g To a solution of [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-iodo-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (200 mg, 0.484 mmol, 1 eq) in ^{n}BuOH (10 ml) was added $PdCl_2$ (5 mg, 0.027 mmol, 5 mol%), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (11 mg, 0.027 mmol, 5 mol%) and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-ene (0.08 ml, 0.535 mmol, 1.1 eq). The mixture was sparged with CO_2 and heated to 100 °C for 1.5 hours. The reaction was cooled to room temperature and sparged with N_2. The mixture was filtered through Celite and washed with MeOH (2 x 50 ml). The filtrate was concentrated *in vacuo* and the residue was passed through a pad of silica (10 g) eluting with 1:1 EtOAc:heptane. Product containing fractions were concentrated *in vacuo* to give 3-((R)-1-tert-butoxycarbonyl-mino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoic acid butyl ester (105 mg, ^{1}H NMR >95%, 0.257 mmol, 53% yield).

Synthesis of Key Intermediate 3h

[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl-3-boronic acid)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester

Step 1 To a solution of [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (1.00g, 3.48 mmol, 1.0 eq) in THF (30 ml) at -70°C was added n-Butyllithium (2.5M in hexanes, 1.39 ml, 3.48 mmol, 1.0 eq) at <-65°c over 5 mins. After stirring for 10 mins, sec-Butyllithium (1.4M in cyclohexane, 2.74 ml, 3.84 mmol, 1.1 eq) was added dropwise over 5 mins at <-65°C. After 1 hour, 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (1.29 g, 6.95 mmol, 2.0 eq) was added as a solution in THF (2 ml) at <-65°C. The reaction was stirred for 3 hours then quenched by addition of sat. ammonium chloride solution (20 ml). The mixture was allowed to warm to 0°C, before addition of water (10 ml) and extraction with Et_2O (2x30 ml). The organic layer was washed with sat. brine (30 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in*

vacuo. The crude material was purified by column chromatography on silica (50 g), eluting with 100% DCM. The product fractions were concentrated to give {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (490 mg, 1H NMR >95% excluding solvents, 88% active, 1.04 mmol, 30% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.20-7.02 (2H, m), 4.90 (1H, bs), 4.65 (1H, bs), 1.80-1.65 (2H, m), 1.45-1.30 (21H, m), 0.84 (3H, t).

Step 2 To {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (340 mg, 0.821 mmol, 1.0 eq) in acetone (30 ml) and water (30 ml) was added ammonium acetate (127 mg, 1.642 mmol, 2.0 eq) and then sodium metaperiodate (351 mg, 1.642 mmol, 2.0 eq). After stirring for 2 hour at 20°C, the acetone was removed *in vacuo*. The pH was adjusted to ~5 with 10% citric acid solution (5 ml) and extracted with DCM (20 ml and 10 ml). The organic layer was washed with sat. brine (5 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give a crude material (381 mg). The crude material was combined with a previous batch (350 mg crude) and was purified by column chromatography on silica (9 g) eluting 100% DCM up to 2% MeOH/DCM. The product containing fractions were concentrated to give [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-phenyl-3-boronic acid)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (330 mg).

Synthesis of Key Intermediate 4

(2,4-Difluoro-3-hydroxy-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester

Step 1 48% HBr (10ml) was added to 2,4 difluoro-3-methoxybenzylamine (1 g, 5.78 mmol) and heated to 145°C for 1hour, mixture concentrated and triturated with ethyl acetate to afford 3-aminomethyl-2,6-difluoro-phenol (1.2 g)) MS: $[M+H]^+$ 160

Step 2 A solution of di-tert-butyldicarbonate (10.91 g, 0.05 mol) in tetrahydrofuran (60 ml) was added dropwise over 1 h to an ice cold mixture of 3-aminomethyl-2,6-difluoro-phenol (12 g, 0.05 mol), tetrahydrofuran (60 ml), water (120 ml) and 6M sodium hydroxide (21 ml, 0.125 mol). The mixture was warmed to RT, acidified with 5% citric acid (240 ml) and extracted with ethyl acetate (2 x 120 ml). The combined organic phase was washed with sat. brine (120 ml), dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated. The residue was triturated with petrol, filtered and dried to give Key Intermediate 4 (13.9 g).

Synthesis of Key Intermediate 5

4-(3-Aminomethyl-2,6-difluoro-phenoxy)-phenylamine

Step 1 To a suspension of (2,4-difluoro-3-hydroxy-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester (Key Intermediate 4) (200 mg, 0.77 mmol), 4-fluoronitrobenzene (88 mg, 0.77 mmol) and potassium carbonate (213mg, 1.15 mmol) in DMSO (4 ml) was stirred at 115°C overnight. The

mixture was partitioned between water and ethyl acetate, organic fraction dried over sodium sulphate, filtered and concentrated. Residue purified by column chromatography to give [2,4-difluoro-3-(4-nitro-phenoxy)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester MS: $[M+H]^+$ 381.

Step 2 [2,4-Difluoro-3-(4-nitro-phenoxy)-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester was reduced as described in Example 19 step 2 to give [3-(4-amino-phenoxy)-2,4-difluoro-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester. MS: $[M+Na]^+$ 373.

Step 3 [3-(4-Amino-phenoxy)-2,4-difluoro-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester was hydrolysed as described in Example 19 step 3 to give 4-(3-aminomethyl-2,6-difluoro-phenoxy)-phenylamine.

Synthesis of Key Intermediate 6

3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-2,4-difluoro-benzylamine

Step 1

(2,4-Difluoro-3-hydroxy-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester (Key Intermediate 4) (0.1 g, 0.386 mmol) was treated with 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-ylboronic acid (0.126 g, 0.771 mmol) using the method described in Key Intermediate 1, step 1 to give [3-(benzo[1,3]-dioxol-5-yloxy)-2,4-difluoro-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester, 33 mg. MS: $[M+Na]^+$ 401.

Step 2 [3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-2,4-difluoro-benzyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.067 g, 0.178 mmol) was treated with HCl as described in Example 3, step 3 to yield 3-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-2,4-difluoro-benzylamine, 28 mg.

Synthesis of Key Intermediate 7

4-Fluoro-3-phenoxy-benzylamine

A solution of 4-fluoro-3-methoxybenzylamine hydrochloride (925 mg) in 48% aqueous hydrogen bromide was heated at reflux for 4 hours then evaporated to dryness to give 1.05g of 5-aminomethyl-2-fluorophenol hydrobromide. A solution of 5-aminomethyl-2-fluorophenol hydrobromide (1.05 g; 4.75 mmol), phthaloyl dichloride (720 µl; 5 mmol) and triethylamine (2.4 ml; 17 mmol) in toluene was heated at 100°C for 48 hours. The reaction mixture was cooled then partitioned between EtOAc and 2M hydrochloric acid. The EtOAc layer was separated, washed with saturated $NaHCO_3$ solution, then dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The crude material was purified by flash column chromatography, gradient elution from 0% to 60% EtOAc in petroleum ether. Product containing fractions were combined and evaporated to give 540 mg of 2-(4-fluoro-3-hydroxy-benzyl)-isoindole-1,3-dione. $[MH]^+$ = 272.
2-(4-Fluoro-3-phenoxy-benzyl)-isoindole-1,3-dione was prepared in a manner analogous to that of key intermediate 1, step 1, but starting from 2-(4-fluoro-3-hydroxy-benzyl)-isoindole-1,3-dione. $[MH]^+$ = 348.

A solution of 2-(4-fluoro-3-phenoxy-benzyl)-isoindole-1,3-dione (110mg) and hydrazine hydrate (20 µl) in ethanol (5 ml) was heated at 60°C overnight. The reaction mixture was evaporated then purified by preparative LC/MS top give Key Intermediate 7. $[MH]^+ = 201$.

Synthesis of Key Intermediates 8 and 9

(S)-3-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propionic acid and (R)-3-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propionic acid

Anhydrous methyl acetate (0.67 ml, 8.4 mmol) was added to a cooled solution of sodium hexadimethylsilazide (4.2 ml of a 2M solution in THF, 8.4 mmol) in diethyl ether (10 ml) at -78 °C under an inert atmosphere. The resulting solution was stirred 45 min further at this temperature and a solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-methylideneamide (1.5 g, 4.2 mmol) in diethyl ether (15 ml) was added. The reaction was stirred for 2 hours at -78 °C, quenched with sat. ammonium chloride and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue repartitioned between DCM and water. The layers were separated and the organic fraction evaporated to dryness. Trituration of the residue with ethyl acetate gave 1.05 g of a single diastereoisomer as a colourless powder. The relative stereochemistry was confirmed to be R_sS by small molecule X-ray crystallography.

The filtrate was evaporated and the residue dissolved in 1:1 THF/MeOH (10 ml) and treated with 1M LiOH (8 ml) at room temperature overnight. The solvent was evaporated and the residue ripartitioned between Et_2O and H_2O, the aqueous layer was separated, acidified with 5% HCl (aq) and extracted with DCM. The combined organic extract was washed with H_2O, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. Trituration of the crude residue with EtOAc gave 0.24g of the second diastereoisomer as a colourless powder. The relative stereochemistry was confirmed to be R_sR by small molecule X-ray crystallography.

Synthesis of Key Intermediate 10

4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzoic acid

To a solution of 2,4-di fluoro-3-phenoxybenzaldehyde as described in key intermediate 1(100mg, 0.4 mmol) in acetic acid (1 ml) at 50 °C was added sodium perborate tetrahydrate (74mg, 0.48mmol) portionwise over 15 minutes, heating continued for 4 hours and left at 48hours at RT. Precipitated solid filtered and washed with diethyl ether to give the product, Key Intermediate 10 (43 mg).

Synthesis of Key Intermediate 11

(Z)-3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-but-2-enoic acid methyl ester

A solution of (R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine (250 mg; 0.9 mmol), methyl acetoacetate (115 µl; 1.2 equivalents) and acetic acid (25 µl; 0.5 equivalents) in methanol (10 ml) was heated at 60°C overnight then evaporated. The residue was partitioned between EtOAc and sat. sodium hydrogen carbonate solution, the EtOAc layer was separated, then dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated to give 330mg of (Z)-3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-but-2-enoic acid methyl ester as a colourless gum.

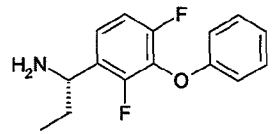
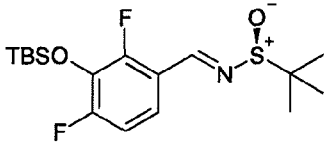
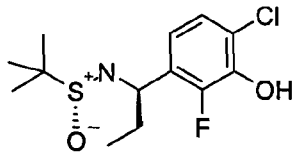
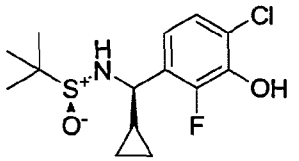
Synthesis of Key Intermediates 12 and 13

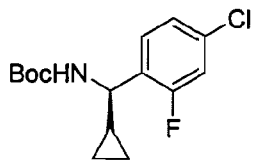
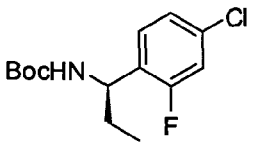
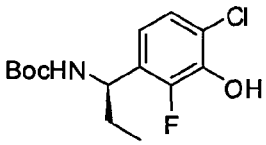
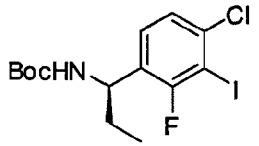
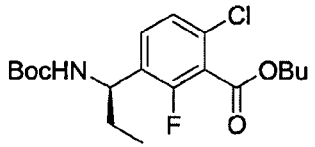
(R)-3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyric acid methyl ester and (S)-3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyric acid methyl ester

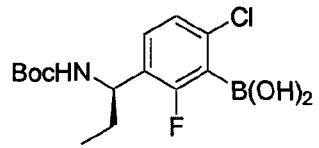
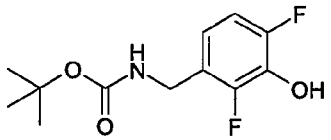
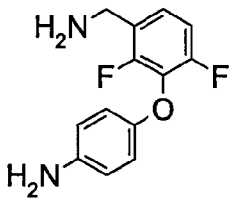
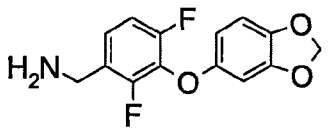
(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine hydrochloride (20 g, 63.2 mmol) (prepared in an analogous manner to KI-1) was converted to the free-base by partition between $CHCl_3$ and sat sodium hydrogen carbonate solution, the phases were separated and the aqueous layer was extracted into $CHCl_3$ (x2). Combined organic extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated. The (R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine was split into two equal portions and methyl crotonate (60 ml) was added to each portion. Each reaction was heated to reflux, stirring under nitrogen for 24 h. The combined mixture was concentrated, azeoptroping with toluene. The residue was chromatographed twice, first eluting with a gradient of 10% EtOAc / petrol to 40% EtOAc / petrol to give a preliminary purification; the second with a gradient of toluene to 40% n-butyl actetate / toluene to give: (R)-3-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-ethylamino]-butyric acid methyl ester (8.89 g). Upon further elution, (S)-3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-ethylamino]-butyric acid methyl ester (7.69g) was isolated.

Table of Key Intermediates

By following the methods described above or in the Examples or General Methods below, or methods analogous thereto, Key Intermediates K-1 to K-30 were prepared.

Intermediate	Structure	Name	NMR & MS Data	Synthetic Method
KI-1		(S)-1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.57 (2H, s), 7.66-7.56 (1H, m), 7.53-7.43 (1H, m), 7.43-7.34 (2H, m), 7.14 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.40 (1H, s), 2.07-1.96 (1H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 0.82 (3H, t).	Key Intermediate 1
KI-2		2-Methyl-propane-2-(S)-sulfinic acid 1-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy) -2,4-difluoro-phenyl]-meth-(E)-ylideneamide	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.62 (1H, s), 7.64 (1H, q), 7.36-7.24 (1H, m), 1.19 (9H, s), 1.00 (9H, s), 0.21 (6H, s). MS: $[M+H]^+$ 376.	Key Intermediate 2
KI-3a		2-Methyl-propane-2-(R)-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.31-10.17 (1H, m), 7.16 (1H, d), 6.93 (1H, t), 5.62 (1H, d), 4.32 (1H, q), 1.86-1.73 (1H, m), 1.70-1.57 (1H, m), 1.10 (9H, s), 0.84 (3H, t).	Key Intermediate 3a
KI-3b		2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-amide	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.08 (1H, dd), 6.85 (1H, dd), 6.63 (1H, s), 3.90 (1H, dd), 3.61 (1H, d), 1.27-1.15 (10H, m), 0.75-0.65 (1H, m), 0.60-0.35 (3H, m). LCMS: 99.2% (320.1 MH^+)	Key Intermediate KI-3b

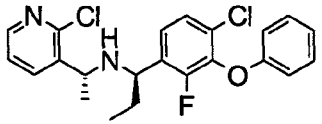
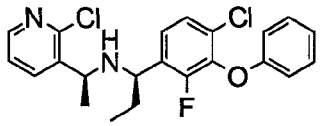
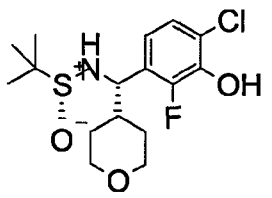
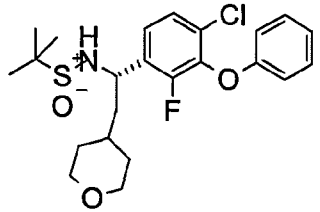
KI-3c		[(R)-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-carbamic acid tert-butyl ester	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.21 (1H, dd), 7.11-7.04 (2H, m), 5.11 (1H, br s), 4.23-4.12 (1H, m), 3.61 (1H, d), 1.38 (9H, br s), 1.20-1.11 (1H, m), 0.62-0.25 (4H, m). LCMS: 99.1% (322 MNa^+)	Key Intermediate KI-3c
KI-3d		[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.20-7.03 (3H, m), 4.93 (1H, s), 4.68 (1H, d), 1.77-1.69 (2H, m), 1.40 (9H, s), 0.88 (3H, t). MS: 310.0 ($[M+Na]^+$).	Key Intermediate KI-3d
KI-3e		[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert -butyl ester	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.06 (1H, dd), 6.72 (1H, t), 5.78 (1H, bs), 4.96-4.94 (1H, m), 4.81-4.73 (1H, m), 1.75-1.67 (2H, m), 1.41 (9H, m), 0.86 (3H, t). MS: 326.1 ($[M+Na]^+$).	Key Intermediate KI-3e
KI-3f		[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-iodo-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.25-7.14 (2H, m), 4.93 (1H, bs), 4.71-4.66 (1H, m), 1.80-1.69 (2H, m), 1.40 (9H, s), 0.89 (3H, t). MS: 436.0 ($[M+Na]^+$).	Key Intermediate KI-3f
KI-3g		3-((R)-1-tert-Butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-benzoic acid butyl ester	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.27-7.14 (2H, m), 4.95-4.92 (1H, m), 4.71-4.69 (1H, m), 4.37 (2H, t), 1.79-1.63 (4H, m), 1.55-1.40 (11H, m), 0.98-0.87 (6H, m). MS: 410.1 ($[M+Na]^+$).	Key Intermediate KI-3g

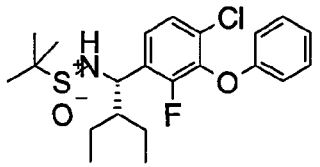
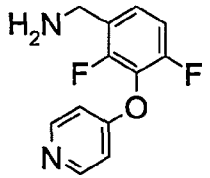
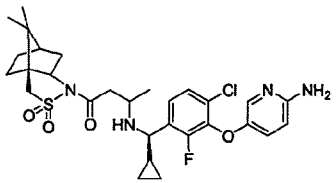
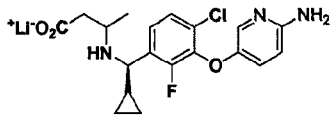
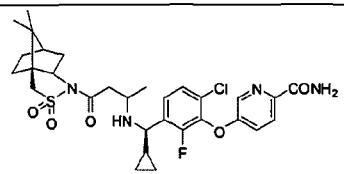
KI-3h		[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-phenyl-3-boronic acid)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.24-7.05 (2H, m), 4.95 (1H, bs), 4.66 (1H, bs), 3.64 (2H, s), 1.82-1.66 (2H, m), 1.39 (9H, bs), 0.87 (3H, t). LCMS: 354.1 (MNa^+).	Key Intermediate KI-3h
KI-4		(2,4-Difluoro-3-hydroxy-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester	1H NMR (400 MHz, CDCl3): 6.93-6.76 (2H, m), 4.89 (1H, bs), 4.34 (2H, s), 1.47 (9H, s).	Key Intermediate 4
KI-5		4-(3-Aminomethyl-2,6-difluoro-phenoxy)-phenylamine	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54-7.45 (1H, m), 7.40 (2H, d), 7.35-7.25 (1H, m), 7.20-7.11 (2H, m), 4.25 (2H, s).	Key Intermediate 5
KI-6		3-(Benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-2,4-difluoro-benzylamine	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.47-7.35 (1H, m), 7.29-7.17 (1H, m), 6.74 (1H, d), 6.59 (1H, d), 6.39 (1H, dd), 5.96 (2H, s), 4.22 (2H, s). [M-NH2]+ 263	Key Intermediate 6
KI-7		4-Fluoro-3-phenoxy-benzylamine	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.44-7.27 (3H, m), 7.27-7.19 (2H, m), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 3.76 (2H, s). [MH]+ = 201	Key Intermediate 7

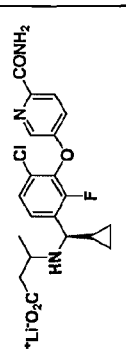
KI-8		(S)-3-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propionic acid	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.44-7.36 (2H, m), 7.36-7.26 (2H, m), 7.12-7.02 (1H, m), 6.85 (2H, d), 5.06 (1H, t), 3.06 (1H, dd), 2.97 (1H, dd), 1.19 (9H, s).	Key Intermediate 8
KI-9		(R)-3-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propionic acid	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.44 (1H, dd), 7.40-7.27 (3H, m), 7.12-7.02 (1H, m), 6.89 (2H, d), 5.07 (1H, dd), 2.93 (1H, dd), 2.83 (1H, dd), 1.23 (9H, s).	Key Intermediate 9
KI-10		4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzoic acid	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.76 (1H, t), 7.56 (1H, d), 7.36 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.92 (2H, d). [MH]- = 265	Key Intermediate 10
KI-11		(Z)-3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-but-2-enoic acid methyl ester	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.98 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.36 (2H, t), 7.25 (1H, t), 7.11 (1H, t), 6.88 (2H, d), 4.80 (1H, q), 4.48 (1H, s), 3.54 (3H, s), 1.93-1.64 (5H, m), 0.97-0.77 (3H, m).	Key Intermediate 11

KI-12		(R)-3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyric acid methyl ester	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.45-7.36 (2H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 7.06 (1H, t), 6.85 (2H, d), 4.00 (1H, dd), 3.63 (3H, s), 3.00-2.88 (1H, m), 2.53 (1H, dd), 2.29 (1H, dd), 1.91-1.75 (1H, m), 1.72-1.59 (1H, m), 1.06 (3H, d), 0.84 (3H, t). [M+H]+ 380.0	Key Intermediate 12
KI-13		(S)-3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyric acid methyl ester	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.44-7.26 (4H, m), 7.07 (1H, t), 6.85 (2H, d), 4.03 (1H, dd), 3.63 (3H, s), 2.98-2.79 (1H, m), 2.42-2.35 (2H, m), 1.93-1.77 (1H, m), 1.76-1.60 (1H, m), 1.07 (3H, d), 0.84 (3H, t). [M+H]+ 380.0	Key Intermediate 13
KI-14		3-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yloxy)-2,4-difluoro-benzylamine	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.45-7.33 (1H, m), 7.28-7.16 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.74-6.60 (2H, m), 4.55 (2H, t), 4.22 (2H, s), 3.18 (2H, t), 2.71 (3H, s). [M-NH2]+ 261	As Key Intermediate 6
KI-15		4-(3-Aminomethyl-2,6-difluoro-phenoxy)-2-methyl-phenylamine	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.31-7.20 (1H, m), 7.12-7.00 (1H, m), 6.72-6.63 (2H, m), 6.59 (1H, dd), 3.86 (2H, s), 2.14 (3H, s).	As Key Intermediate 5 using 5- fluoro-2-nitro toluene in step 1

KI-16		Amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-acetic acid	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.51-7.41 (1H, m), 7.41-7.25 (3H, m), 7.18-7.07 (1H, m), 6.96 (2H, d), 5.38 (1H, s).	Step 2 of example 46
KI-17		[1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-acetic acid ethyl ester	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.51-7.40 (1H, m), 7.40-7.29 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.57 (1H, dd), 4.35-4.23 (2H, m), 4.04-3.90 (2H, m), 2.31-2.19 (1H, m), 2.16-2.03 (1H, m), 1.30 (3H, t), 0.90 (3H, t).	As Example 42 using ethylbromoacetate
KI-18		(R)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(S)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-amide	[M+H]+ 368	As for Key Intermediate 1, step 5 but using (R)-tert-butylsulfinimide
KI-19		(S)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-amide	[M+H]+ 368	Minor isomer isolated from Key Intermediate 1, step 5
KI-20		trans-N-(4-Amino-cyclohexyl)-N-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzyl)-acetamide	1H NMR (Mixture of rotamers) (400 MHz, DMSO-d6): 7.99-7.72 (2H, m), 7.55-7.30 (3H, m), 7.22-7.02 (2H, m), 6.94-6.83 (2H, m), 4.59 (0.8H, s), 4.45 (1.2H, s), 4.30-4.16 (0.4H, m), 3.79-3.69 (0.6H, m), 2.99-2.87 (1H, m), 2.20 (1.6H, s), 1.98-1.87 (3.5H, m), 1.73 (1.2H, d), 1.63-1.31 (4.7H, m). [M+Na]+ 413.0	Atep 1 of example 273

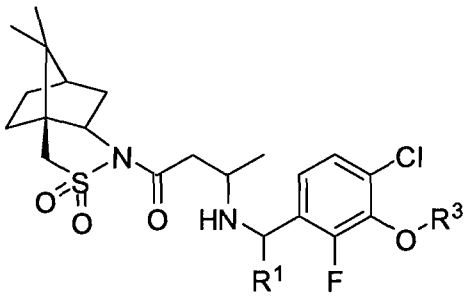
KI-21		[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy -phenyl)-propyl]-[(R)-1-(2-chloro-pyridin-3-yl)-ethyl]-amine	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.45 (1H, dd), 8.18 (1H, dd), 7.63-7.52 (2H, m), 7.52-7.29 (3H, m), 7.16-7.06 (1H, m), 6.87 (2H, d), 4.75 (1H, q), 4.32 (1H, dd), 2.36-2.23 (1H, m), 2.14-1.98 (1H, m), 1.71 (3H, d), 0.83 (3H, t). {M+H]+ 419	Prepared in a manner analogous to example 5/6 using 1-(2-Chloro-pyridin-3-yl)-ethanone and (*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine, followed by separation of diastereoisomers by column chromatography.
KI-22		[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy -phenyl)-propyl]-[(S)-1-(2-chloro-pyridin-3-yl)-ethyl]-amine	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.45 (1H, dd), 8.13 (1H, dd), 7.62-7.51 (2H, m), 7.47 (1H, dd), 7.41-7.30 (2H, m), 7.17-7.07 (1H, m), 6.89 (2H, d), 4.74 (1H, q), 4.63 (1H, dd), 2.34-2.21 (1H, m), 2.19-2.05 (1H, m), 1.75 (3H, d), 0.88 (3H, t). {M+H]+ 419	As for KI-21
KI-23		(R)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(S)-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methyl]-amide	[M+H]+ 364/366	Prepared as for Example 75 step 1, but using (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(tetrahydro-pyran-4-yl)-meth-(E)-ylideneamide (prepared from tetrahydropyranyl-4-carboxaldehyde in a manner analogous to example 61, step 2)
KI-24		(R)-N-[(S)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethyl]-2,2-dimethyl-propane-sulfinamide	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.45-7.26 (4H, m), 7.08 (1H, t), 6.84 (2H, d), 4.76 (1H, t), 3.97-3.82 (2H, m), 3.45-3.34 (2H, m), 2.01-1.88 (1H, m), 1.83-1.71 (1H, m), 1.71-1.55 (3H, m), 1.41-1.25 (2H, m), 1.18 (9H, s). [M+H]+ 454.0	Example 276

KI-25		(R)-N-[(S)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-ethyl-butyl]-2,2-dimethyl-propane-sulfinamide	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.38 (1H, dd), 7.35-7.25 (3H, m), 7.08 (1H, t), 6.82 (2H, d), 4.55 (1H, dt), 1.90-1.77 (1H, m), 1.77-1.63 (1H, m), 1.63-1.48 (1H, m), 1.44-1.29 (1H, m), 1.24-1.17 (1H, m), 1.14 (9H, d), 0.95 (3H, t), 0.85 (3H, t). [M+H]+ 426.0	As for Example 276 step 1 using 3-pentyl magnesium bromide in step 1.
KI-26		2,4-Difluoro-3-(pyridin-4-yloxy)-benzylamine	[M+H]+ 237	As for KI-6 using pyridin-4-yl boronic acid in step 1.
KI-27			LCMS: 591.4 (MH^+).	From Example 397 using General Method 1 below. Stirred for 4 days. Purified on silica (60g - 1:1 up to 2:1 EtOAc/heptanes) to give (380mg, 44% yield).
KI-28			LCMS: 394.2 (MH^+).	From KI-27 using General Method 2 below.
KI-29			LCMS: 619.5 (MH^+).	From Example 398 using General Method 1 below. Stirred for 4 days. Purified on silica (40 g - 1:1 up to 2:1 EtOAc/heptanes) to give 492 mg (55% yield).

KI-30			LCMS: 422.2 (MH^+).	From KI-29 using General Method 2 below.

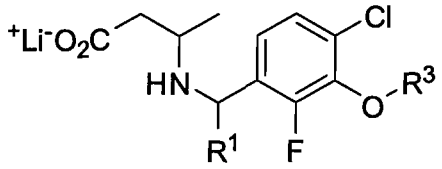
GENERAL METHODS

General Method 1 – Conversion of a compound of formula (1) wherein R^0 and R^2 are both hydrogen to a camphor sultam adduct of formula:



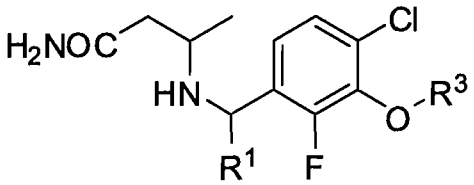
To the hydrochloride salt (0.5 mmol, 1.0 eq) of the benzylamine compound of formula (1) (R^0 and R^2 are both hydrogen) was added DCM (5 ml) and sat. $NaHCO_3$ solution (5 ml) [pH checked >7]. The organic layer was separated off and concentrated *in vacuo*. To the free amine was added THF (1 ml), lithium perchlorate (74.5 mg, 0.7 mmol, 1.4 eq) and (R)-(−)-(2-butenoyl)-2,10-camphorsultam (170 mg, 0.6 mmol, 1.2 eq). The reaction was stirred at 20°C for the specified time. EtOAc (10 ml) was added and the organic layer washed with water (10 ml) then sat. brine (10 ml). The organic layer was dried, filtered and concentrated *in vacuo*. The material was purified by column chromatography on silica (EtOAc/heptanes).

General Method 2 – Hydrolysis of a camphor sultam adduct to give a lithium carboxylate salt of the formula



The Camphor sultam adduct (0.5 mmol, 1.0 eq) prepared by General Method 1 was dissolved in THF (20 vols) and a 1M aqueous solution of LiOH (1.0 ml, 1.0 mmol, 2.0 eq) was added. The mixture was stirred overnight and then the solvent removed *in vacuo*. A THF strip was utilized to remove any residual water.

General Method 3 – Conversion of the lithium carboxylate salt prepared by General Method 2 to the corresponding amide of the formula



To the lithio salt (0.5 mmol) dissolved in DMF (10 ml) was charged sequentially NH_4Cl (133 mg, 2.5 mmol, 5 eq), triethylamine (488 µl, 3.5 mmol, 7 eq) and then HATU (285 mg, 0.75

mmol, 1.5 eq); the mixture was stirred for 5-24 hours at 20°C. Additional HATU was charged as required. EtOAc (20 ml) was added and the organic layer washed with water (10 ml), 10% LiCl (10 ml) and sat. brine (10 ml) before being dried, filtered and concentrated *in vacuo*. The material was purified by column chromatography on silica (60-100 equivalents) eluting with MeOH/NH_3 in either DCM or EtOAc. [Normal grade silica: ZEOprep 60/ 40-63 microns (Apollo Scientific); TLC grade silica: silica gel 60 H, 90% <55μm (Merck)].

The hydrochloride salts were formed by dissolving the free base in either Et_2O, EtOAc or DCM and addition of 2 eq HCl in EtOAc (2M) or Et_2O (2M). The solid was isolated by filtration and dried using a vacuum oven at 40-50°C.

General Method 4 – Reduction of an aromatic nitro substituent to an aromatic amino substituent

To a solution of a nitro compound (0.098 mmol, 1 eq) in MeOH (2.5 ml) was added Fe powder (54 mg, 0.98 mmol, 10 eq) and NH_4Cl (52 mg, 0.98 mmol, 10 eq) dissolved in water (1.8 ml). The reaction was stirred under N_2 at 60 °C for 1 h. The reaction was filtered through Celite, the pad was washed with MeOH (2 x 25 ml) and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified *via* chromatography (silica, 3 g) eluting with 0.2% 0.88 ammonia / 9.8% MeOH / 90% EtOAc. The residue was dissolved in Et_2O (3 ml) and EtOAc (1.5 ml) and to the solution was added 2.1 M HCl in EtOAc (0.5 ml). The white precipitate was filtered, washed with Et_2O (2 ml) and dried in an oven at 40 °C overnight under vacuum.

EXAMPLES

Example 1

1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-methyl-propylamine. hydrochloride

Step 1 A mixture of 2,4-difluoro-3-hydroxybenzaldehyde (1.67 g, 10.5 mmol), phenyl boronic acid (3.2 g, 26.4 mmol), copper (II) acetate (2.4 g, 13.7 mmol), pyridine (1.0 g, 10.5 mmol), pyridine-*N*-oxide (4.25 ml, 52.5 mmol) and 4Å molecular sieves (2.5 g) in DCM (50 ml) was stirred at room temperature for 48 hours. The reaction was quenched with sat. sodium hydrogen carbonate and the resulting suspension filtered through celite. The layers were separated and the aqueous fraction further extracted with DCM. The combined organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography. Eluting with 20% DCM in petrol afforded 2,4-Difluoro-3-phenoxybenzaldehyde (2.26 g) as an impure, colourless oil, which was used without further purification.

Step 2 2,4-Difluoro-3-phenoxybenzaldehyde (2.2 g) was reacted with *tert*-butyl sulfinimide and titanium (IV) ethoxide as described in the synthesis of Key Intermediate 1, step 4 to yield 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-meth-(*E*)-ylideneamide (1.79 g) as an off-white solid. MS: $[M+H]^+$ 338.

Step 3 To a cooled solution (-78 °C) of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-meth-(*E*)-ylideneamide (100 mg, 0.3 mmol) in THF (5 ml) was added dropwise *iso*-propyl lithium (0.57 ml of a 0.7 M solution in pentanes, 0.4 mmol) maintaining a temperature below -68 °C. The resulting solution was stirred at -78 °C for 1 hour, then partitioned between sat. ammonium chloride and DCM. The organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was redissolved in methanol (1.5 ml) and HCl (0.15 ml of a 4M solution in dioxane) was added. After stirring at room temperature for 1 hour, the reaction mixture was evaporated to dryness and triturated with diethyl ether to give the title compound (64 mg) as a white solid.

Example 3

1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine. hydrochloride

Ethyl magnesium bromide (0.23 ml of a 3 M solution in diethyl ether, 0.69 mmol) was added to a solution of dimethyl zinc (0.76 ml of a 1 M solution in heptanes, 0.76 mmol) in THF (1 ml). The mixture was stirred at room temperature for 15 mins, then transferred *via* cannula to a cooled solution (-78 °C) of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-meth-(*E*)-ylideneamide (prepared as described in Example 1) (150 mg, 0.44 mmol) in THF (5 ml). The resulting solution was stirred at -78 °C for 1 hour, ethyl magnesium bromide (0.23 ml of a 3 M solution in diethyl ether, 0.67 ml) was added and the reaction stirred 1 hour further at -78 °C. The reaction was quenched with sat. ammonium chloride, allowed to warm to room temperature and extracted with DCM. The organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was redissolved in methanol (2 ml) and HCl (2 ml of a 4M solution in dioxane) was added. After stirring at room temperature for 1 hour, the reaction mixture was evaporated to dryness and triturated with diethyl ether to give 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine hydrochloride (110 mg) as a white solid.

Examples 5 and 6

Trans-N-[1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-cyclohexane-1,4-diamine and cis-N-[1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-cyclohexane-1,4-diamine dihydrochloride

Step 1 Triethylamine (0.04 ml, 0.29 mmol) was added to a mixture of 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine hydrochloride (80 mg, 0.27 mmol) and (4-oxo-cyclohexyl)-

carbamic acid *tert*-butyl ester (57 mg, 0.27 mmol) in DCE (4 ml), followed by glacial acetic acid (0.03 ml, 0.53 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (113 mg, 0.53 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then poured into 1 M sodium hydroxide and extracted into DCM. The residue was purified preparative hplc to afford the *trans*-substituted {4-[1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-cyclohexyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (43 mg) as a white solid. MS: $[M+H]^+$ 461. Further elution yielded the *cis*-substituted {4-[1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-cyclohexyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (51 mg) as a colourless gel. MS: $[M+H]^+$ 461.

Step 2 Trans {4-[1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-cyclohexyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (51 mg, 0.09 mmol) was dissolved in a 4M solution of HCl in ethyl acetate (3 ml) and stirred for 3 hours. The resulting suspension was filtered and the solid washed with ethyl acetate and dried to give the title compound (33 mg) as a white solid. The cis derivative was deprotected and isolated in an analogous manner.

Example 7

(4-Aminomethyl-pyrimidin-2-yl)-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-amine hydrochloride

Step 1 A mixture of 2-chloro-pyrimidine-4-carbonitrile (prepared analogously to WO2010/025553 page 55 step 7, 110mg, 0.79mmol), (*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine (prepared in an analogous fashion to Key Intermediate 1) (249 mg, 0.79 mmol), potassium carbonate (450mg, 3.3mmol) and dimethylformamide (3ml) was heated to 100 °C overnight. The reaction mixture was allowed to cool, ethyl acetate was added and the mixture was washed with water, 10% aqueous lithium chloride and saturated brine. The organic layer was dried (magnesium sulphate) and concentrated, purified by column chromatography, eluting with 5-30% ethyl acetate in petrol to furnish 2-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-pyrimidine-4-carbonitrile (132mg) as an oil. MS: $[M+H]^+$ 383/385

Step 2 A mixture of 2-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-pyrimidine-4-carbonitrile (132mg, 0.35 mmol) and Raney Nickel (catalytic amount) in ethyl acetate (4ml) and ammonia in methanol (7N, 4ml) was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere overnight. The mixture was then filtered through GF-A paper under suction and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC and salted using 2N hydrochloric acid in ethyl acetate to furnish (4-aminomethyl-pyrimidin-2-yl)-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-amine hydrochloride as a white solid.

Example 8

(5-Aminomethyl-pyrimidin-2-yl)-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-amine hydrochloride

Step 1 (5-Bromo-pyrimidin-2-yl)-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-amine was prepared analogously to Example 7 Step 1 using 5-bromo-2-chloropyrimidine. MS: $[M+H]^+$ 436/438

Step 2 2-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-pyrimidine-5-carbonitrile was prepared using the route analogous to that described in US2009/0062541. MS: $[M+H]^+$ 383/385

Step 3 2-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-pyrimidine-5-carbonitrile was reduced using the procedure in Example 7 Step 2 to furnish (5-aminomethyl-pyrimidin-2-yl)-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-amine hydrochloride as a white solid

Example 9

(S)-N-(2-Amino-ethyl)-2-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propionamide dihydrochloride

Step 1 (*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine (prepared in an analogous fashion to Key Intermediate 1) (50 mg, 0.16 mmol) was alkylated using (R)-2-trifluoromethane-sulfonyloxy-propionic acid methyl ester (0.95 ml, 0.95mmol) in an analogous fashion to US2006/0105964 Example 1 Step 1 furnishing (S)-2-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propionic acid methyl ester as an oil (77mg). MS: $[M+H]^+$ 366/368

Step 2 (S)-N-(2-Amino-ethyl)-2-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propionamide dihydrochloride was prepared by hydrolysis, amide bond formation (using (2-amino-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester) and deprotection according to methods in Example 131 Step 2 and Example 223.

Example 13

C-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-C-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-methylamine. dihydrochloride

To a solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-meth-(*E*)-ylideneamide (prepared as described in Example 1) (200 mg, 0.59 mmol), bis(acetonitrile)(1,5-cyclooctadiene)rhodium(I)tetrafluoroborate (22 mg, 0.06 mmol) and (*N*-Boc)-1,2,3,6-tetrahydropyridine-4-boronic acid pinacol ester (180 mg, 0.59 mmol) in dioxane (2.5 ml) were added triethylamine (0.17 ml, 1.18 mmol) and water (2.5 ml). The resulting

mixture was stirred overnight at room temperature and partitioned between water and DCM. The aqueous fraction was further extracted with DCM and the combined organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated and purified by column chromatography, eluting with 30-40% ethyl acetate in petrol. The residue (90 mg) was dissolved in methanol (3ml) and HCL (1 ml of a 4M solution in dioxane) was added. After stirring for 1 hour at room temperature, the solution was concentrated and the residue triturated with diethyl ether to yield the title compound as an off-white solid.

Example 14

C-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-C-piperidin-4-yl-methylamine. dihydrochloride

A suspension of *C*-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-C-(1,2,3,6-tetrahydro-pyridin-4-yl)-methylamine (30 mg, 0.1 mmol) and Pd/C (30 mg) in methanol (2 ml) was stirred under a hydrogen atmosphere for 2 hours, then filtered through celite. The filtrate was concentrated and the residue triturated with a small volume of methanol to afford the title compound as a white solid.

Examples 15A and 15B

1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-nitro-ethylamine (Compound 15A) and
1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-ethane-1,2-diamine (Compound 15B)

Step 1 Tetrabutyl ammonium fluoride (1.2 ml of a 1M solution in THF, 1.2 mmol) was added to a solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-meth-(*E*)-ylideneamide (prepared as described in Example 1) (400 mg, 1.2 mmol), in nitromethane (3 ml). The reaction was stirred for 40 mins at room temperature, then filtered through a short pad of silica, eluting with ethyl acetate. The solvent was evaporated and the residue purified by column chromatography, eluting with 30-40% ethyl acetate in petrol to yield 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-nitro-ethylamine (Compound 15A) (240 mg) as an off-white solid. MS: $[M+H]^+$ 399. Further elution afforded the other diastereomer (80 mg) as an off-white foam. MS: $[M+H]^+$ 399. The first diastereomer (76 mg, 0.19 mmol) was dissolved in methanol (3 ml) and HCl (2 ml of a 4M solution in dioxane) was added. After stirring for 1 hour, the solution was concentrated and the residue triturated with diethyl ether to give the product (53 mg) as a white solid.

Step 2 1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-nitro-ethylamine (43 mg, 0.16 mmol) was dissolved in methanol (2 ml). Pd/C (40 mg) and HCl (1 ml of a 4 M solution in dioxane, 4 mmol) were added and the resulting suspension was stirred under a hydrogen atmosphere overnight. The mixture was filtered through celite and the filtrate was concentrated and

triturated with diethyl ether to yield the product, 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-ethane-1,2-diamine (Compound 15B), (35 mg) as a white solid.

Example 16

[1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-methyl-butyl]-methyl-amine. hydrochloride

Step 1 A solution of 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-methyl-butylamine (prepared analogously to Example 1) (70 mg, 0.24 mmol) and ethyl chloroformate (0.03 ml, 0.26 mmol) in DCM (4 ml) was cooled to -30 °C, before triethylamine (0.04 ml, 0.26 mmol) was added dropwise. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour before being quenched with 1M HCl. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organics were washed with sat. sodium hydrogen carbonate, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The product, [1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-methyl-butyl]-carbamic acid ethyl ester, was used in the next step without further purification.

Step 2 Lithium aluminium hydride (0.5 ml of a 2M solution in THF) was added to a solution of [1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-methyl-butyl]-carbamic acid ethyl ester (0.24 mmol, assumed) in THF (5 ml) at 0 °C. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. The reaction was cooled back to 0 °C and diethyl ether (5 ml) was added, followed by water (20 ml), 15% sodium hydroxide (36 ml) and water (40 ml). The resulting suspension was filtered and washed with hot ethyl acetate. The filtrate was concentrated and the residue purified by preparative hplc to generate the title compound (12 mg) as a solid.

Example 19

1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-N*2*-isopropyl-ethane-1,2-diamine. dihydrochloride

Step 1 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-nitro-ethyl]-amide (prepared as described in Example 15) (827 mg, 2.07 mmol) was dissolved in methanol (5 ml). HCl (5 ml of a 4M solution in dioxane) was added and the resulting solution stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was concentrated and triturated with diethyl ether and the solid redissolved in THF (10 ml). Di-*tert*-butyl dicarbonate (327 mg, 3.11 mmol) was added, followed by 1M sodium hydrogen carbonate (6.2 ml, 6.2 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours. The mixture was extracted with DCM and the organic fractions dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography. Elution with 0-10% ethyl acetate in petrol afforded [1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-nitro-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (500 mg) as a white solid. MS: $[M+Na]^+$ 417.

Step 2 [1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-nitro-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (500 mg, 1.26 mmol) was dissolved in methanol (5 ml) and THF (5 ml). Pd/C was added and the suspension shaken overnight under a hydrogen atmosphere before being filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give [1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-amino-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (390 mg) as a grey powder which was used without further purification.

Step 3 [1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-amino-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (80 mg, 0.22 ml) was reductively aminated with acetone in a manner analogous to that described in Example 5/6, step 1. The product was dissolved in methanol (2 ml) and HCl (2 ml of a 4M solution in dioxane) and stirred for 1 hour at room temperature, before being concentrated and triturated with diethyl ether to afford the title compound (20 mg) as a white solid.

Example 20

3-Amino-3-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-N-pyridin-4-yl-propionamide. dihydrochloride

Step 1 Anhydrous methyl acetate (0.07 ml) was added to a cooled solution of sodium hexadimethylsilazide (0.9 ml of a 1M solution in THF, 0.9 mmol) in diethyl ether (5 ml) at -78 °C under an inert atmosphere. The resulting solution was stirred 1 hour further at this temperature and a solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-meth-(*E*)-ylideneamide (prepared as described in Example 1) (200 mg, 0.59 mmol) in diethyl ether (5 ml) was added. The reaction was stirred for 4 hours at -78 °C, quenched with sat. ammonium chloride and allowed to warm to room temperature. The layers were separated and the organic fraction concentrated. The residue was taken up in 1M lithium hydroxide (2 ml), THF (1 ml) and methanol (1 ml) then stirred at room temperature overnight. 10% HCl was added until a suspension appeared and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic fractions were washed with 5% HCl and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to yield 3-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propionic acid (200 mg) as a colourless powder which was used without further purification. MS: $[M+H]^+$ 398.

Step 2 A solution of 3-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propionic acid (100 mg, 0.25 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (58 mg, 0.3 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (40 mg, 0.3 mmol) and 4-aminopyridine (47 mg, 0.5 mmol) in DMF (3 ml) was stirred at room temperature for 48 hours. The DMF was evaporated and the residue partitioned between

water and ethyl acetate. The organic fractions were washed with sat. sodium hydrogen carbonate, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was subjected to column chromatography. Elution with 5% methanol in DCM afforded 3-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-N-pyridin-4-yl-propionamide (32 mg) as an impure solid, which was used without further purification. MS: $[M+H]^+$ 474.

Step 3 Crude 3-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-N-pyridin-4-yl-propionamide (32 mg, 0.07 mmol) was dissolved in methanol (2 ml) and HCl (2 ml of a 4M solution in dioxane) was added. The mixture was stirred for 30 min, concentrated *in vacuo* and triturated with diethyl ether to afford the title compound (27 mg) as a white solid.

Example 28

(R)-{3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyrylamino}-acetic acid methyl ester. hydrochloride

Step 1 A solution of 3-[(*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyric acid methyl ester (Example 131 Step 1) (743 mg, 1.96 mmol) and lithium hydroxide (2.74 ml of a 1M aqueous solution, 2.74 mmol) in methanol (10 ml) was stirred at room temperature overnight, then concentrated.

Step 2 A 100 mg portion of the residue was taken up in DMF (2 ml) and diisopropylethylamine (0.26 ml, 1.5 mmol) and glycine methyl ester hydrochloride (135 mg, 1.07 mmol) were added followed by 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (122 mg, 0.32 mmol). The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature before 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (122 mg, 0.32 mmol) was added and the reaction stirred 1 hour further. The mixture was concentrated, then partitioned between water and chloroform. The organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was subjected to preparative hplc and subsequent HCl salt formation to yield the (*R,R*) isomer (12 mg) as a white solid. Further elution and subsequent HCl salt formation yielded the (*R,S*) isomer (19 mg) also as a white solid.

Example 39

Allyl-[1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-amine. hydrochloride

Step 1 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine hydrochloride (prepared as described in Example 3, step 1) (400 mg, 1.33 mmol) was dissolved in chloroform and cooled to 0 °C before triethylamine (0.41 ml, 2.93 mmol) and di-*tert*-butyl dicarbonate (349 mg, 1.6 mmol) were added. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. Water was added and the layers separated. The aqueous portion was further extracted with DCM and the combined organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to afford and *N*-Boc-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine as an impure solid, which was used without further purification. MS: $[M+Na]^+$ 386.

Step 2 Allyl bromide (0.01 ml, 0.14 mmol) was added to a suspension of sodium hydride (5.6 mg of a 60% suspension in mineral oils, 0.14 mmol) and *N*-Boc-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine (50 mg, 0.14 mmol) in THF (3 ml) at 0 °C. The reaction was stirred for 1 hour at 0 °C, 1 hour at room temperature and overnight at 60 °C. Allyl bromide (0.01 ml, 0.14 mmol) and sodium hydride (5.6 mg of a 60% suspension in mineral oils, 0.14 mmol) were added and the reaction mixture heated for a further 1 hour at 70 °C. The mixture was cooled and partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic fractions were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude residue was taken up in HCl (4 ml of a 4M solution in ethyl acetate), stirred for 2 hours at room temperature, concentrated and triturated with diethyl ether to afford the title compound (14 mg) as a solid.

Example 42

[1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-(2-methoxy-ethyl)-amine. hydrochloride

1-Bromo-2-methoxyethane (36 mg, 0.26 mmol) was added to a suspension of 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine hydrochloride (prepared as described in Example 3) (80 mg, 0.26 mmol) and potassium carbonate (84 mg, 0.52 mmol) in THF (2 ml). The reaction mixture was heated to 60 °C for 1 hour. DMSO (1 ml) was added and the reaction was heated for a further 6 hours at 80 °C. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate and the organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by preparative hplc to yield the title compound (20 mg) as a white solid.

Example 45

2-[1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-ethanol. hydrochloride

Step 1 Ethyl bromoacetate (0.033 ml, 0.26 mmol) and potassium iodide (3 mg, cat.) were added to a suspension of 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine hydrochloride

(prepared as described in Example 3) (80 mg, 0.26 mmol) and di-*iso*-propylethylamine (0.1 ml, 0.52 mmol) in THF (2 ml). The reaction was stirred for 3 hours at room temperature then at 60 °C for 2 hours. The reaction mixture was partitioned between sat. sodium hydrogen carbonate and ethyl acetate and the organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by preparative hplc to give [1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-acetic acid ethyl ester (30 mg) as a solid. MS: $[M+Na]^+$ 372.

Step 2 Lithium aluminium hydride (0.04 ml of a 2M solution in THF, 0.08 mmol) was added to a solution of [1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-acetic acid ethyl ester (30 mg, 0.08 mmol) in THF (1 ml) at 0 °C. The reaction was stirred for 1 hour at 0 °C, lithium aluminium hydride (0.04 ml of a 2M solution in THF, 0.08 mmol) was added and the mixture allowed to warm to room temperature and stirred 1 hour further. The reaction mixture was partitioned between 1M sodium hydroxide and ethyl acetate. The organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated and the residue purified by preparative hplc to afford the title compound (9 mg) as an off-white solid.

Example 46

2-Amino-2-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-ethanol. hydrochloride

Step 1 2,4-difluoro-3-phenoxybenzaldehyde (2 g, 3.54 mmol) (prepared as described in Example 1, Step1) was dissolved in THF (30 ml) and cooled to -40 °C. Lithium hexamethyldisilazide (10.25 ml of a 1M solution in THF, 10.25 mmol) was added dropwise. The resulting solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 hours before acetone cyanohydrin (1.56 ml, 17.1 mmol) was added. After stirring at room temperature overnight, the mixture was partitioned between water and ethyl acetate. The combined organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography. Elution with 20-35% ethyl acetate in petrol gave amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-acetonitrile (940 mg) as an orange gum. MS: $[M+H-NH_3]^+$ 244.

Step 2 Amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-acetonitrile (233 mg, 0.90 mmol) was heated to reflux in 6N HCl for 3 hours. The solvent was evaporated and the residue azeotroped with toluene, then triturated with diethyl ether to give amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-acetic acid (262 mg) as an off-white solid. MS: $[M+H]^+$ 280.

Step 3 To a solution of amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-acetic acid (262 mg, 0.83 mmol) in methanol (8 ml), cooled to 0 °C was added thionyl chloride (0.18 ml, 2.5 mmol). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The

solvent was evaporated and the residue triturated with diethyl ether to afford amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-acetic acid methyl ester (211 mg) as an off-white solid. MS: $[M+Na]^+$ 316.

Step 4 To a solution of amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-acetic acid methyl ester (100 mg, 0.34 mmol) in methanol (5 ml) cooled to 0 °C was added sodium borohydride (130 mg, 3.4 mmol). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours before being quenched with 1M sodium hydroxide and extracted into DCM. The combined organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated and the residue subjected to column chromatography. Elution with 6% 2M NH_3 in methanol in DCM yielded the title compound (23 mg) as a white solid.

Example 50

C-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-C-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-methylamine. dihydrobromide

Step 1 Benzoyl chloride (550 mg, 3.2 mmol) and sodium hydrogen carbonate (450 mg, 5.4 mmol) were added to a solution of amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-acetonitrile (prepared as described in Example 46, step 1) (700 mg, 2.7 mmol) in acetone/water (1:1, 10 ml). The resulting solution was stirred for 4 hours at room temperature, then partitioned between water and ethyl acetate. The organic fractions were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography, eluting with 10 – 30% ethyl acetate in petrol to afford *N*-benzoyl-amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-acetonitrile (971 mg) as a white solid. MS: $[M+Na]^+$ 417.

Step 2 Hydrogen chloride gas was bubbled through a solution of *N*-benzoyl-amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-acetonitrile (500 mg, 1.27 mmol) in ethanol/diethyl ether (1:1, 10 ml) at 0 °C. The solution was stirred for 1 hour at 0 °C, followed by 2 hours at room temperature, then stored at 4 °C for 72 hours. The solution was concentrated and triturated with diethyl ether.

The white solid was dissolved in anhydrous ethanol (5 ml) and ethylenediamine (2 ml) was added. The reaction was stirred for 3 hours at room temperature, then 1 hour at reflux, before being neutralized with sat. sodium hydrogen carbonate and extracted into DCM. Organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated and purified by column chromatography. Elution with 10% methanol in DCM generated [(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-methyl]-carbamic acid benzyl ester (60 mg as a white solid. MS: $[M+H_3O]^+$ 456.

Step 3 To a solution of [(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-methyl]-carbamic acid benzyl ester (50 mg, 0.11 mmol) in acetic acid (1 ml) at 0 °C was added HBr (2 ml of a 32% solution in AcOH) and the resulting mixture was stirred overnight. The suspension was filtered and the solid washed with copious volumes of diethyl ether, then dried to give the title compound (37 mg) as a yellow solid.

Example 53

1-[1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propan-2-ol. hydrochloride

A mixture of 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine (prepared as described in Example 3) (50 mg, 0.19 mmol) and 1-bromo-2-propanol (26 mg, 0.19 mmol) was heated under microwave irradiation at 120 °C for 8x15 min. The material was purified by preparative hplc to give the title compound (15 mg) as a 5:1 mixture of diastereomers.

Example 54

(S)-2-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propionamide hydrochloride

Step 1 (S)-2-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-N-(2,4-dimethoxy-benzyl)-propionamide was prepared from the acid (Example 9 Step 2) according to the method described in Example 223 using 2-4-dimethoxybenzylamine. MS: $[M+H]^+$ 501

Step 2 A mixture of (S)-2-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-N-(2,4-dimethoxy-benzyl)-propionamide (100mg, 0.2 mmol), trifluoroacetic acid (1ml), anisole (0.05ml) and DCM (1ml) was stirred at 70 °C overnight. The mixture was allowed to cool, extra DCM was added and the organic liquors were washed with saturated sodium bicarbonate solution and were concentrated. The residue was purified by column chromatography and was salted using 2N hydrochloric acid in ethyl acetate and dried in a vacuum oven. (S)-2-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propionamide hydrochloride (16mg) was produced.

Example 55

4-[1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-tetrahydro-furan-3-ol. hydrochloride

A mixture of 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine prepared as described in Example 3 (50 mg, 0.19 mmol) and 3,4-epoxytetrahydrofuran(16 mg, 0.19 mmol) was heated under microwave irradiation at 140 °C for a total of 6 hours with further and 3,4-epoxytetrahydrofuran(16 mg, 0.19 mmol) added ever hour. The material was purified by preparative hplc to give the title compound (24 mg) as a 2:3 mixture of diastereomers. ^1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.50-7.39 (1H, m), 7.39-7.24 (3H, m), 7.16-7.06 (1H, m), 6.95

(2H, d), 4.57-4.18 (2H, m), 4.13-3.96 (2H, m), 3.94-3.62 (1H, m), 3.62-3.53 (1H, m), 2.04 (2H, d), 0.95-0.83 (3H, m).

Example 56

3-[1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propan-1-ol. hydrochloride

[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-propyl]-[1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-amine (prepared in an analogous fashion to Example 5/6 using 3-(*tert*-butyldimethylsiloxy)-propanal in step 1) (126 mg, 0.29 mmol) was dissolved in THF (3 ml) and tetrabutyl ammonium fluoride (0.58 ml of a 1M solution in THF, 0.58 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature, concentrated and purified by preparative hplc to give the title compound (55 mg) as a solid.

Examples 59 and 60

C-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-C-pyridin-3-yl-methylamine. dihydrochloride (Example 59A); C-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-C-piperidin-3-yl-methylamine. dihydrochloride (anti-diastereomer) (Example 59B) and C-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-C-piperidin-3-yl-methylamine.dihydrochloride (Syn-diastereomer) (Example 60)

Step 1 3-Bromopyridine (590 mg, 3.7 mmol) in diethyl ether (5 ml) was added dropwise to a solution of n-butyl lithium (1.5 ml of a 2.5M solution in hexanes) in diethyl ether (15 ml) at -78 °C under an inert atmosphere. After stirring at this temperature for 30 mins, a cooled solution (-78 °C) of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-meth-(*E*)-ylideneamide (Prepared as described in Example 1) (500 mg, 1.5 mmol) in THF (8 ml) was added. The reaction was stirred at this temperature for a further 1.5 hours, then quenched with sat. ammonium chloride (3 ml) and allowed to warm to room temperature, before being partitioned between water and DCM. The organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated and the residue was purified by column chromatography, eluting with 70% ethyl acetate in petrol. The resulting white foam was redissolved in methanol (6 ml) and HCl (3 ml of a 4M solution in dioxanes, 12 mmol) was added and the reaction mixture stirred for 1 hour at room temperature. The resulting suspension was filtered and the solid washed with diethyl ether and dried to afford C-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-C-pyridin-3-yl-methylamine. dihydrochloride (Example 59A) (374 mg) as an off-white solid. MS: $[M+H]^+$ 313.

Step 2 A suspension of platinum dioxide (60 mg, 0.052 mmol) and *C*-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-*C*-pyridin-3-yl-methylamine hydrochloride (200 mg, 0.52 mmol) in methanol/ethanol/i-propanol/DMF (1:1:1:1, 10 ml) was flushed with N_2 before being stirred under a hydrogen atmosphere for 6 hours. The mixture was filtered and the filtrate

evaporated to dryness. The residue was purified by preparative hplc to afford -(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-C-piperidin-3-yl-methylamine. dihydrochloride (anti-diastereomer) (Example 59B) (7 mg) as a white solid. Further elution yielded C-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-C-piperidin-3-yl-methylamine. dihydrochloride (Syn-diastereomer) (Example 60) (24 mg) also as a white solid.

Examples 61 and 62

C-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-C-(tetrahydrofuran-3-yl)-methylamine. hydrochloride (anti-diastereomer) and C-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-C-(tetrahydro-furan-3-yl)-methylamine. hydrochloride (Syn-diastereomer)

Step 1 A solution of 1,6-difluorophenol (10.12 g, 78 mmol), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (9.3 g, 62 mmol) and imidazole (6 g, 88 mmol) in DMF (50 ml) was stirred overnight under an inert atmosphere. The reaction mixture was partitioned between water and petrol and the combined organic fractions were washed with water, 10% potassium carbonate and brine, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography. Elution with petrol afforded 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-difluoro-benzene (13.74 g as a colourless oil). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 7.19-7.04 (2H, m), 7.04-6.92 (1H, m), 0.98 (9H, s), 0.17 (6H, s).

Step 2 A solution of tetrahydrofuran-3-carboxaldehyde (2.45 g, 24.5 mmol), *tert*-butylsulfinamide (3.11 g (25.7 mmol) and titanium tetraethoxide (11.2 g, 50 mmol) in DCM (20 ml) was stirred overnight before brine (20 ml) was added. The suspension was filtered through celite and the filtrate extracted with DCM. The combined organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated and the residue purified by column chromatography. Elution with 30% ethyl acetate in petrol generated 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(tetrahydro-furan-3-yl)-meth-(*E*)-ylideneamide (2.8 g) as a pale yellow oil.

Step 3 *sec*-butyl lithium (3.15 ml of a 1.3M solution in cyclohexane, 4.1 mmol) was added dropwise to a solution of 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-difluorobenzene (1.0 g, 4.1 mmol) in THF (10 ml) at -78 °C under an inert atmosphere. After 30 mins at this temperature, a solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(tetrahydro-furan-3-yl)-meth-(*E*)-ylideneamide (693 mg, 3.4 mmol) in THF (5 ml). The reaction was stirred for 1 hour at -78 °C, before being quenched with sat. ammonium chloride (10 ml) and allowed to warm to room temperature. The layers were separated and the aqueous portion was further extracted with DCM. The organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by column chromatography, eluting with 60% ethyl acetate in petrol gave 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-

2,4-difluoro-phenyl]-(tetrahydro-furan-3-yl)-methyl]-amide (715 mg) as a white foam. MS: $[M+H]^+$ 448.

Step 4 To a solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4-difluoro-phenyl]-(tetrahydro-furan-3-yl)-methyl]-amide (715 mg, 1.6 mmol) in acetonitrile (4.75 ml) and water (0.25 ml) was added 1,8-diazabicycloundec-7-ene (0.24 ml, 1.6 mmol) and the resulting solution was stirred for 1 hour. The reaction was partitioned between sat. ammonium chloride and DCM. The organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated and the residue purified by column chromatography. Elution with ethyl acetate gave 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(2,4-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-(tetrahydro-furan-3-yl)-methyl]-amide (400 mg) as a white foam. MS: $[M+H]^+$ 334.

Step 5 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(2,4-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-(tetrahydro-furan-3-yl)-methyl]-amide (385 mg, 1.15 mmol) was coupled with phenyl boronic acid (352 mg, 2.9 mmol) using the method described in Key Intermediate 1, step 1. The residue was dissolved in methanol (3 ml) and HCl (3 ml of a 4M solution in dioxane) was added. After 1 hour, the solution was evaporated to dryness and the residue purified by preparative hplc to afford the *anti* diastereomer (Example 61) (30 mg) as a white foam. Further elution yielded the *syn* diastereomer (Example 62) (30 mg) as a white foam.

Example 72

1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethylamine (Example 72A) and 1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-piperidin-4-yl-ethylamine. dihydrochloride (Example 72B)

Step 1 A solution of 4-methylpyridine (280 mg, 2.9 mmol) in THF (4 ml) was cooled to 0 °C and lithium hexadimethylsilazide (2.9 ml of a 1M solution in THF, 2.9 mmol) was added under an inert atmosphere. The resulting solution was stirred 30 mins. further at this temperature and a solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-meth-(*E*)-ylideneamide (prepared as described in Example 1) (500 mg, 0.1.48 mmol) in THF (6 ml) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour before being quenched with sat. ammonium chloride. The layers were separated and the aqueous portion further extracted with DCM. The organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography, eluting with 50-100% ethyl acetate in petrol afforded the product (342 mg) as a yellow gum. This was redissolved in methanol (3 ml) and HCl (3 ml of a 4M solution in dioxane) was added. After 1 hour the solvent was evaporated and the residue triturated with diethyl ether to give 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethylamine (Example 72A) as a pale yellow solid. MS: $[M+H-NH_3]^+$ 310.

Step 2 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethylamine (259 mg, 0.8 mmol) was reduced as described in Example 59, step 2 to generate difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-piperidin-4-yl-ethylamine. dihydrochloride (Example 72B) (121 mg) as a white solid.

Example 73

5-[Amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-2-one

Step 1 THF (10 ml) and di-*iso*-butyl aluminium hydride (0.04 ml of a 1M solution in toluene, 0.04 mmol) were added to a mixture of magnesium (690 mg, 28.3 mmol) and lithium chloride (190 mg, 4.5 mmol) under an argon atmosphere. The resulting mixture was cooled to 0 °C and 5-bromo-2-chloropyridine (690 mg, 3.6 mmol) was added in one portion. After 30 mins, a solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-meth-(*E*)-ylideneamide (prepared as described in Example 1) (1.205 g, 3.6 mmol) in THF (6 ml) was added and the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 1.5 hours. The mixture was cooled to 0 °C and quenched with sat. ammonium chloride, then extracted into DCM. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by column chromatography. Elution with 25-50% ethyl acetate in petrol yielded 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(6-chloro-pyridin-3-yl)-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-methyl]-amide (170 mg) as a colourless oil.

Step 2 A solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(6-chloro-pyridin-3-yl)-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-methyl]-amide (170 mg, 0.38 mmol) in 6N HCl (5 ml) was heated to reflux overnight, before being concentrated. The residue was purified by preparative hplc to afford 5-[amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-2-one (42 mg) as a white solid. MS: $[M+H]^+$ 329.

Step 3 A solution of 5-[amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-methyl]-1H-pyridin-2-one (30 mg, 0.09 mmol) in acetic acid (2 ml) was stirred for 16 hours under a 50 psi atmosphere of hydrogen. The resulting suspension was filtered and the filtrate concentrated, azeotroping with methanol. The residue was purified by preparative hplc to afford the *syn* diastereoisomer (10 mg) of the title compound as a colourless gum. Further elution yielded the *anti* diastereomer (16 mg) as a colourless gum.

Examples 75 and 76

2-{[(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-piperidin-4-yl-methyl]-amino}-propan-1-ol. dihydrochloride (diastereoisomer 1) (Example 75)

2-{[(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-piperidin-4-yl-methyl]-amino}-propan-1-ol. dihydrochloride (diastereoisomer 2) (Example 76)

Step 1 *sec*-butyl lithium (42.2 ml of a 1.3M solution in cyclohexane, 54.9 mmol) was added dropwise to a solution of 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-difluorobenzene (prepared as described in Example 61, step 1) (9.05 g, 37.2 mmol) in THF (100 ml) at -70 °C under an inert atmosphere. After 30 mins at this temperature, a solution of 4-{[(*E*)-2-methyl-propane-2-sulfinylimino]-methyl}-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (prepared analogously to Example 61, step 2) (11.25 g, 35.4 mmol) in THF (50 ml) was added dropwise, maintaining a temperature below -60 °C. The reaction was stirred for 1 hour further at this temperature, before tetrabutyl ammonium fluoride (39 ml of a 1M solution in THF, 39 mmol) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour, then partitioned between diethyl ether and brine. The organic fractions were washed extensively with water, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The aqueous fraction was further extracted with ethyl acetate and the organic fractions dried, filtered and concentrated. The two residues were combined to give 4-[(2,4-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-methyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (15 g) as a white foam, which was used without further purification.

Step 2 4-[(2,4-Difluoro-3-hydroxy-phenyl)-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-methyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.5 g, 3.35 mmol) was coupled with phenyl boronic acid (610 mg, 5.03 mmol) using the method described in Key Intermediate 1, step 1. The residue (1.7 g) was dissolved in diethyl ether (10 ml) and cooled to 0 °C. HCl (0.84 ml of a 4M solution in dioxane, 3.35 mmol) was added. The reaction was stirred at 0 °C for 1 hour, then at room temperature for 48 hours. The resulting suspension was filtered and the filtrate concentrated and the residue purified by column chromatography. Elution with 0-15% methanol in DCM afforded 4-[amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-methyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (780 mg) as a pale brown gum. MS: $[M+Na]^+$ 441.

Step 3 4-[Amino-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-methyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester was treated with hydroxyacetone and then with HCl as described in Example 5/6. The product was purified by column chromatography, eluting with 10% methanol in DCM to afford one diastereomer (20 mg) (Example 75) as an off-white solid. Further elution yielded the other diastereomer (20 mg) (Example 76) also as an off-white solid.

Examples 79 and 80

(S)-3-[(S)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyramide. hydrochloride (Example 79) and (R)-3-[(S)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyramide. hydrochloride (Example 80)

(*S*)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine (prepared in analogous manner to Key Intermediate 1, but using 6-chloro-2-fluoro-3-methyl phenol as starting material) (80 mg, 0.25 mmol) was reductively aminated with acetoacetamide using the method described in Example 5/6, step 1. The diastereomers were separated by column chromatography. Elution with 0-50% methanol in DCM afforded the (*R,S*) product (50 mg) as a white solid. Further elution yielded the (*S,S*) isomer (7 mg), also as a white solid.

Example 87

2-[(R)-1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethylamino]-ethanol (Example 87A) and 2-[(R)-1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-piperidin-4-yl-ethylamino]-ethanol (Example 87B)

Step 1 To a suspension of (*S*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethylamine (150 mg, 0.38 mmol) (prepared as described in Example 72, but using (*R*)-tert-butyl sulfinimide) in DCE (3 ml) was added triethylamine (0.1 ml, 7.6 mmol), 2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-ethanal (0.07 ml, 0.38 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (112 mg, 5.3 mmol) and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was partitioned between 1M sodium hydroxide and DCM. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude residue was redissolved in THF (2 ml) and tetrabutyl ammonium fluoride (0.38 ml of a 1M solution in THF, 0.38 ml) was added. After stirring for 1.5 hours, the reaction mixture was partitioned between sat. ammonium chloride and DCM. The organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated and the residue purified by column chromatography. Elution with 5-10% methanol in DCM gave 2-[(*S*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethylamino]-ethanol (Example 87A) (140 mg) as a yellow oil. MS: $[M+H]^+$ 371.

Step 2 2-[(*S*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethylamino]-ethanol (240 mg, 0.65 mmol) was reduced as described in Example 59, step 2 but using methanol as the solvent to generate Example 87B) (20 mg) as a white solid.

Example 88

(S)-3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyramide. hydrochloride

Step 1 6-Chloro-2-fluoro-3-methylphenol (35 g, 0.218 mol), cesium fluoride (100 g, 0.654 mol) and acetonitrile (350 mL) were combined, stirring at room temperature under

nitrogen. 2-(Trimethylsilyl)phenyl triflate (65 g, 0.218 mol) in acetonitrile (100 mL) was added over 20 minutes, followed by acetonitrile (250 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with 10% aqueous potassium hydroxide (350 mL) and extracted with petrol (7 x 700 mL). The combined organics were dried (magnesium sulfate) and concentrated in vacuo at 40 °C to give 1-chloro-3-fluoro-4-methyl-2-phenoxybenzene (44.5 g, 0.188 mol).

Step 2 1-Chloro-3-fluoro-4-methyl-2-phenoxybenzene (44.5 g, 0.188 mol), N-bromosuccinimide (100.4 g, 0.564 mol), azobisisobutyronitrile (2.2 g, 0.013 mol) and carbon tetrachloride (445 mL) were stirred under nitrogen and heated to 80 °C overnight. Further N-bromosuccinimide (20 g, 0.112 mol) and azobisisobutyronitrile (2.2 g, 0.013 mol) were added. Heating was continued for a further 6 hrs, when the reaction was complete by ^{1}H NMR. Heating was removed and the reaction mixture was cooled to room temperature. Water (440 mL) was added and the phases were separated. The aqueous was extracted with dichloromethane (2 x 220 mL) and the combined organics were dried (magnesium sulfate) and concentrated in vacuo at 40 °C to give 1-chloro-4-dibromomethyl-3-fluoro-2-phenoxybenzene (98.3 g). The material was used directly without purification.

Step 3 1-Chloro-4-dibromomethyl-3-fluoro-2-phenoxybenzene (98.3 g), isopropanol (740 mL), silver nitrate (64 g, 0.376 mol) and water (150 mL) were combined. The resulting mixture was stirred for 2 hrs and then filtered. The filtrate was concentrated in vacuo at 40 °C and water (375 mL) was added to the residue. The mixture was extracted with dichloromethane (2 x 375 mL) and the combined organics were dried (magnesium sulfate) and concentrated in vacuo at 40 °C. The residue was chromatographed on a silica pad, eluting with a gradient of 5-10% ethyl acetate / petrol to give 4-chloro-2-fluoro-3-phenoxybenzaldehyde (31 g, 0.123 mol).

Step 4 4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxybenzaldehyde (37.8 g), (R)-(+)-2-methyl-2-propanesulfinamide (19.1 g, 0.158 mol), titanium(IV) ethoxide (68.8 g, 0.301 mol) and dichloromethane (565 mL) were combined. The resulting mixture was stirred overnight under nitrogen. The solution was diluted with dichloromethane (565 mL) and solid sodium sulfate decahydrate (380 g) was added with vigorous stirring for 1 hr. The slurry was filtered and the filtrate was concentrated in vacuo at 40 °C. The residue was chromatographed on a silica pad, eluting with a gradient of 0-20% ethyl acetate / petrol to give (R)-2-methylpropane-2-sulfinic acid 1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxyphenyl)meth-(E)-ylideneamide (26.8 g, 0.076 mol).

Step 5 A solution of ethylmagnesium bromide (50 mL, 0.15 mol) was added over 35 minutes to a solution of (R)-2-methylpropane-2-sulfinic acid 1-(4-chloro-2-fluoro-3-

phenoxyphenyl)meth-(E)-ylideneamide (26.5 g) in tetrahydrofuran (530 mL) at -70 °C. After 3 hrs stirring at -70 °C, the mixture was quenched with saturated ammonium chloride (270 mL). Water (270 mL) was added and the phases were separated. The aqueous was extracted with ethyl acetate (2 x 270 mL) and the combined organics were washed with saturated brine (270 mL), dried (magnesium sulfate) and concentrated in vacuo at 40 °C. The residue was chromatographed on a silica pad, eluting with a gradient of 20-60% ethyl acetate / petrol to give (R)-2-methylpropane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxyphenyl)-propyl]amide (11.9 g, 0.031 mol).

Step 6 4M Hydrogen chloride in dioxane (24 mL) was added to a solution of (R)-2-methylpropane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxyphenyl)propyl]amide (11.9 g, 0.031 mol) in methanol (120 mL). After stirring for 1 hr, the solution was concentrated in vacuo at 40 °C. The residue was slurried in 3:1 petrol / ether (120 mL), filtered and dried in vacuo at 40 °C to give (R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxyphenyl)propylamine hydrochloride (9.3 g, 0.029 mol).

Step 7 Triethylamine (0.04 ml, 0.25 mmol) was added to a mixture of (R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)propylamine hydrochloride (80 mg, 0.25 mmol) and acetoacetamide (26 mg, 0.25 mmol) in DCE (3 ml), followed by glacial acetic acid (0.04 ml, 0.5 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (164 mg, 0.5 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours, poured into saturated sodium hydrogen carbonate and extracted into DCM. The organic fraction was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The diastereomers were separated by column chromatography. Elution with 0-10% methanol in DCM afforded the (*R,R*) isomer which was subsequently converted to the hydrochloride salt (35 mg). Further elution provided the (*S,R*) isomer which was subsequently converted to the title compound hydrochloride salt (3 mg).

Example 91

N-Cyanomethyl-3-[(S)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propionamide. hydrochloride

Step 1 (*R*)-1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine was reacted with ethyl acrylate in a microwave oven to give 3-[(*R*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propionic acid ethyl ester.

Step 2 Lithium hydroxide (152 mg, 3.7 mmol) was added to a solution of 3-[(*R*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propionic acid ethyl ester (658 mg, 1.8 mmol) in THF:methanol:water (2:1:1, 5 ml) and the reaction stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was adjusted to pH 7 using 2M HCl then evaporated to dryness. The residue

was dissolved in DMSO and purified by preparative hplc to give of 3-[(*R*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propionic acid (180 mg) as an off-white solid. MS: $[M-H]^-$ 334.

Step 3 A solution of 3-[(*R*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propionic acid (67 mg, 0.2 mml), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (42 mg, 0.22 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (30 mg, 0.22 mmol) and aminoacetonitrile (11.3 mg, 0.2 mmol) in DMSO (1 ml) was stirred at room temperature overnight. The solution was purified by preparative hplc to afford the title compound (10 mg) as a solid.

Example 92

3-[(S)-1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-N-(2-hydroxy-ethyl)-propionamide. hydrochloride

Step 1 3-[(*R*)-1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propionic acid (prepared as described in Example 91) (67 mg, 0.2 mml) was treated with 2-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-ethylamine as described in Example 91, step 3 to afford *N*-[2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-3-[(*R*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propionamide as a solid. MS: $[M+H]^+$ 493.

Step 2 A solution of *N*-[2-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-3-[(*R*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propionamide (103 mg, 0.21 mmol) and tetrabutyl ammonium fluoride (0.42 ml of a 1M solution in THF, 0.42 mmol) in THF (1 ml) was stirred at room temperature for 2 hours, then concentrated. The residue was purified by preparative hplc to generate the title compound (28 mg) as a solid.

Example 95

2-[1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethylamino]-propan-1-ol (Example 95A) and (R)-2-[(S)-1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-piperidin-4-yl-ethylamino]-propan-1-ol. dihydrochloride (Example 95B)

Step 1 (*S*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethylamine (prepared as described in example 72 using (*S*)-*tert*-butylsulfinimide) (250 mg, 0.63 mmol) was treated with hydroxyacetone as described in Example 5/6, step 1 to generate 2-[(*S*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethylamino]-propan-1-ol (Example 95A) (200 mg) as a 2:1 mixture of diastereomers. MS: $[M+H]^+$ 385.

Step 2 2-[(*S*)-1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethylamino]-propan-1-ol (170 mg, 0.44 mmol) was reduced as described in Example 59, step 2 to give a mixture of diastereoisomers of (R)-2-[(S)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-piperidin-4-yl-ethylamino]-propan-1-ol. dihydrochloride. The diastereomers were separated by preparative

hplc to give the (*S,S*) diastereomer (36 mg) as a white solid. Further elution yielded the (*S,R*) diastereomer (29 mg also as a white solid.

Example 97

3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-propionamide. hydrochloride

A mixture of (*S*)-1-(2-chloro-4-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine (prepared analogously to Key Intermediate 1) (50 mg, 0.16 mmol), triethylamine (0.02 ml, 0.16 mmol) and 3-bromopropionamide (24 mg, 0.16 mmol) was heated under microwave irradiation to 120 °C for 2x30 mins. The resulting mixture was purified by preparative hplc to afford the title compound (7 mg) as a solid.

Example 100

2-[(S)-1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-ethanol. trifluoroacetate

Step 1 Key Intermediate 1 (200 mg, 0.67 mmol) was treated with (*tert*-butyldimethylsilyloxy)-acetaldehyde (0.14 ml, 0.67 mmol) using the method described in Example 3, step 2 to generate butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-[(*S*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-amine (281 mg) as a solid. MS: $[M+H]^+$ 247.

Step 2 [2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-[(*S*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-amine (170 mg, 0.55 mmol) was treated with tetrabutyl ammonium fluoride as described in Example 56 to afford the title compound (35 mg) as a white solid.

Example 102

Allyl-[(S)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-amine. hydrochloride

A mixture of allyl bromide (0.087 ml, 1.0 mmol) and Key Intermediate 1 (300 mg, 1.0 mmol) was stirred overnight and the resulting solid purified by preparative hplc to afford the title compound (89 mg) as a white solid.

Example 103

2-[(S)-1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-ethanethiol. hydrochloride

Step 1 Mercaptoacetic acid (0.38 ml, 5.43 mmol) was added to a solution of chlorotriphenylmethane (1.54 ml, 5.97 mmol) and triethylamine (0.83 ml, 5.97 mmol) in toluene (15 ml). The resulting solution was stirred at room temperature overnight before being concentrated. The residue was partitioned between water and chloroform. The organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give trityl sulfanylacetic acid (2.19 g) which was used without further purification.

Step 2 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (288 mg, 1.5 mmol) was added to a solution of Key Intermediate 1 (300 mg, 1.0 mmol), trityl sulfanylacetic acid (502 mg, 1.5 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (204 mg, 1.5 mmol) and diisopropylethylamine (0.87 ml, 5.0 mmol) in DMF (8 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 hours, then partitioned between water and ethyl acetate. The organic fractions were washed with 5% citric acid and with sat. sodium hydrogen carbonate, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was triturated with DCM/diethyl ether (1:1) to afford N-[1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-2-tritylsulfanyl-acetamide (345 mg) as a white powder. MS: $[M-H]^-$ 578.

Step 3 Borane (0.93 ml of a 1M solution in THF, 0.93 mmol) was added dropwise to a solution of N-[1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-2-tritylsulfanyl-acetamide (180 mg, 0.31 mmol) in THF (2 ml). The mixture was heated to 60 °C overnight, then cooled to 0 °C before being quenched with methanol (1 ml) and concentrated. The residue was taken up in DCM (3 ml) and trifluoroacetic acid (0.31 ml of a 1M solution in THF, 0.31 mmol) was added dropwise, followed by triethylsilane (0.055 ml, 0.34 mmol). The resulting mixture was stirred for 1 hour at room temperature, before sat. sodium hydrogen carbonate (2 ml) was added. After 30 mins, the layers were separated and the aqueous layer was further extracted with DCM. The combined organic fractions were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated and the residue purified by preparative hplc to yield the title compound (8 mg) as a white solid.

Example 104

2-{1-[1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-ethyl}-cyclohexanone. hydrochloride

Step 1 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine prepared as described in Example 3 (186 mg, 0.7 mmol) was added to 2-acetylcyclohexanone (57 mg, 0.27 mmol) in DCE (3 ml), followed by glacial acetic acid (0.056 ml, 1.4 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (212 mg, 1.4 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, then poured into sat. sodium hydrogen carbonate and extracted into ethyl acetate. The residue was purified by preparative hplc to afford of 2-{1-[1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-ethyl}-cyclohexanol (69 mg). MS: $[M+H]^+$ 362.

Step 2 Dess-Martin periodinane (1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one) (90 mg, 0.23 mmol) was added to a solution of 2-{1-[1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-ethyl}-cyclohexanol (69 mg, 0.19 mmol) in DCM (3 ml). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours, treated with further acetic acid 1,1-diacetoxy-3-oxo-1L5-ioda-2-oxa-indan-1-yl ester (90 mg, 0.23 mmol) and stirred at room temperature for

48 hours. The reaction was partitioned between DCM and sat. sodium thiosulphate, organic fraction washed with sat. sodium hydrogen carbonate, brine and dried over sodium sulphate. The residue was purified by preparative hplc to yield the title compound (7 mg).

Example 105

1-(2-Fluoro-3-phenoxy-4-vinyl-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethylamine (Example 105A) and 1-(4-Ethyl-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-piperidin-4-yl-ethylamine. dihydrochloride (Example 105B)

Step 1 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-methylideneamide (prepared in an analogous fashion to Key Intermediate 1, but using 6-chloro-2-fluoro-3-methyl phenol as starting material) (1.81 g) was treated with 4-methylpyridine as described in Example 72, step 1 to give 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethyl]-amide (1.085 g) as a solid. MS: $[M+H]^+$ 447.

Step 2 A solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethyl]-amide (100 mg, 0.22 mmol), potassium vinyltrifluoroborate (30 mg, 0.22 mmol) and potassium phosphate (142 mg, 0.66 mmol) in dioxane (1.5 ml) and water (0.5 ml) was degassed by bubbling through nitrogen for 10 mins.

Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (10 mg, 0.01 mmol) was added, followed by 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (9 mg, 0.02 mmol) and the resulting mixture was heated for 1 hour at 120 °C under microwave irradiation. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate and the organic fractions were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography. Elution with 0-100% ethyl acetate in hexane, followed by 0-10% methanol in ethyl acetate afforded 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(2-fluoro-3-phenoxy-4-vinyl-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethyl]-amide (60 mg) as a solid. MS: $[M+H]^+$ 439.

Step 3 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(2-fluoro-3-phenoxy-4-vinyl-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethyl]-amide (60 mg, 0.14 mmol) was treated with HCl as described in Key Intermediate 1, step 6 to give 1-(2-fluoro-3-phenoxy-4-vinyl-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethylamine (Example 105A) (45 mg) as a solid.

Step 4 1-(2-Fluoro-3-phenoxy-4-vinyl-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethylamine (45 mg) was reduced as described in Example 59 to afford Example 105B (20 mg) as an off-white solid.

Example 106

(R)-N-{4-[3-(1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-2-methyl-phenyl}-acetamide

Step 1 To A solution of (*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-amino-3-methyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide as described in Example 112 steps 1-2 (50 mg, 0.12 mmol) in pyridine (1 ml) added a total of acetyl chloride (0.025 ml, 0.3 mmol) at 0 °C over 2 hours. The mixture was concentrated and the residue partitioned between ethyl acetate and water. The organic fraction was dried over sodium sulphate, filtered and concentrated to yield a crude intermediate product (46 mg) MS: $[M+H]^+$ 442.

Step 2 The crude intermediate product was dissolved in a 4M solution of HCl in ethyl acetate (2 ml) and stirred overnight. The mixture was concentrated and triturated with ethyl acetate/ diethyl ether [1:1] resulting suspension filtered to give the title compound (27 mg).

Example 107

(R)-N-(2-Amino-ethyl)-3-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzylamino)-butyramide. dihydrochloride

Step 1 Triethylamine (0.28 ml, 1.99 mmol) was added to a mixture of of 4-chloro-2-fluoro-3-phenoxybenzaldehyde prepared in an analogous manner to key intermediate 1 (500 mg, 1.99 mmol) and (R)-3-amino-butyric acid ethyl ester hydrochloride (334mg, 1.99 mmol) in DCE (10 ml), followed by glacial acetic acid (0.23 ml, 3.98 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (1.27 g, 5.97 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 hours, then poured into sodium hydrogen carbonate and extracted with DCM. The organic fraction was washed with brine, dried over sodium sulphate, filtered and concentrated. Residue purified by column chromatography to give (R)-3-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzylamino)-butyric acid ethyl ester (270 mg) MS: $[M+H]^+$ 366.

Step 2 (R)-3-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzylamino)-butyric acid ethyl ester (120 mg, 0.32 mmol) in THF:MeOH:H_2O (6 ml) was treated with lithium hydroxide monohydrate (1.2 equivs) and stirred at room temperature for 2 hours to give (R)-3-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzylamino)-butyric acid then concentrated. Used without further purification.

Step 3 To (R)-3-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzylamino)-butyric acid from previous step in DMF (6 ml) and diisopropylethylamine (0.33 ml, 2.24mmol) and and tert-butyl N-(2-aminoethyl)carbamate (105 mg, 0.64 mmol).Reaction cooled to 0°C 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (186 mg, 0.48 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 1 hour at 0°C poured into water and extracted with DCM twice. The organic fractions were combined washed with brine, dried over sodium sulphate, filtered and concentrated. Residue purified by preparative hplc,

product was treated with a 4M solution of HCl in ethyl acetate (3 ml) and stirred RT overnight. The mixture was concentrated to yield the title compound (40 mg).

Example 108

N-{3-[3-(1-Amino-2-pyridin-4-yl-ethyl)-2,6-difluoro-phenoxy]-phenyl}-methane-sulfonamide (Example 108A) and N-{3-[3-(1-Amino-2-piperidin-4-yl-ethyl)-2,6-difluoro-phenoxy]-phenyl}-methane-sulfonamide. dihydrochloride (Example 108B)

Step 1 Key Intermediate 2 (3.26 g, 8.7 mmol) was treated with 4-methylpyridine as described in Example 72, step 1 to generate (*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {1-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4-difluoro-phenyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl}-amide, which was used without further purification.

Step 2 (*S*)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {1-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4-difluoro-phenyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl}-amide was treated with tetrabutyl ammonium fluoride as described in Example 56 to give (*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(2,4-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethyl]-amide (480 mg) as a pale yellow solid. MS: $[M+H]^+$ 355.

Step 3 (*S*)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(2,4-difluoro-3-hydroxy-phenyl)-2-pyridin-4-yl-ethyl]-amide (308 mg, 0.87 mmol) was coupled with 3-(methanesulfonylamino)-phenyl boronic acid using the method described in Key Intermediate 1, step 1 to afford (*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {1-[2,4-difluoro-3-(3-methylsulfonylamino-phenoxy)-phenyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl}-amide (293 mg) as a brown gum. MS: $[M+H]^+$ 524.

Step 4 (*S*)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {1-[2,4-difluoro-3-(3-methylsulfonylamino-phenoxy)-phenyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl}-amide (290 mg) was treated with HCl as described in Key Intermediate 1, step 6 to give N-{3-[3-(1-amino-2-pyridin-4-yl-ethyl)-2,6-difluoro-phenoxy]-phenyl}-methane-sulfonamide (Example 108A) (270 mg) as an impure white powder. MS: $[M-H]^-$ 418.

Step 5 1-[2,4-difluoro-3-(3-methylsulfonylamino-phenoxy)-phenyl]-2-pyridin-4-yl-ethyl-amine (270 mg) was reduced as described in Example 59 to yield N-{3-[3-(1-amino-2-piperidin-4-yl-ethyl)-2,6-difluoro-phenoxy]-phenyl}-methane-sulfonamide. dihydrochloride (Example 108B) (79 mg) as an off-white solid.

Example 110

(2,4-Difluoro-3-phenoxy-benzyl)-pyridin-4-yl-amine. hydrochloride

Step 1 To a stirred solution of 2,4-difluoro-3-methoxy-benzonitrile (2 g, 11.8 mmol) in DCM (59.1 mL) at -78 °C was added boron tribromide in DCM (35.5 mL, 35.5 mmol) slowly. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. The

mixture was cooled to 0 °C and additional boron tribromide in DCM (23.7 mL, 23.7 mmol) was added, the mixture was warmed to room temperature and stirred for 24 hours. The mixture was poured onto ~200 mL of water and extracted into DCM (x3), dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to give 1.70 g of crude material. Trituration with DCM gave 1.11 g of 2,4-difluoro-3-hydroxy-benzonitrile as an off white powder. MS: $[M-H]^-$ 154.

Step 2 Difluoro-3-hydroxy-benzonitrile (0.287 g, 1.85 mmol) was treated with phenylboronic acid (0.677 g, 5.55 mmol) using the method described in Key Intermediate 1, step 1 to give 2,4-difluoro-3-phenoxy-benzonitrile, 281 mg.

Step 3 To a stirred solution of 2,4-difluoro-3-phenoxy-benzonitrile (0.281 g, 1.22 mmol) in THF (3.04 mL) at 0 °C was added borane in THF (1M solution, 3.65 mL, 3.65 mmol) dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours before it was quenched at 0 °C by the addition of excess MeOH (~3 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour before THF was removed under vacuum and it was partitioned between water and EtOAc. The phases were separated and the aqueous layer was extracted into EtOAc (x3), combined organic extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated. The residue was taken into DCM and 1.25M HCl in MeOH was added giving a white precipitate which was concentrated and triturated with Et2O giving 194 mg of 2,4-difluoro-3-phenoxy-benzylamine hydrochloride as a white solid. MS: $[M-NH2]^+$ 219.

Step 4 To a stirred suspension of 2,4-difluoro-3-phenoxy-benzylamine hydrochloride (0.095 g, 0.403 mmol) and 4-fluoropyridine hydrochloride (0.0538 g, 0.403 mmol) in MeCN (1.01 mL) at room temperature was added N,N-diisopropylethylamine (0.218 mL, 1.25 mmol). The solution was heated at 90 °C overnight, water and EtOAc were added, the phases were separated and the aqueous layer was extracted into EtOAc (x2). The combined organic extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and concentrated to give 117 mg of crude material. Preparative HPLC gave the desired product as a free base. Formation of the HCl salt in Et2O gave 8.9 mg of (2,4-difluoro-3-phenoxy-benzyl)-pyridin-4-yl-amine hydrochloride as a white solid.

Example 111

{3-[3-((S)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-phenyl}-methanol. hydrochloride

Step 1 The enantiomer of Key Intermediate 3, (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(S)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide (300 mg, 0.98 mmol) was coupled with 3-formylphenyl boronic acid as described in Key Intermediate 1, step 1 to generate of

(*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*S*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-formyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (276 mg) as a colourless oil. MS: $[M+H]^+$ 412.

Step 2 To a solution of (*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*S*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-formyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (276 mg, 0.67 mmol) in methanol (6 ml) at 0 °C was added sodium borohydride (51 mg, 1.34 mmol) and the resulting solution was stirred for 1 hour at this temperature. The mixture was concentrated and the residue partitioned between sat. ammonium chloride and DCM. The organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated and subjected to column chromatography. Elution with 50-70% ethyl acetate in petrol yielded (*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*S*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (252 mg) as a colourless gum. MS: $[M+H]^+$ 414.

Step 3 (*S*)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(*S*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-hydroxymethyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (200 mg) was treated with HCl as described in Key Intermediate 1, step 6 to afford the title compound (143 mg) as a white solid.

Example 112

4-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-2-methyl-phenylamine. dihydrochloride

Step 1 A solution of Key Intermediate 3 (300 mg, 0.98 mmol), 5-fluoro-2-nitrotoluene (0.14 ml, 1.17 mmol) and cesium carbonate (640 mg, 1.95 mmol) in DMSO (2 ml) was heated to 110 °C for 4 hours. The mixture was partitioned between brine and diethyl ether and the organic fraction dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography, eluting with 30-50% ethyl acetate in petrol to give (*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-methyl-4-nitro-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (286 mg as a yellow oil. MS: $[M+H]^+$ 443.

Step 2 A suspension of (*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-methyl-4-nitro-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (230 mg, 0.52 mmol) and Pd/C (100 mg) in methanol/ethyl acetate (1:1, 5 ml) was stirred overnight under a hydrogen atmosphere. The reaction was filtered and the filtrate concentrated. The residue was purified by column chromatography, eluting with 2% methanol in DCM to afford (*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-amino-3-methyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (230 mg) as a pale yellow oil. MS: $[M+H]^+$ 413 mg.

Step 3 (*R*)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-amino-3-methyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (230 mg) was treated with HCl as described in Key Intermediate 1, step 6 to generate the title compound (84 mg) as a white solid.

Example 113

[1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-pyridin-4-yl-amine. hydrochloride

A solution of 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine (prepared as Key Intermediate 1, using racemic sulfinimide) (100 mg, 0.3 mmol) and 4-chloropyridine hydrochloride (50 mg, 0.3 mmol) in NMP (1 ml) was heated to 140 °C for 1 hour under microwave irradiation. The reaction was purified by preparative hplc to afford the title compound (9 mg) as an off-white solid.

Example 131

(S)-3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-N-methyl-butyramide. hydrochloride (Example 131A); and (R)-3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-N-methyl-butyramide. hydrochloride (Example 131B)

Step 1 A solution of (*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine (prepared in an analogous fashion to Key Intermediate 1) (350 mg, 1.25 mmol) and methyl crotonate (0.13 ml, 1.25 mmol) in methanol (3 ml) was heated to 80 °C for 2x2 hours under microwave irradiation. Methyl crotonate (0.13 ml, 1.25 mmol) was added and the reaction further heated to 130 °C for 3 hours under microwave irradiation, before being concentrated. The residue was purified by column chromatography, eluting with 30-40% ethyl acetate in petrol to give 3-[(*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyric acid methyl ester (245 mg) as a mixture of diastereomers. MS: $[M+H]^+$ 380.

Step 1 Alternative Procedure A solution of (*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine (prepared in an analogous fashion to Key Intermediate 1) (1 g, 3.16 mmol) in methyl crotonate (9 ml, excess) was heated to 170 °C for 6+2 hours under microwave irradiation, before being concentrated. The residue was purified by column chromatography, eluting with 0-45% ethyl acetate in petrol to give of 3-[(*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyric acid methyl ester (743 mg) as a mixture of diastereomers. MS: $[M+H]^+$ 380.

Step 2 A solution of 3-[(*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyric acid methyl ester (235 mg, 0.62 mmol) and lithium hydroxide (24 mg, 1.9 mmol) in THF/methanol/water (2:1:1, 4 ml) was stirred at room temperature for 3 hours, then acidified with 1M HCl and concentrated to give of 3-[(*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyric acid.

Step 3 The residue from Step 2 was taken up in DMF (5 ml) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (43 mg, 0.74 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (101

mg, 0.74 mmol) and triethylamine (0.17 ml, 1.24 mmol) were added, followed by methylamine (0.32 ml of a 40% wt. solution in water, 3.72 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature then partitioned between sat. sodium hydrogen carbonate and DCM. The organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was subjected to preparative hplc to yield the (*R,R*) isomer (Example 131B (29 mg) as a white solid. .

Example 132

1-{3-[3-((S)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-phenyl}-ethanone (Example 132A); and 1-{3-[3-((S)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-phenyl}-ethanol. hydrochloride (Example 132B)

Step 1 The enantiomer of Key Intermediate 3a (1.5 g, 4.9 mmol) was coupled with 3-iodophenylboronic acid (2 g) as described in Key Intermediate 1, step 1 to generate (*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*S*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-iodo-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (649 mg) as a colourless gum. MS: $[M+H]^+$ 508.

Step 2 (*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*S*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-iodo-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (640 mg, 1.2 mmol), lithium chloride (160 mg, 3.8 mmol) and tetrakis(triphenylphsphine)palladium (0) (145 mg, 0.12 mmol) in acetonitrile (3 ml) was added tributyl-(1-ethoxyvinyl)-tin (0.47 ml, 1.4 mmol). The reaction mixture was heated for 30 mins under microwave irradiation, then filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography, eluting with 30-40% ethyl acetate in petrol to give (*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*S*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-[(3-(1-ethoxyvinyl)-phenoxy]-phenyl]-propyl}-amide (287 mg) as a yellow oil. MS: $[M+H]^+$ 454.

Step 3 (*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*S*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-[(3-(1-ethoxyvinyl)-phenoxy]-phenyl]-propyl}-amide (287 mg, 0.63 mmol) was dissolved in dioxane (3 ml) and 2M HCl (3 ml) was added. The reaction was stirred at room temperature for 1 hour, then concentrated to afford (*S*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-[3-acetyl-phenoxy]-phenyl]-propyl-amine (Example 132A), which was used without further purification. MS: $[M+H]^+$ 322.

Step 4 A solution of (*S*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-[(3-acetyl-phenoxy]-phenyl]-propyl-amine and sodium borohydride (80 mg, 2.1 mmol) in methanol (5 ml) was stirred for 1 hour then concentrated. The residue was partitioned between sat. ammonium chloride and DCM and the organic fractions dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The crude material was purified by preparative hplc to yield the title compound product (Example 132B) (59 mg) as a white solid.

Example 133

{3-[3-((S)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-phenyl}-pyrrolidin-1-yl-methanone. hydrochloride

Step 1 The enantiomer of Key Intermediate 3a (1.5 g, 4.9 mmol) was coupled with 3-methoxy-carbonyl-phenylboronic acid (2.2 g) as described in Key Intermediate 1, step 1 to generate (*S*)-3-{6-chloro-2-fluoro-3-[(*S*)-1-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-benzoic acid methyl ester (1.3 g) as a pale yellow foam. MS: $[M+H]^+$ 442.

Step 2 (*S*)-3-{6-Chloro-2-fluoro-3-[(*S*)-1-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-benzoic acid methyl ester was treated with lithium hydroxide and coupled with pyrrolidine using the method described in Example 131, step 2 to generate (*S*)-3-{6-chloro-2-fluoro-3-[(*S*)-1-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-benzoic acid pyrrolidine amide (134 mg) as a colourless foam. MS: $[M+H]^+$ 481.

Step 3 (*S*)-3-{6-Chloro-2-fluoro-3-[(*S*)-1-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-benzoic acid pyrrolidine amide was hydrolysed with HCl as described in Key Intermediate 1, step 6 to give the title compound (15 mg) as a white solid.

Example 134

3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-pentanenitrile (Example 134A); and (S)-3-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-pentanoic acid amide. hydrochloride (Example 134B)

Step 1 (*R*)-1-(2-Chloro-4-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine (prepared analogously to Key Intermediate 1) (186 mg, 0.67 mmol) was reductively aminated with 3-oxopentanenitrile using the method described in Example 5/6, step 1. The 3-[(*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-pentanenitrile thus produced was used in the next step as a mixture of diastereomers. MS: $[M+H]^+$ 361.

Step 2 A solution of crude 3-[(*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-pentanenitrile (0.67 mmol, assumed) in ethanol (5 ml) was cooled to 0 °C and 1M sodium hydroxide (2.5 ml, 2.5 mmol) was added followed by hydrogen peroxide (7 ml of a 30% aqueous solution). The resulting mixture was stirred for 5 hours at 0 °C, then at room temperature overnight. The mixture was cooled back to 0 °C and sat. sodium thiosulphate (15 ml) was added dropwise. The ethanol was removed *in vacuo* and the remaining solution extracted into DCM. The organic fractions were dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated and the residue purified by preparative hplc to afford the title compound (*S,R*) isomer (24 mg) as a white solid. Further elution yielded the (*R,R*) isomer (26 mg) as a white solid.

Example 136

[(S)-1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-(2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)-amine. hydrochloride

Step 1 A solution of Key Intermediate 1 (50 mg, 0.19 mmol), *tert*-butyl 4-bromoisoindoline-2-carboxylate (57 mg, 0.19 mmol) and sodium *tert*-butoxide (26 mg, 0.27 mmol) in dioxane (1 ml) was degassed by bubbling through nitrogen for 5 mins. Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (5 mg) and 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binapthyl (5 mg) were added and the reaction mixture was heated to 120 °C for 20 mins under microwave irradiation. The mixture was partitioned between sat. sodium hydrogen carbonate and ethyl acetate. The organic fractions were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by preparative hplc to give 4-[(*S*)-1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (23 mg) as a solid.

Step 2 4-[(*S*)-1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-1,3-dihydro-isoindole-2-carboxylic acid tert-butyl ester (23 mg, 0.05 mmol) was dissolved in a saturated solution of HCl in ethyl acetate (2 ml) and stirred at room temperature overnight. The solution was evaporated to dryness to yield the title compound (12 mg) as a white solid.

Example 138

3-[3-((S)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-N-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-N-methyl-benzamide. hydrochloride

Step 1 Triethylamine (0.45 ml, 3.2 mmol) was added to a solution of 1-benzyl-4-formyl pyrrole (300 mg, 1.6 mmol) and methylamine hydrochloride (217 mg, 3.2 mmol) in DCE (6 ml). The resulting solution was stirred for 4 hours at room temperature before sodium borohydride (122 mg, 3.2 mmol) was added and the reaction stirred overnight. The mixture was partitioned between sat. ammonium chloride and DCM and the combined organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by preparative hplc to afford (1-benzyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-methyl-amine (125 mg) as a colourless oil. MS: $[M+H]^+$ 202.

Step 2 (1-Benzyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-methyl-amine (103 mg) and 3-{6-chloro-2-fluoro-3-[(*S*)-1-((*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-benzoic acid (110 mg) were coupled as described in Example 133 step 2 to give 3-[3-(-[(*S*)-1-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl])-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-N-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-N-methyl-benzamide (118 mg) as a white foam. MS: $[M+H]^+$ 611.

Step 3 3-[3-(-[(*S*)-1-(2-Methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl])-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-N-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-N-methyl-benzamide was dissolved in a sat.

solution of HCl in ethyl acetate (3 ml) and stirred at room temperature for 1 hour. The resulting suspension was filtered and the solid washed with ethyl acetate and dried to yield the title compound (65 mg) as a white solid.

Example 139

Ethyl-carbamic acid (R)-1-{3-[3-((S)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-phenyl}-ethyl ester. hydrochloride

Step 1 To a solution of (*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*S*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-formyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (prepared as described in Example 111) (627 mg, 1.5 mmol) in THF (8 ml) at -78 °C was added methyl magnesium bromide (3.8 ml of a 1M solution in THF, 3.8 mmol). After stirring for 1 hour at this temperature, further methyl magnesium bromide (2.3 ml of a 1M solution in THF, 2.3 mmol) was added. After a further 1 hour at this temperature, the reaction was quenched by addition of sat. ammonium chloride and extracted into DCM. The combined organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated and the residue purified by column chromatography. Elution with 0-60% ethyl acetate in petrol gave of (*S*-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*S*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-[3-(2-hydroxyethyl)-phenoxy]-phenyl]-propyl}-amide (184 mg) as a colourless gum, which was used as a mixture of diastereomers. MS: $[M+H-H_2O]$ 410.

Step 2 Ethyl isocyanate (0.037 ml, 0.47 mmol) was added to a solution of (*S*-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*S*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-[3-(2-hydroxyethyl)-phenoxy]-phenyl]-propyl}-amide (184 mg, 0.43 mmol) and triethylamine (0.06 ml, 0.43 mmol) in DCM. The reaction was stirred for 24 hours and ethyl isocyanate (0.037 ml, 0.47 mmol) was added. After 48 hours, further ethyl isocyanate (0.037 ml, 0.47 mmol) was added. The reaction was stirred 48 hours more, before being diluted with DCM, washed with water, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The crude material was purified by preparative hplc to yield ethyl-carbamic acid (*R*)-1-(3-{6-chloro-2-fluoro-3-[(*S*)-1-((*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-phenyl)-ethyl ester (60 mg) as a beige oil. MS: $[M+H]^+$ 499. Further elution provided the (*S,S,S*) isomer (54 mg) also as a beige oil. MS: $[M+H]^+$ 499.

Step 3 Ethyl-carbamic acid (*R*)-1-(3-{6-chloro-2-fluoro-3-[(*S*)-1-((*S*)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-phenyl)-ethyl ester (60 mg) was hydrolysed with HCl as described in Key Intermediate 1, step 6 to give the title compound (22 mg) as a white solid.

Example 141

3-[3-((S)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-N-methyl-N-(1H-pyrazol-4-ylmethyl)-benzamide. hydrochloride

3-[3-((*S*)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-N-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-N-methyl-benzamide (prepared as described in Example 138) (65 mg, 0.13 mmol) was dissolved in methanol (4 ml) and palladium hydroxide (2 mg, 0.013 mmol) and HCl (0.033 ml of a 4M solution in dioxane, 0.13 mmol) were added. The resulting mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 16 hours, then filtered and concentrated. The residue was purified by preparative hplc to afford the title compound (26 mg) as a white solid.

Example 144

[(S)-1-(2,4-Difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-pyridin-4-yl-amine. hydrochloride

A solution of Key Intermediate 1 hydrochloride (100 mg, 0.38 mmol) and 4-chloropyridine hydrochloride (55 mg, 0.38 mmol) in DCM (5 ml) was washed with sat. sodium hydrogen carbonate, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue was dissolved in NMP (1 ml) and heated under microwave irradiation for 10 mins at 170 °C, followed by 10 mins at 185 °C. The material was purified by preparative hplc to afford the title compound (6 mg) as a light brown foam.

Example 145

[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-[(S)-1-(1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-amine. dihydrochloride (Example 145A); and [(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-[(R)-1-(1H-pyrazol-4-yl)-ethyl]-amine. dihydrochloride (Example 145B)

Step 1 (*R*)-1-(2-Chloro-4-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine (prepared analogously to Key Intermediate 1) (89 mg, 0.32 mmol) was reductively aminated with 1-[1-(4-methylbenzenesulphonyl)-1H-pyrazol-4-yl]ethan-1-one using the method described in Example 3, step 2 to give [(*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-{1-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-amine as a mixture of diastereomers which was used in the next step. MS: $[M+H]^+$ 528.

Step 2 [(*R*)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-{1-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-pyrazol-4-yl]-ethyl}-amine (90 mg, 0.17 mmol) was dissolved in a 4M solution of HCl in dioxane (5 ml) and heated to 80 °C for 1 hour. The resulting solid was separated by filtration and washed with dioxane to afford the (*S,R*) isomer of the title compound (40 mg) as a white solid. The filtrate was concentrated and purified by preparative hplc to yield the (*R,R*) isomer of the title compound (10 mg) also as a white solid.

Example 156

6-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridin-3-ylamine. dihydrochloride

Step 1 A suspension of Key Intermediate 3 (200 mg, 0.65 mmol), 2-fluoro-5-nitropyridine (92 mg, 0.65 mmol) and potassium carbonate (225 mg, 1.6 mmol) in DMSO (2 ml) was stirred at room temperature overnight. The mixture was partitioned between brine and diethyl ether and the organic fraction dried over sodium sulfate, filtered and concentrated to give 2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[3-(5-nitro-pyridin-2-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (260 mg) as a colourless oil. MS: $[M+H]^+$ 430.

Step 2 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[3-(5-nitro-pyridin-2-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide was reduced as described in Example 19, step 2 to generate 2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[3-(5-amino-pyridin-2-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (100 mg) as a colourless gum. MS: $[M+H]^+$ 400.

Step 3 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[3-(5-amino-pyridin-2-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide was hydrolysed as described in Key Intermediate 1, step 6 to generate the title compound (67 mg) as a white solid.

Example 163

[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-[(R)-1-(1H-pyrrol-3-yl)-ethyl]-amine. dihydrochloride

Step 1 (*R*)-1-(2-Chloro-4-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine (prepared analogously to Key Intermediate 1) (200 mg, 0.76 mmol) was suspended in toluene (20 ml). 3-Acetyl-1-tosyl-pyrrole (167 mg, 0.76 mmol) was added, followed by tosic acid (5 mg, cat.) and the resulting mixture heated to reflux for 48 hours. The reaction was evaporated to dryness and the residue, [(*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-[1-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-eth-(*E*)-ylidene]-amine, (407 mg) used without further purification.

Step 2 [(*R*)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-[1-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-eth-(*E*)-ylidene]-amine (0.76 mmol, assumed) was dissolved in methanol (10 ml) and cooled to 0 °C. Sodium borohydride (24 mg, 0.76 mmol) was added and the reaction was stirred for 1 hour at 0 °C, followed by 15 mins at room temperature. The mixture was concentrated and the residue partitioned between sat. sodium hydrogen carbonate and ethyl acetate. The combined organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered, evaporated and purified by preparative hplc to afford [(*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-[(*R*)-1-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-ethyl]-amine (55 mg). MS: $[M+H]^+$ 527. Further elution yielded the (*R,S*) isomer (32 mg). MS: $[M+H]^+$ 527.

Step 3 A solution of [(*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-[(*R*)-1-[1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-ethyl]-amine (55 mg, 0.10 mmol) in methanol (2 ml) was added to a suspension of magnesium turnings (50 mg, 2.0 mmol) in methanol (2 ml) and the resulting mixture stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was filtered, then partitioned between sat. ammonium chloride and ethyl acetate. The organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered, concentrated and purified by preparative hplc to afford the title compound (23 mg) as a solid.

Example 171

1-{3-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-phenyl}-3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-urea. hydrochloride

Step 1 Trifluoroethylamine (100ml) and tetrahydrofuran (250ml) were charged to a reaction vessel, stirring under nitrogen. Ice cooling was applied and neat 3-bromophenylisocyanate (50g, 0.25 mol) was charged dropwise over 30mins, maintaining the temperature at ≤15°C. Line rinse tetrahydrofuran (62ml). The reaction was allowed to warm to RT overnight, with stirring under nitrogen. LC-MS (basic) indicated the presence of product. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* at 40°C to give 1-(3-bromo-phenyl)-3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-urea (78.05 g) used without further purification.

Step 2 1-(3-Bromo-phenyl)-3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-urea (78 g, 0.26 mol), bis(pinacolato)-diboron (133.3 g, 0.53 mol) and potassium acetate (77.3 g, 0.79 mol) were charged to a reaction vessel, under nitrogen. DMSO (anhydrous, 275ml) was charged to the reaction vessel by syringe and the thick mixture was stirred whilst degassing with vacuum / nitrogen (x3). $PdCl_2$(dppf) solid (19.2 g, 26.2 mmol) was charged and then the thick mixture was stirred whilst degassing with vacuum / nitrogen (x3). Heat was applied (oil set temperature 100°C) and heating was maintained overnight, stirring under nitrogen. LC-MS (acidic) indicated the presence of product. The reaction was cooled to RT and diluted with water (800ml), extracted with ethyl acetate (2 x 800ml). The combined organics were washed with water (800ml), brine (800ml), dried (magnesium sulfate) and concentrated *in vacuo* at 40°C. The resulting black residue was triturated with petrol (800ml) and ethyl acetate (40ml), with vigorous stirring. The slurry was filtered, cake wash petrol (400ml) and air dried to give 1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-urea (91.2 g) as a grey/brown solid.

Step 3 Sodium periodate (46.5 g, 218 mmol) was added to a solution of 1-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-urea (25 g, 72.6 mmol) in THF/water (4:1, 250 ml). The reaction was stirred for 30 mins before HCl (51 ml of a 1M

solution, 51 mmol) was added and the resulting mixture stirred 3 hours further. The solution was diluted with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic fractions were washed with 10% sodium thiosulphate and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was triturated with diethyl ether and dried to afford 3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-ureido-phenyl-boronic acid (16.50 g) as a grey powder. MS: $[M+H]^+$ 263.

Step 4 Key Intermediate 3 was treated with 3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-ureido-phenyl-boronic acid as described in Example 132, steps 1 and 3 to generate the title compound (77 mg) as a white solid.

Example 184 and 188

(R)-1-{4-Chloro-2-fluoro-3-[4-(1-methoxy-ethyl)-phenoxy]-phenyl}-propylamine

Step 1 Key Intermediate 3 (300 mg g, 0.98 mmol) was coupled with 4-acetylphenylboronic acid (328 mg) as described in Key Intermediate 1, step 1 to generate (*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[3-(4-acetyl-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (300 mg) as a brown oil. MS: $[M+H]^+$ 426.

Step 2 Sodium borohydride (54 mg, 1.41 mmol) was added to a solution of (*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[3-(4-acetyl-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (300 mg, 0.71 mmol) at 0 °C and the resulting solution was stirred for 1 hour at this temperature. The reaction was quenched with sat. ammonium chloride and extracted into DCM. Combined organic fractions were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The residue was purified by column chromatography, eluting with 0-100% ethyl acetate in petrol to afford (*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[3-(4-[1-hydroxyethyl]-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (167 mg) as a colourless foam. MS: $[M+H-H_2O]^+$ 410.

Step 3 (*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[3-(4-[1-hydroxyethyl]-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (167 mg, 0.39 mmol) was treated with HCl as described in Key Intermediate 1, step 6. Purification by preparative hplc afforded 1-{4-[3-((*R*)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-phenyl}-ethanol (4 mg) as a white solid. Further elution afforded (*R*)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[4-(1-methoxy-ethyl)-phenoxy]-phenyl}-propylamine (115 mg) also as a white solid.

Example 190

Cyclopropylmethyl-carbamic acid 5-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-2-fluoro-benzyl ester. hydrochloride

Step 1 (*R*)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-fluoro-3-hydroxymethyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (prepared analogously to Example 111, using 4-fluoro-3-formylphenylboronic acid in step 1) (145 mg, 0.34 mmol) was added to a suspension of carbonyl diimidazole (54 mg, 0.34 mmol) in THF (5 ml) at 10 °C. The reaction was stirred for 2 hours at room temperature, before cyclopropanemethylamine (24 mg, 0.34 mmol), triethylamine (0.047 ml, 0.34 mmol) and 1,8-diazabicycloundec-7-ene (0.05 ml, 0.34 mmol) were added. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight, before being diluted with DCM and washed with water. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated and the residue purified by preparative hplc to afford cyclopropylmethyl-carbamic acid 5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(*R*)-1-((*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-2-fluoro-benzyl ester (64 mg) as a colourless oil. MS: $[M+H]^+$ 529.

Step 2 Cyclopropylmethyl-carbamic acid 5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(*R*)-1-((*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-2-fluoro-benzyl ester (64 mg, 0.12 mmol) was treated with HCl as described in Key Intermediate 1, step 6 to generate the title compound (36 mg) as a white solid. MS: $[M+H]^+$ 425.

Example 203

(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(4-oxazol-5-yl-phenoxy)-phenyl]-propylamine. hydrochloride

Step 1 Key Intermediate 3 (500 mg, 1.63mmol) was coupled with 4-formylphenyl boronic acid as described in Key Intermediate 1, step 1 to generate (*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-formyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (477 mg) as a colourless oil. MS: $[M+H]^+$ 412.

Step 2 A mixture of (*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-formyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (234 mg, 0.57 mmol), (4-toluene-sulfonyl)methyl isocyanide (111 mg, 0.57 mmol) and potassium carbonate (102 mg, 0.74 mmol) in methanol (8 ml) was heated to reflux for 2 hours, then concentrated. The residue was taken up in DCM and washed with water. The aqueous fraction was further extracted into DCM and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography to give *R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-oxazol-5-yl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (210 mg) as a colourless oil. MS: $[M+H]^+$ 451.

Step 3 (*R*)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-oxazol-5-yl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (210 mg, 0.47 mmol) was treated with HCl as described in Key Intermediate 1, step 6 to afford the title compound (130 mg) as a white solid.

Example 204

4-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-benzaldehyde oxime. hydrochloride

Step 1 A solution of hydroxylamine hydrochloride (49 mg, 0.7 mmol) in water (1 ml) was added dropwise to a solution of (*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-formyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (prepared as described in Example 203) (243 mg, 0.6 mmol) and sodium carbonate (125 mg, 1.2 mmol) in ethanol/water (1:1, 4 ml). The resulting mixture was stirred for 4 hours, diluted with water and filtered. The solid was washed with water and dried to yield (*R*)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid ((*R*)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[4-(hydroxyimino-methyl)-phenoxy]-phenyl}-propyl)-amide (147 mg) as a white solid. MS: $[M+H]^+$ 427.

Step 2 (*R*)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid ((*R*)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[4-(hydroxyimino-methyl)-phenoxy]-phenyl}-propyl)-amide (147 mg, 0.35 mmol) was treated with HCl as described in Key Intermediate 1, step 6 to afford the title compound (104 mg) as a white solid.

Example 218

4-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-1H-pyridin-2-one. hydrochloride

Step 1 Key Intermediate 3 (300 mg, 0.97 mmol) was coupled with 2-methoxy-4-pyridinylboronic acid (374 mg) as described in Key Intermediate 1, step 1 to generate (*R*)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(2-methoxy-pyridin-4-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (250 mg) as a colourless oil. MS: $[M+H]^+$ 415.

Step 2 (*R*)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(2-methoxy-pyridin-4-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (250 mg, 0.60 mmol) was heated to reflux overnight in 6N HCl (5 ml). The reaction was evaporated to dryness and coevaporated twice further with toluene. The residue was triturated with diethyl ether to afford the title compound (191 mg) as a colourless powder.

Example 223

(R)-N-(2-Amino-ethyl)-3-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyramide. dihydrochloride

A solution of 3-[(*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-butyric acid (prepared as described in Example 28) (100 mg, 0.27 mmol) was coupled with *tert*-butyl *N*-(2-aminoethyl)carbamate (219 mg) as described in Example 28. The crude product was taken up in 1,4-dioxane (2 ml) and HCl (5 ml of a 4M solution in 1,4-dioxane) was added. The resulting solution was stirred for 1.5 hours, then concentrated. The residue purified by

preparative hplc and subsequent HCl salt formation afforded the (*R,R*) isomer title compound (26 mg) as a white solid. Further elution and subsequent HCl salt formation afforded the (*S,R*) isomer (24 mg) also as a white solid.

Example 225

[2,4-Difluoro-3-(3-methyl-4-nitro-phenoxy)-benzyl]-pyridin-4-yl-amine (Example 225A); and [3-(4-Amino-3-methyl-phenoxy)-2,4-difluoro-benzyl]-pyridin-4-yl-amine. hydrochloride (Example 225B)

Step 1 2,4-Difluoro-3-methoxybenzoic acid (5 g, 26.6 mmol) was dissolved in thionyl chloride (26.6 mL) and heated at 80 °C for 4 hours before excess thionyl chloride was evaporated. The residue was dissolved in THF (53.2 mL) cooled to 0 °C and treated with 2-aminopyridine (3 g, 31.9 mmol) in portions followed by the addition of pyridine (6.45 mL, 79.7 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. Saturated sodium hydrogen carbonate solution was added and THF and pyridine were evaporated before the aqueous layer was extracted into CHCl3 (x3). The combined organic extracts were dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. Column chromatography eluting with a gradient of 0% EtOAc / petrol to 40% EtOAc gave 2.67 g of 2,4-difluoro-3-methoxy-n-pyridin-2-yl-benzamide as a white crystalline solid. MS: [M+H]+ 265.

Step 2 To a stirred solution of (2,4-difluoro-3-methoxy-benzyl)-pyridin-2-yl-amine (2.67 g, 10.1 mmol) in THF (25.3 mL) at 0 °C was added borane in THF (1M solution, 60.6 mL, 60.6 mmol) dropwise. The mixture was heated at 60 °C for 7 hours. MeOH was added carefully, the mixture stirred for 1 hour then conc. HCl was added carefully and the mixture stirred for 1 hour. The solvents were removed under vaccum. The basic fraction was isolated by passing the residue through an SCX column providing 1.44 g of (2,4-difluoro-3-methoxy-benzyl)-pyridin-2-yl-amine which was used without further purification.

Step 3 To a stirred solution of (2,4-difluoro-3-methoxy-benzyl)-pyridin-2-yl-amine (1.44 g, 5.75 mmol) in DCM (46 mL) at 0 °C was added boron tribromide (1.11 mL, 11.5 mmol) slowly. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. The reaction was cooled to 0 °C quenched by the addition of water and concentrated. The basic fraction was isolated by passing the residue through an SCX column providing 1.15 g of 2,6-difluoro-3-(pyridin-2-ylaminomethyl)-phenol as a white solid. MS: [M+H]+ 237.

Step 4 A suspension of 2,6-difluoro-3-(pyridin-2-ylaminomethyl)-phenol (0.1 g, 0.423 mmol), 5-fluoro-2-nitrotoluene (0.0797 g, 0.847 mmol) and potassium carbonate (0.117 g, 0.847 mmol) in N-methyl-2-pyrrolidone (0.635 mL) was heated under microwave irradiation

at 100 °C for 40 minutes. The mixture was filtered and the solution was subject to preparative HPLC providing [2,4-difluoro-3-(3-methyl-4-nitro-phenoxy)-benzyl]-pyridin-4-yl-amine, 37 mg. MS: [M+H]+ 372.

Step 5 [2,4-difluoro-3-(3-methyl-4-nitro-phenoxy)-benzyl]-pyridin-4-yl-amine (0.037 g, 0.0996 mmol) was reduced under an atmosphere of hydrogen using the method described in Example 112, step 2. Preparative HPLC provided [3-(4-amino-3-methyl-phenoxy)-2,4-difluoro-benzyl]-pyridin-4-yl-amine, 27 mg.

Example 227

5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-2-fluoro-benzamide (R isomer). hydrochloride

Step 1 Key Intermediate 3 (645 mg, 2.1 mmol) was coupled with 4-fluoro-3-methoxycarbonylphenyl boronic acid as described in Key Intermediate 1, step 1 to generate 5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(*R*)-1-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-2-fluoro-benzoic acid methyl ester (77 mg) as a colourless oil. MS: $[M+H]^+$ 460.

Step 2 A solution of 5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(*R*)-1-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-2-fluoro-benzoic acid methyl ester (70 mg, 0.15 mmol) in 7M ammonia/methanol (3 ml) was stirred at room temperature overnight, then concentrated to give 5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(*R*)-1-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-2-fluoro-benzamide (60 mg), which was used without further purification. MS: $[M+H]^+$ 445.

Step 3 5-{6-Chloro-2-fluoro-3-[(*R*)-1-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-2-fluoro-benzamide (60 mg, 0.14 mmol) was treated with HCl as described in Key Intermediate 1, step 6 to afford the title compound (28 mg) as a white solid.

Example 229

R)-3-{(R)-1-[4-Chloro-3-(4-ethynyl-phenoxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl-amino}-butyramide. hydrochloride

Step 1 Key Intermediate 3 (600 mg, 1.95 mmol) was coupled with (4-[(trimethylsilyl)ethynyl]phenyl)boronic acid as described in Key Intermediate 1, step 1 to generate (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (300 mg). MS: $[M+H]^+$ 480.

Step 2 (R)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (300 mg, 0.63 mmol) was treated with HCl as described in Key Intermediate 1, step 6 to give (R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-phenyl]-propylamine (80 mg) as a solid. MS: $[M+H]^+$ 376.

Step 3 R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-phenyl]-propylamine (80 mg, 0.21 mmol) was reductively aminated using acetoacetamide and the procedure described in Example 3, step 2 to generate 3-{(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-phenyl]-propylamino}-butyramide (77 mg), which was used in the subsequent step as a mixture of diastereomers. MS: $[M+H]^+$ 461.

Step 4 To a solution of 3-{(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-phenyl]-propylamino}-butyramide (77 mg, 0.17 mmol) in THF (1 ml) was added tetrabutyl ammonium fluoride (0.17 ml of a 1M solution in THF, 0.17 mmol). The reaction was stirred for 1 hour, then partitioned between sat. ammonium chloride and DCM. The organic fractions were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness and the residue was purified by preparative hplc to afford the (*R,S*) isomer of the title compound (9 mg) as a white solid. Further elution yielded the (*R,R*) isomer title compound (24 mg).

Example 238

(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(3-methyl-4-nitro-phenoxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride (Example 238A); and (S)-N-(2-Amino-ethyl)-3-{(R)-1-[3-(4-amino-3-methyl-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propylamino}-butyramide (Example 238B)

Step 1 (*R*)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-methyl-4-nitro-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (prepared as described in Example 112) (702 mg, 1.59 mmol) was treated with HCl as described in Key Intermediate 1, step 6 to give the product Example 238A) (551 mg) as a yellow solid. MS: $[M+H]^+$ 339.

Step 2 (*R*)-1-[4-Chloro-3-(3-methyl-4-nitro-phenoxy)-2-fluoro-phenyl]-propylamine (300 mg, 0.82 mmol) was treated as described in Example 131, step 1 and then as Example 28. The product was purified by column chromatography. Elution with 0-10% *iso*-propyl alcohol in ethyl acetate afforded [2-((R)-3-{(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-methyl-4-nitro-phenoxy)-phenyl]-propylamino}-butyrylamino)-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (77 mg). MS: $[M+H]^+$ 567. Further elution gave the (*R,S*) isomer (79 mg). MS: $[M+H]^+$ 567.

Step 3 A mixture of [2-((*S*)-3-{(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-methyl-4-nitro-phenoxy)-phenyl]-propylamino}-butyrylamino)-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (75 mg, 0.132 mmol), iron powder (66 mg, 1.19 mmol) and iron (II) sulfate heptahydrate (81 mg, 0.291 mmol) in dioxane/water (5:1, 6 ml) was heated to reflux for 90 mins. The hot reaction mixture was filtered and the solids washed with dioxane and ethyl acetate. The combined filtrates were concentrated and purified by column chromatography. Elution with 0-20% methanol in ethyl acetate generated [2-((*S*)-3-{(*R*)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(4-amino-3-methyl-phenoxy)-

phenyl]-propylamino}-butyrylamino)-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester (67 mg) as a colourless oil. MS: $[M+H]^+$ 537.

Step 4 [2-((*S*)-3-{(*R*)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(4-amino-3-methyl-phenoxy)-phenyl]-propylamino}-butyrylamino)-ethyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester was hydrolysed with HCl as described in Example 3, step 3 to afford the title compound (56 mg) as a white solid.

Example 244

(S)-3-{(R)-1-[3-(4-Acetylamino-3-methyl-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propylamino}-butyramide. hydrochloride

Step 1 A solution of (*R*)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-amino-3-methyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (prepared as described in Example 112) (110 mg, 0.267 mmol), acetyl chloride (19 µl, 0.267 mmol) and triethylamine (74 µl, 0.534 mmol) in DCM (4 ml) was stirred for 1 hour at room temperature, before 1M sodium hydrogen carbonate was added. The aqueous fraction was extracted into DCM and the organic fractions were dried, filtered and concentrated to afford *N*-(4-{6-Chloro-2-fluoro-3-[(*R*)-1-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-2-methyl-phenyl)-acetamide (114 mg) as an off-white foam. MS: $\{M+H\}^+$ 455.

Step 2 *N*-(4-{6-Chloro-2-fluoro-3-[(*R*)-1-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-2-methyl-phenyl)-acetamide was hydrolysed with HCl and then reductively aminated with acetoacetamide using the procedures described in Example 3. The product was purified by column chromatography. Elution with 0-20% ethanol in ethyl acetate gave the (*S,R*) isomer title compound as a white solid. The mixed fraction was columned again, eluting with 10-20% methanol in ethyl acetate to afford the corresponding (*R,R*) isomer as a white solid.

Example 248

5-{3-[(R)-1-((R)-2-Carbamoyl-1-methyl-ethylamino)-propyl]-6-chloro-2-fluoro-phenoxy}-pyridine-2-carboxylic acid amide. hydrochloride

Step 1 Key Intermediate 3 was treated with 2-cyano-5-chloropyridine as described in Example 112, step 1 to provide (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(6-cyano-pyridin-3-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (281 mg) as an off-white solid. MS: $[M+H]^+$ 410.

Step 2 A solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(*R*)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(6-cyano-pyridin-3-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (281 mg) in 2M HCl in ethyl acetate (2 ml) was stirred at room temperature for 6 hours. The solvent was decanted off and the residue

dried under reduced pressure and triturated with ethyl acetate to give 5-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridine-2-carboxylic acid amide (271 mg) as a yellow solid. MS: $[M+H]^+$ 324.

Step 3 5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridine-2-carboxylic acid amide (271 mg, 0.76 mmol) was reductively aminated with acetoacetamide as described in Example 3, step 2. The product was purified by preparative hplc to afford the (*R,R*) isomer title compound (48 mg) as a white solid. Further elution yielded the corresponding (*R, S*) isomer (9 mg) also as a white solid.

Example 261

(S)-1-(2,4-Dichloro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine. hydrochloride

Step 1 A solution of 2,6-dichloro-3-methylphenol (5.0 g, 28.2 mmol) and acetic anhydride (5.0 ml, 53 mmol) in pyridine (10 ml) was stirred at room temperature overnight, then concentrated. The residue was partitioned between diethyl ether and 2M HCl. The organic fraction was washed with sodium hydrogen carbonate, dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to leave acetic acid 2,6-dichloro-3-methylphenyl ester (5.97 g) which was used without further purification. MS: $[M+H]^+$ 519.

Step 2 Acetic acid 2,6-dichloro-3-methylphenyl ester (5.95 g, 26.9 mmol) was treated with NBS followed by silver nitrate, as described in Key Intermediate 1, steps 2 and 3, alternative procedure to form 2,4-dichloro-3-acetoxybenzaldehyde (6.3 g) as an impure orange solid. MS: $[M+H]^+$ 233.

Step 3 2M Sodium hydroxide (60 ml, 120 mmol) was added to a solution of 2,4-dichloro-3-acetoxybenzaldehyde (6.0 g, 25.8 mmol) in methanol (60 ml) and the resulting solution was heated to 50 °C for 2 hours. 2M HCl (80 ml) and water (50 ml) were added and the resulting precipitate was separated by filtration, washed with water and dried to afford 2,4-dichloro-3-hydroxybenzaldehyde (4.085 g) as a cream solid. MS: $[M-H]^-$ 189.

Step 4 2,4-Dichloro-3-hydroxybenzaldehyde (1.0 g, 5.23 mmol) was treated as described in Key Intermediate 1, step 1, alternative procedure to give 2,4-dichloro-3-phenoxybenzaldehyde (380 mg) as an impure fawn solid.

Step 5 2,4-Dichloro-3-phenoxybenzaldehyde was treated as described in Key Intermediate 1, steps 4-6 to afford the title compound as a white solid.

Example 266

R)-1-[4-Chloro-3-(3-chloro-4-nitro-phenoxy)-2-fluoro-phenyl]-propylamine (Example 266A); and 3-{(R)-1-[4-Chloro-3-(3-chloro-4-nitro-phenoxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl-amino}-

butyramide (Example 266B); and (S)-3-{(R)-1-[3-(4-Amino-3-chloro-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl-amino}-butyramide. dihydrochloride (Example 266C)

Step 1 (*R*)-1-[4-Chloro-3-(3-chloro-4-nitro-phenoxy)-2-fluoro-phenyl]-propylamine (Example 266A - prepared as described in Example 112, steps 1 and 3 using 3-chloro-4-nitrophenyl boronic acid in step 1) (227 mg, 0.77 mmol) was reductively aminated with acetoacetamide (78 mg, 0.77 mmol) as described in Example 88 to give 3-{(R)-1-[3-(3-chloro-4-nitro-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl-amino}-butyramide (Example 266B) (244 mg) as a mixture of diastereoisomers.

Step 2 A mixture of iron (255 mg, 4.6 mmol), iron (II) sulphate heptahydrate (310 mg, 1.1 mmol) and 3-{(R)-1-[3-(3-chloro-4-nitro-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl-amino}-butyramide (244 mg, 0.5 mmol) in dioxane (5 ml) and water (1 ml) was heated to reflux overnight. The reaction mixture was allowed to cool, then filtered. The filtrate was concentrated and purified by preparative hplc to generate the (*R,S*) isomer (Example 266C) (45 mg as a beige solid. Further elution provided the corresponding (*R,R*) isomer (Example 267) (100 mg) also as a beige solid.

Example 271

trans-N-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzyl)-cyclohexane-1,4-diamine. dihydrochloride

Step 1 1-Bromomethyl-4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzene was prepared by a method analogous to that of Key Intermediate 1, step 2. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): 7.37-7.22 (4H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 6.92 (2H, d), 4.50 (2H, d).

Step 2 A solution of 1-bromomethyl-4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzene (0.25 g, 0.792 mmol) in DMF (1.50 mL) was added to a solution of N-Boc-trans-1,4-cyclohexanediamine (0.204 g, 0.951 mmol) and pyridine (0.169 mL, 1.58 mmol) in DMF (1.25 mL) dropwise at 0 °C. The mixture was left in the ice bath and was warmed to room temperature overnight. The reaction was diluted with Et_2O and water, the phases were separated and the aqueous layer was extracted into Et_2O (x3), combined organic extracts were dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. The crude [4-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzylamino)-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butyl ester was diluted with 1,4-dioxane (2.00 mL) and HCl (4M in 1,4-dioxane, 5.00 mL) was added and the mixture was left to stand for 5 hours before it was concentrated. Preparative HPLC followed by HCl salt formation provided [3-(4-amino-3-methyl-phenoxy)-2,4-difluoro-benzyl]-pyridin-4-yl-amine as the dihydrochloride salt, 102 mg.

Example 272

trans-N-(2-Fluoro-4-methyl-3-phenoxy-benzyl)-cyclohexane-1,4-diamine. dihydrochloride

To a microwave tube was added [4-(2-fluoro-4-methyl-3-phenoxy-benzylamino)-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.144 g, 0.321 mmol), methylboronic acid (0.0576 g, 0.962 mmol), palladium(II) acetate (0.00288 g, 0.0128 mmol), S-Phos (0.0105 g, 0.0257 mmol) and tripotassium phosphate (0.136 g, 0.641 mmol) followed by toluene (1.04 mL). The flask was evacuated and refilled with nitrogen twice before the tube was sealed and heated under microwave irradiation at 120 °C for 40 minutes. The mixture was then diluted with EtOAc, filtered, and concentrated. The crude material was diluted with EtOAc (2.00 mL) and HCl (saturated in EtOAc, 5.00 mL) was added and the mixture was left to stand for 5 hours before it was filtered and washed with EtOAc to give N-(2-fluoro-4-methyl-3-phenoxy-benzyl)-cyclohexane-1,4-diamine as the dihydrochloride salt, 95 mg.

Example 273

trans-N-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzyl)-N-ethyl-cyclohexane-1,4-diamine. dihydrochloride

Step 1 A solution of [4-(2-fluoro-4-methyl-3-phenoxy-benzylamino)-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.107 g, 0.238 mmol) in acetic anhydride (2.38 mL) and pyridine (2.38 mL) was stirred at room temperature overnight before it was concentrated. The residue was partitioned between water and $CHCl_3$ and extracted into $CHCl_3$ (x3). The combined organic extracts were dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. The material was taken into EtOAc and saturated HCl in EtOAc was added dropwise. The reaction was stirred at room temperature overnight before the mixture was concentrated. Preparative HPLC provided N-(4-amino-cyclohexyl)-N-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzyl)-acetamide, 74 mg. ^{1}H NMR (Mixture of rotamers) (400 MHz, DMSO-d6): 7.99-7.72 (2H, m), 7.55-7.30 (3H, m), 7.22-7.02 (2H, m), 6.94-6.83 (2H, m), 4.59 (0.8H, s), 4.45 (1.2H, s), 4.30-4.16 (0.4H, m), 3.79-3.69 (0.6H, m), 2.99-2.87 (1H, m), 2.20 (1.6H, s), 1.98-1.87 (3.5H, m), 1.73 (1.2H, d), 1.63-1.31 (4.7H, m). MS: [M+Na]+ 413.0.

Step 2 To a stirred solution of N-(4-amino-cyclohexyl)-N-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzyl)-acetamide (0.04 g, 0.102 mmol) in THF (0.256 mL) at 0 °C was added borane in THF (1M solution, 0.512 mL, 0.512 mmol) dropwise. The mixture was stirred at room temperature for overnight then at 50 °C for 5 hours before it was quenched at 0 °C by the addition of excess MeOH (~3 mL). The mixture was stirred at room temperature for overnight before the solvents were removed under vacuum. Preparative HPLC provided N-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-benzyl)-N-ethyl-cyclohexane-1,4-diamine which was converted to the dihydrochloride salt, 9.1 mg.

Example 274

{3-[3-((S)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-5-fluoro-phenyl}-methanol. hydrochloride

Step 1 Key Intermediate 3 (0.3 g, 0.975 mmol) was coupled with (3-fluoro-5-methoxycarbonyl-phenyl)boronic acid (0.297 g, 2.44 mmol) using the method described in Key Intermediate 1, step 1 providing 3-(6-chloro-3-{(S)-1-[(S)-2,2-dimethyl-propane-sulfinamide]-propyl}-2-fluoro-phenoxy)-5-fluoro-benzoic acid methyl ester. MS: [M+H]+ 460.0.

Step 2 A solution of 3-(6-chloro-3-{(S)-1-[(S)-2,2-dimethyl-propanesulfinamide]-propyl}-2-fluoro-phenoxy)-5-fluoro-benzoic acid methyl ester (0.711 g, 1.55 mmol) and 1M lithium hydroxide (1M, 4.64 mL, 4.64 mmol) in 1,4-dioxane (7.73 mL) was stirred at room temperature for 3 hours before the solvents evaporated. The residue was partitioned between 5% citric acid solution and $CHCl_3$ and extracted into $CHCl_3$ (x3). The combined organic extracts were dried (sodium sulfate), filtered, concentrated and was used without further purification. To a stirred solution of 3-(6-chloro-3-{(S)-1-[(S)-2,2-dimethyl-propanesulfinamide]-propyl}-2-fluoro-phenoxy)-5-fluoro-benzoic acid in THF (3.82 mL) at 0 °C was added borane in THF (1M solution, 4.58 mL, 4.58 mmol) dropwise. The mixture was stirred at 50 °C for overnight before it was quenched at 0 °C by the addition of excess MeOH followed by piperazine (0.658 g, 7.64 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight before the solvents were removed under vacuum. The residue was taken into EtOAc, washed with water (x2), brine, dried (sodium sulfate), filtered, concentrated and was used without further purification. (S)-N-{(S)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(3-fluoro-5-hydroxymethyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-2,2-dimethyl-propanesulfinamide was taken into MeOH (3.09 mL), and 4M HCl in 1,4-dioxane (3.09 mL) was added dropwise. The reaction was stirred at room temperature for 1.5 hours before the mixture was concentrated (500 mg). 150 milligrams was subject to preparative HPLC and provided {3-[3-((S)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-5-fluoro-phenyl}-methanol which was converted to the hydrochloride salt, 81 mg.

Example 275

[(S)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-(1H-imidazol-2-yl)-amine. hydrochloride

To a microwave tube was added (*S*)-1-(2-chloro-4-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine (0.2 g, 0.715 mmol) (prepared analogously to Key Intermediate 1), 2-chloroimidazole (0.088 g, 0.858 mmol), p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.068 g, 0.357 mmol) and toluene (1.22 mL). The tube was evacuated and refilled with nitrogen twice before the tube was sealed and heated at 160 °C for 8 hours. Upon cooling the mixture was partitioned between

$CHCl_3$ and saturated sodium hydrogen carbonate solution, the phases were separated and the aqueous layer was extracted into $CHCl_3$ (x3). Combined organic extracts were dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. Preparative HPLC and provided [(S)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-(1H-imidazol-2-yl)-amine, 30.1 mg, and [(S)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propyl]-bis-(1H-imidazol-2-yl)-amine, 29.8 mg.

Example 276

(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamine. hydrochloride and (S)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamine. hydrochloride

Step 1 A 2-neck flask fitted with a condenser and containing magnesium (0.397 g, 16.3 mmol) was made anhydrous by heating under a stream of N_2. The magnesium was stirred overnight before a small crystal of iodine and THF (24.5 mL) were added. 4-(Bromomethyl)-tetrahydropyran (2.66 g, 14.8 mmol) was added dropwise, over 30 minutes, whereupon the iodine colour paled significantly. Finally the mixture was heated at 50 °C for an additional 5 hours and then cooled to room temperature. To a stirred solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid 1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-meth-(E)-ylideneamide (1.5 g, 4.24 mmol) in THF (29.7 mL) at -78 °C was added the Grignard solution dropwise. The mixture was left in the cold bath and allowed to warm to room temperature overnight before it was quenched at 0 °C by the addition of saturated ammonium chloride solution. The phases were separated and the aqueous phase was extracted into EtOAc (x3). Combined organic extracts were dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. Column chromatography eluting with a gradient of 50% EtOAc / petrol to 100% EtOAc provided (R)-N-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethyl]-2,2-dimethyl-propanesulfinamide, 432 mg. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.45-7.26 (4H, m), 7.08 (1H, t), 6.84 (2H, d), 4.76 (1H, t), 3.97-3.82 (2H, m), 3.45-3.34 (2H, m), 2.01-1.88 (1H, m), 1.83-1.71 (1H, m), 1.71-1.55 (3H, m), 1.41-1.25 (2H, m), 1.18 (9H, s). MS: [M+H]+ 454.0. Further elution with 2% MeOH / EtOAc gave (R)-N-[(S)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethyl]-2,2-dimethyl-propanesulfinamide, 1.25g. ^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.47-7.26 (4H, m), 7.07 (1H, t), 6.93-6.82 (2H, m), 4.77-4.66 (1H, m), 3.94-3.87 (2H, m), 3.40-3.34 (2H, m), 2.00-1.88 (1H, m), 1.79-1.60 (4H, m), 1.37-1.27 (2H, m), 1.24 (9H, s). MS: [M+H]+ 454.0.

Step 2 (R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamine was prepared by a method analogous to that of Key Intermediate 1, step 6.

(S)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamine was prepared by a method analogous to that of Key Intermediate 1, step 6.

Example 277

(S)-N-(2-Amino-ethyl)-3-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamino]-butyramide. dihydrochloride

Step 1 (R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamine (0.425 g, 1.1 mmol) was converted to the free-base by partition between $CHCl_3$ and saturated sodium hydrogen carbonate solution, the phases were separated and the aqueous layer was extracted into $CHCl_3$ (x2). Combined organic extracts were dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. To a reaction vial was added the (R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamine, lithium perchlorate (0.164 g, 1.54 mmol) and (2E)-1-[(3aS,6R,7aR)-tetrahydro-8,8-dimethyl-2,2-dioxido-3H-3a,6-methano-2,1-benzisothiazol-1(4H)-yl]-2-buten-1-one (0.374 g, 1.32 mmol). The tube was evacuated and refilled with nitrogen twice before the tube was stirred at room temperature for 5 days before the mixture was diluted with EtOAc, washed with water (x2), dried (sodium sulfate), filtered and concentrated. Column chromatography eluting with a gradient of 30% EtOAc / petrol to 60% EtOAc / petrol gave 3-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamino]-1-[(3aS,6R,7aR)-tetrahydro-8,8-dimethyl-2,2-dioxido-3H-3a,6-methano-2,1-benzisothiazol-1(4H)-yl]-butan-1-one as a 3:1 mixture of diastereomers, 503 mg. MS: [M+H]+ 633.2.

Step 2 A solution of 3-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamino]-1-[(3aS,6R,7aR)-tetrahydro-8,8-dimethyl-2,2-dioxido-3H-3a,6-methano-2,1-benzisothiazol-1(4H)-yl]-butan-1-one (0.503 g, 0.794 mmol) in 1M lithium hydroxide (1M solution, 1.19 mL, 1.19 mmol) and THF (3.97 mL) was stirred at room temperature overnight before the solution was concentrated to dryness to give 3-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamino]-butyric acid, 391 mg. Used without further purification. MS: [M+H]+ 436.0.

Step 3 (S)-N-(2-Amino-ethyl)-3-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamino]-butyramide and (R)-N-(2-amino-ethyl)-3-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamino]-butyramide were prepared from 3-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamino]-butyric acid (0.092 g, 0.211 mmol) by a method analogous to that of Example 223. (S)-N-(2-amino-ethyl)-3-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-

ethylamino]-butyramide, 14 mg: and (R)-N-(2-amino-ethyl)-3-[(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethylamino]-butyramide, 9 mg:

Example 279

1-[3-(4-Chloro-phenoxy)-2,4-difluoro-phenyl]-propylamine. hydrochloride

Chlorine gas was bubbled through a solution of 1-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine hydrochloride (100mg) in 5% MeOH/DCM (10ml) for 5 minutes then the solution was stirred at room temperature overnight.. The reaction mixture was diluted with DCM, washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, then dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was triturated with diethyl ether and the resultant solid collected by filtration and sucked dry to give 48mg 1-[3-(4-chloro-phenoxy)-2,4-difluoro-phenyl]-propylamine as a white solid.

Example 294

3-Amino-3-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propan-1-ol. hydrochloride

To a stirred solution of 3-amino-3-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propionic acid methyl ester (as described in Example 20)(0.136 g, 0.44 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C was added lithium aluminium hydride in THF (2M solution, 0.66 mL, 1.3 mmol) dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 1h 30mins, water (0.3ml) was added carefully and then 1N NaOH (0.6ml) and water (0.3ml) were added successively. The resulting suspension was filtered through a plug of Na_2SO_4, evaporated under reduced pressure and the residue purified by flash column chromatography eluting with 2N NH_3 in MeOH/DCM (3:97) to give 41 mg of 3-amino-3-(2,4-difluoro-3-phenoxy-phenyl)-propan-1-ol as a colourless powder.

Example 314

3-{(R)-1-[(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamino]-ethyl}-1H-pyridin-2-one. hydrochloride

To a suspension of (*R*)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine hydrochloride (prepared in analogous manner to Key Intermediate 1, but using 6-chloro-2-fluoro-3-methyl phenol as starting material) (400 mg, 1.3 mmol) in DCE (6 ml) was added triethylamine (180 µl, 1,26 mmol), 1-(2-chloro-pyridin-3-yl)-ethanone (0.2 g, 1.26 mmol) and glacial acetic acid (156 µl, 2.6 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h, and then for an additional 72 hr after sodium triacetoxyborohydride (540 mg, 2.6 mmol) was added. It was poured into 1 M sodium hydroxide and extracted into DCM and evaporated. The residue was heated under reflux for 48 h in a mixture 6 N HCl (3 ml) and THF (3 ml). The solvents were evaporated and the crude residue purified by preparative hplc to give the (*R,R*) isomer

title compound (6 mg) as a white solid. Further elution afforded the (*S,R*) isomer (17 mg) as a white solid.

Example 337

(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-methoxy-propylamine hydrochloride

Step 1 A solution di-tert-butyl dicarbonate (0.173 g, 0.8 mmol) in dioxane (2 ml) was added dropwise to a solution of (R)-3-amino-3-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propan-1-ol hydrochloride (0.22 g, 0.7 mmol), prepared as described in Example 338, in dioxane/H_2O (3 ml/4 ml) containing sodium hydrogen carbonate at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred over the weekend. Solvent evaporated, residue taken up in DCM/H_2O, organic layer separated, dried over Na_2SO4, filtered and evaporated. Crude residue purified by flash column chromatography eluting with 5% MeOH/DCM to give [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.24 g) as a colourless oil that solidifies upon standing. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.48 (2H, d), 7.41-7.26 (4H, m), 7.18-7.05 (1H, m), 6.86 (3H, d), 4.94-4.79 (1H, m), 4.52 (1H, t), 3.57 (1H, s), 3.45-3.33 (2H, m), 1.90-1.78 (1H, m), 1.78-1.65 (1H, m), 1.36 (9H, s).

Step 2 To a solution of [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.22 g, 0.55 mmol) in acetonitrile (5 ml) were added successively silver(I) oxide (1.3 g, 5.5 mmol) and methyl iodide (0.68 ml, 11 mmol). The reaction mixture was stirred for 48 h at room temperature, filtered through celite, filtrate evaporated and the residue purified by flash column chromatography eluting with 30% EtOAc/Petrol to give [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-methoxy-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.175 g) as a colourless solid. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.58-7.44 (2H, m), 7.41-7.28 (3H, m), 7.15-7.05 (1H, m), 6.86 (2H, d), 4.92-4.79 (1H, m), 3.39-3.33 (1H, m), 3.26-3.19 (1H, m), 3.17 (3H, s), 1.96-1.75 (2H, m), 1.40-1.16 (9H, m).

Step 3 A solution of [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-methoxy-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (0.09 g, 0.22 mmol) was dissolved in EtOAc (3 ml) saturated with HCl and stirred for 1h and the solvent was evaporated to dryness. The residue was triturated with Et_2O and the solid collected and dried to give (R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-methoxy-propylamine hydrochloride (58 mg) as a colourless powder.

Example 338

3-Amino-3-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propan-1-ol. hydroc hloride

To a stirred solution of (S)-3-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propionic acid (0.204 g, 0.49 mmol) (prepared as described for Key Intermediates 8 and 9 in THF (5 mL) at 0 °C was added borane in THF (1M solution, 1.2 mL, 1.2 mmol) dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 1h 30mins, quenched by dropwise addition of 10% citric acid and extracted with DCM. The combined extract was washed with H_2O, dried over Na_2SO_4, filtered and evaporated. The residue was purified by flash coloum chromatography eluting with 5% MeOH/DCM to give 0.16 g of (R)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [(S)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-amide as a colourless powder. 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.43-7.35 (2H, m), 7.35-7.26 (2H, m), 7.12-7.02 (1H, m), 6.84 (2H, d), 3.81-3.71 (1H, m), 3.70-3.60 (1H, m), 2.25-2.12 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.20 (9H, s). $[M+H]^+ = 400$

To a stirred solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(S)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-hydroxy-propyl]-amide (0.07g, 0.17 mmol) in MeOH (2 ml) was added 4 N HCl/dioxane (00.3 ml). The mixture was stirred at room temperature for 1 h, the solvent was evaporated and the residue triturated with Et_2O and filtered to give 0.05g of the title compound as a hydrochloride salt.

Example 357

(R)-1-(4-Chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-fluoro-propylamine. hydrochloride

To a solution of [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-hydroxy-propyl] carbamic acid tert-butyl ester (0.33 g, 0.83 mmol) (prepared as described in Example 337 step 1) in DCM at -78 °C under an inert atmosphere were successively added DBU (0.19 ml, 1.25 mmol) and XtalFluorE (0.29 g, 1.25 mmol) and the mixture stirred at -78 °C for 30 minutes and then allowed to warm to room temperature. The reaction was quenched with 5% aq. $NaHCO_3$, stirred for 15 minutes and extracted twice with DCM. Combined organics dried over Na_2SO_4, filtered, evaporated and the residue purified by flash column chromatography eluting with 50% to 100% EtOAc in petrol. The fractions with mass corresponding to the desired product were combined and evaporated. The residue was treated with 4N HCl/dioxane (3 ml) overnight and the solvent evaporated. Trituration of the resulting solid residue with Et_2O gave the title compound as a colourless powder (11mg). 1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 7.39-7.29 (2H, m), 7.16-7.06 (1H, m), 6.90 (2H, d), 4.80 (1H, dd), 4.74-4.64 (0.5H, m), 4.63-4.47 (1H, m), 4.46-4.36 (0.5H, m), 2.60-2.27 (2H, m). {M+H]+ 298.

Example 361

4-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-phenylamine hydrochloride

(R)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(4-amino-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (450 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq) was dissolved in EtOAc (4.5 ml) and 2.1 M HCl in EtOAc (1.07 ml, 2.26 mmol, 2.0 eq) charged. After stirring for 1 hour MeOH (2 ml) and additional 2.1 M HCl in EtOAc (0.54 ml, 1.13 mmol, 1.0 eq) were added. After stirring for 30 minutes analysis (HPLC) indicated complete conversion and the mixture was concentrated *in vacuo*. The solid obtained was slurried in 3:1 hepane/Et_2O (16 ml), filtered off, washed with heptanes (3 ml) and was dried *in vacuo* at 30 °C overnight, to give 4-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-phenylamine hydrochloride (377 mg, 1H NMR >95%, 1.13 mmol, quantitative yield).

Example 362

(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-nitro-phenoxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride

To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-nitro-phenoxy)-phenyl]-propyl}-amide (1.310 mg, 3.05 mmol, 1.0 eq) (Example 360 Step 1) in EtOAc (40 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (4.5 ml, 9.5 mmol, 3.1 eq) and stirred at RT for 1 hour. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue was slurried in 3:1 heptane:Et_2O (30 ml) for 4 hours, the solids were filtered and washed with 3:1 heptane:Et_2O (2 x 10 ml). The solids were dried in an oven at 40 °C for overnight under vacuum to give (R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-nitro-phenoxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride (819 mg, ^1H NMR >95%, 2.27 mmol, 74% yield). 1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.83 (3H, s), 8.29-8.23 (2H, m), 7.78-7.67 (2H, m), 7.22-7.16 (2H, m), 4.38 (1H, q), 2.01-1.81 (2H, m), 0.83 (3H, t).

Example 363

N-{4-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-phenyl}-acetamide hydrochloride

Step 1 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(4-amino-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (400 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) (Example 360 Step 2) in DCM (2 ml) was added neutral alumina (153 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq) and acetic anhydride (0.09 ml, 1.10 mmol, 1.0 eq). After stirring for 1 hour analysis (HPLC) indicated complete conversion. The mixture was filtered then concentrated *in vacuo*, to give N-(4-{6-chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-{(R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino}-propyl]-phenoxy}-phenyl)-acetamide (400 mg, 1H NMR >95%, 0.91 mmol, 91% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.40 (2H, d), 7.22-7.10 (3H, m), 6.84 (2H, d), 4.42 (1H, dd), 3.73 (1H, d), 2.06 (3H, s), 2.01-1.90 (1H, m), 1.86-1.74 (1H, m), 1.21 (9H, s), 0.88 (3H, t).

Step 2 N-(4-{6-Chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-{(R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino}-propyl]-phenoxy}-phenyl)-acetamide (450 mg, 0.91 mmol, 1.0 eq) was dissolved in EtOAc (4 ml) and 2.1 M HCl in EtOAc (0.9 ml, 1.80 mmol, 2.0 eq) charged. After stirring for 1 hour

analysis (HPLC) indicated complete conversion and the mixture was concentrated *in vacuo*. The solid obtained was slurried in 3:1 hepane/Et_2O (15 ml), filtered off, washed with heptanes (3 ml) and was dried *in vacuo* at 30 °C overnight, to give N-{4-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-phenyl}-acetamide hydrochloride (270 mg, 1H NMR >95% (excluding 7% solvents), 0.67 mmol, 74% yield).

Example 364

3-{4-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-phenyl}-1,1-dimethyl-urea hydrochloride

Step 1 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(4-amino-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (Example 360 Step 2) (400 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) in DCM (4 ml) was added Et_3N (0.42 ml, 3.00 mmol, 3.0 eq) and DMAP (5 mg) followed by dimethyl carbamoyl chloride (0.23 ml, 2.50 mmol, 2.5 eq) dropwise over 1 min. The mixture was heated to 40 °C and stirred for 3 days, after which time analysis (HPLC) indicated complete conversion. The mixture was cooled to room temperature, water (4 ml) added and the mixture stirrred for 30 min. The layers were separated, the aqueous extracted with DCM (2 x 10 ml), the combined organics dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica (10 g), eluting with 1% MeOH/EtOAc to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid ((R)-1-{4-chloro-3-[4-(3,3-dimethyl-ureido)-phenoxy]-2-fluoro-phenyl}-propyl)-amide (410 mg, 1H NMR ~90%, 0.79 mmol, 78% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.30-7.21 (3H, m), 7.14-7.09 (1H, m), 6.81 (2H, m), 6.23 (1H, br s), 4.44 (1H, dd), 3.52 (1H, d), 3.00 (6H, s), 1.99-1.91 (1H, m), 1.83-1.75 (1H, m), 1.20 (9H, s), 0.87 (3H, t).

Step 2 (R)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid ((R)-1-{4-chloro-3-[4-(3,3-dimethyl-ureido)-phenoxy]-2-fluoro-phenyl}-propyl)-amide (400 mg (90%), 0.77 mmol, 1.0 eq) was dissolved in EtOAc (20 ml) and 2.1 M HCl in EtOAc (1.0 ml, 2.10 mmol, 2.75 eq) charged. After stirring for 1 hour analysis (HPLC) indicated complete conversion and the suspension was filtered, the solid washed with Et_2O (3 ml) and dried *in vacuo* at 40 °C overnight, to give 3-{4-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-phenyl}-1,1-dimethyl-urea hydrochloride (225 mg, 1H NMR ~95%, 0.56 mmol, 73% yield).

Example 365

7-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one hydrochloride

Step 1 To a stirred mixture of 5-fluoro-2-nitro-phenol (10 g, 64 mmol, 1 eq) and K_2CO_3 (13.2 g, 96 mmol, 1.5 eq) in acetonitrile (360 ml) at 0 °C was added benzyl bromide

(8.4 ml, 70 mmol, 1.1 eq) dropwise and the reaction was heated to 40 °C overnight. The reaction was cooled to room temperature, poured into water (350 ml), extracted with EtOAc (2 x 400 ml), washed with brine (400 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified *via* column chromatography (silica, 200 g) eluting with 5% EtOAc/95% heptanes up to 20% EtOAc/80% heptanes to give 2-benzyloxy-4-fluoro-1-nitro-benzene, (14.0 g, LC 97.2%, 56.6 mmol, 88% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.97 (1H, dd), 7.46-7.37 (5H, m), 6.83 (1H, dd), 6.77-6.71 (1H, m), 5.23 (2H, s).

Step 2 To a flask was charged (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide (5.22 g, 17.0 mmol, 1.0 eq), 2-benzyloxy-4-fluoro-1-nitro-benzene (5.03 g, 20.3 mmol, 1.2 eq), Cs_2CO_3 (11.04 g, 33.88 mmol, 2.0 eq) and DMSO (200 ml) and the stirred mixture was heated to 100 °C under N_2 overnight. The reaction was allowed to cool to RT, diluted with water (200 ml) and extracted with EtOAc (3 x 500 ml). The combined organics were washed with water (3 x 200 ml) and brine (3 x 100 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo.* The residue was purified *via* column chromatography (silica, 470 g) eluting with 25% EtOAc/heptanes to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(3-benzyloxy-4-nitro-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (8.1 g, ^1H NMR >80%, 80% active, 12.1 mmol, 71% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.96 (1H, d), 7.50-7.12 (7H, m), 6.65 (1H, d), 6.55 (1H, dd), 5.19 (2H, m), 4.34 (1H, q), 3.53 (1H, d), 2.06-1.73 (2H, m), 1.18 (9H, s), 0.93 (3H, t).

Step 3 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(3-benzyloxy-4-nitro-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (8.80 g, 16.4 mmol, 1.0 eq) in MeOH (400 ml) was added Fe powder (9.18 g, 164 mmol, 10.0 eq) and a solution of NH_4Cl (8.77 g, 164 mmol, 10.0 eq) in water (200 ml). The reaction was heated to 76 °C for 1 hour, cooled to RT, filtered through Celite and washed with MeOH (3 x 200 ml). The filtrate was concentrated *in vacuo* and extracted with DCM (2 x 150 ml). The organics were washed with brine (100 ml), phase separated and concentrated *in vacuo.* The crude material was adsorbed onto silica (38 g) and purified *via* column chromatography (silica, 430 g) eluting with 30% EtOAc/heptanes to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(4-amino-3-benzyloxy-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (6.5 g, ^1H NMR >90%, 11.58 mmol, 71% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.43-7.28 (5H, m), 7.22 (1H, dd), 7.12-7.06 (1H, m), 6.66-6.58 (2H, m), 6.30 (1H, dd), 5.03 (2H, m), 4.41 (1H, q), 3.62 (2H, s), 3.52 (1H, d), 2.05-1.78 (2H, m), 1.18 (9H, s), 0.88 (3H, t).

Step 4 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(4-amino-3-benzyloxy-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (500 mg, 0.99 mmol, 1 eq) in DCM (11 ml) at 0 °C was added 1M BCl_3 in DCM (2 ml, 2 mmol, 2.0 eq) slowly. The reaction

was stirred at 0 °C for 15 min. then warmed to RT and stirred for 1 hour. The reaction was poured onto ice (16 g) and stirred until >0 °C. The organic layer was separated and the aqueous layer washed with Et_2O (2 x 30 ml). The aqueous layer was taken to pH 8 with $NaHCO_3$, extracted with DCM (2 x 30 ml), phase separated and concentrated *in vacuo* to give 300 mg of crude material (NMR indicated >85% debenzylated material). To a solution of the crude residue in THF (4.5 ml) was added a sat. aqueous solution of $NaHCO_3$ (7.5 ml) followed by chloroacetyl chloride (0.10 ml, 1.2 mmol) dropwise. The reaction was stirred at RT for 15 min then heated to 40 °C overnight. The reaction was heated up to 60 °C for a further 5.5 hours then cooled to RT, dissolved in EtOAc (20 ml), separated and the organics washed with brine (15 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified *via* column chromatography (silica, 15 g) eluting with 1:1 EtOAc:heptanes to afford (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (200 mg, ^1H NMR >80%, 0.352 mmol, 36% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 9.43 (1H, s), 7.20-7.08 (2H, m), 6.63-6.59 (2H, m), 6.28 (1H, dd), 4.58-4.38 (4H, m), 2.04-1.71 (2H, m), 1.23 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Step 5 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (100 mg, 0.220 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (20 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (0.31 ml, 0.651 mmol, 3.0 eq) slowly. The suspension was stirred at RT for 30 min. then concentrated *in vacuo*. The residue was slurried in 1:3 Et_2O:heptanes (12 ml) for 1 hour, filtered and washed with heptanes (5 ml) to give 7-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-4H-benzo[1,4]oxazin-3-one hydrochloride (60 mg, ^1H NMR >95%, 0.155 mmol, 70% yield).

Example 366

(R)-1-[4-Chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propylamine dihydrochloride

Step 1 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (85 mg, 0.187 mmol, 1.0 eq) (Example 365 Step 4) in EtOAc (15 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (3 ml, 6.3 mmol, 33.7 eq) slowly. The suspension was stirred at RT for 1 hour then concentrated *in vacuo*. The residue was slurried in 1:3 Et_2O:heptanes (10 ml) for 1 hour, filtered and washed with heptanes (5 ml). To a solution of the collected solids in DCM (10 ml) was added sat. aqueous $NaHCO_3$ (5 ml) and the mixture was stirred until all the solids were dissolved. The layers were separated and the aqueous layer was washed with DCM (10 ml). The collected organic extracts were passed through a phase separator and concentrated *in vacuo*. The

residue was dissolved in THF (0.16 ml) and cooled to 0 °C. To the stirred solution was added 1M borane.THF complex in THF (0.26 ml 0.26 mmol, 1.4 eq) dropwise over 1 min. The reaction was warmed to RT and stirred overnight. Additional 1M borane.THF complex in THF (0.10 ml, 0.10 mmol, 0.5 eq) was added and the reaction was stirred for 1 hour. To the reaction MeOH (1 ml) was added dropwise and then stirred for 1 hour at RT then concentrated *in vacuo.* The residue was dissolved in MeOH (0.5 ml), 4M HCl in dioxane (0.2 ml, 0.8 mmol, 4.3 eq) was added and the reaction stirred for 15 min then concentrated *in vacuo.* The residue was partitioned between sat. aq. $NaHCO_3$ (1 ml) and DCM (2 ml) and the organic layer separated and concentrated *in vacuo*. The residue was purified *via* chromatography (silica, 10 g) eluting with 10% MeOH/DCM. The oil was triturated with Et_2O (3 ml) and the solid was dissolved in EtOAc (0.3 ml) and 2.1M HCl in EtOAc (0.5 ml, 1.05 mmol, 5.6 eq). The mixture was concentrated *in vacuo* and the solid was dried in an oven at 30 °C overnight under vacuum to give (R)-1-[4-chloro-3-(3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propylamine hydrochloride (34 mg, ^{1}H NMR 80%, 80% active, 0.073 mmol, 39% yield).

Example 367

(R)-1-[4-Chloro-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propylamine hydrochloride

Step 1 To a solution of [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (470 mg, 1.55 mmol, 1.0 eq) in DCM (75 ml) was added 3,4-(ethylenedioxy)benzene boronic acid (555 mg, 3.09 mmol, 2.0 eq) and powdered 4 Å molecular sieves (380 mg), followed by pyridine (0.30 ml, 3.71 mmol, 2.4 eq) and the mixture stirred until the majority was in solution. $Cu(OAc)_2$ (367 mg, 2.02 mmol, 1.3 eq) was added and the mixture stirred under air for 3 days, after which time analysis (LC) indicated approximately 30% product formation. The mixture was diluted with water (75 ml), stirred for 30 minutes, then the layers separated and the aqueous extracted with DCM (2 x 50 ml). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by chromatography on silica (50 g) eluting with DCM to provide {(R)-1-[4-chloro-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (182 mg, 1H NMR >95%, 0.42 mmol, 26.8% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.20-7.18 (1H, m), 7.09-7.01 (1H, m), 6.78-6.73 (1H, m), 6.40-6.36 (2H, m), 4.94 (1H, br s), 4.75-4.63 (1H, m), 4.27-4.16 (4H, m), 1.81-1.68 (2H, m), 1.40 (9H, br s), 0.89 (3H, t).

Step 2 {(R)-1-[4-Chloro-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (200 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq) was dissolved in EtOAc

(0.5 ml) and 2.1 M HCl in EtOAc (1.0 ml, 2.10 mmol, 4.6 eq) charged. After stirring for 1 hour analysis (HPLC) indicated 30% conversion, therefore 4 M HCl in EtOAc (0.5 ml, 2.00 mmol) was added and the mixture stirred overnight. Analysis (HPLC) indicated complete conversion after this time therefore the mixture was concentrated *in vacuo*, followed by heptanes azeotrope. The resulting solid was dried *in vacuo* at 40 °C overnight, to give 150 mg (R)-1-[4-chloro-3-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propylamine hydrochloride (150 mg, 1H NMR >95%, 0.40 mmol, 87% yield).

Example 368

(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyridin-4-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride

Step 1 To a solution of Key Intermediate KI-3a, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide (1.0 g, 3.25 mmol, 1.0 eq) in DMA (20 ml) was added potassium *tert*-butoxide (365 mg, 3.25 mol, 1.0 eq). The solution was stirred for 1 hour to give a yellow solution before addition of 2-chloro-4-fluoropyridine (855 mg, 6.50 mmol, 2.0 eq). The reaction was held at 100 °C for 16 hours and then allowed to cool to room temperature. Water (100 ml) was added and extracted with DCM (2 x 30 ml). The organic layers were washed with 10% aq. K_2CO_3 solution (30 ml), water (30 ml) and sat. brine (30 ml). The solution was dried, filtered and concentrated directly onto silica (2 g). The material was purified by column chromatography on silica (50 g), eluting with 2:1 up to 1:1 heptanes/EtOAc. The product fractions were combined and concentrated to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-3-(2-chloro-pyridin-4-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (800 mg, ^{1}H NMR >95% excluding solvent, 50% active, 0.95 mmol, 29% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.26 (1H, d), 7.32-7.15 (2H, m), 6.89 (1H, d), 6.80 (1H, dd), 4.40 (1H, q), 3.53 (1H, d), 2.10-1.50 (2H, m), 1.45 (9H, s), 0.87 (3H, t).

Step 2 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-3-(2-chloro-pyridin-4-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (1.10 g, 2.38 mmol, 1.0 eq) in MeOH (30 ml) was added ammonium formate (826 mg, 13.1 mmol, 5.5 eq) and 10% Pd/C (50% wet, 0.1 g). The mixture was heated at reflux for 2 hours. Additional ammonium formate (826 mg, 13.1 mmol, 5.5 eq) and 10% Pd/C (50% wet, 0.1 g) were added and the mixture heated at reflux for 4 hours. The catalyst was filtered off and fresh 10% Pd/C (50% wet, 0.1 g) added. After an additional reflux for 6 hours the catalyst was filtered off and washed with MeOH (10 ml). The solvent was removed *in vacuo* and the residue extracted into DCM (40 ml) and concentrated to give 901 mg of a crude yellow oil. The material was adsorbed onto silica (2 g) and purified by column chromatography on silica (30 g), eluting with 1:1 EtOAc/heptanes up to 100% EtOAc. The product fractions were combined and concentrated to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyridin-4-yloxy)-

phenyl]-propyl}-amide (301 mg, 1H NMR >90%, 0.70 mmol, 29% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.49 (2H, d), 7.30-7.15 (2H, m), 6.83 (2H, d),4.42 (1H, q), 3.56 (1H, d), 2.10-1.75 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.91 (3H, t).

Step 3 (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyridin-4-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (301 mg, 0.78 mmol) was dissolved in EtOAc (8 ml) and 2.1 M HCl in EtOAc (1.5 ml, 3.15 mmol) charged. After stirring for 1 hour, the solid was filtered off and washed with EtOAc (2 ml). The material was dried to give (R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyridin-4-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride (175 mg, 0.55 mmol, 71% yield) – see table 2.

Example 369

(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyridin-2-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride

Step1 A solution of 2-bromopyridine (360 mg, 2.28 mmol, 1.0 eq) and 2-pyridyl acetone (62 mg, 0.48 mmol, 0.2 eq) in *N*-methyl-2-pyrrolidone (14 ml) was vacuum degassed three times (release to nitrogen). Key Intermediate KI-3a, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide, (700 mg, 2.28 mmol, 1.0 eq) was added, followed by Cs_2CO_3 (1.48 g, 4.56 mmol, 2.0 eq) and CuBr (164 mg, 1.14 mmol, 0.5 eq), with further vacuum degassing performed after each addition. Once all reagents were added the mixture was heated to 115 °C and stirred for 16 hours after which time analysis (HPLC) showed 69% product and 21% starting material. The mixture was cooled to room temperature then poured into water (150 ml), the resulting suspension filtered, the solid washed with water and sucked dry. The solid was partitioned between water (50 ml) and DCM (50 ml), the mixture filtered and the filtrate layers separated. The aqueous was extracted with DCM (50 ml) then the combined organics passed through a phase separator and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography on silica (10 g), eluting with DCM to 1% MeOH/DCM. The product fractions were combined and concentrated to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyridin-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (483 mg, 1H NMR >95%, 1.25 mmol, 55% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.08 (1H, dd), 7.75-7.68 (1H, m), 7.27-7.24 (1H, m), 7.17 (1H, d), 7.08-6.98 (2H, m), 4.57 (1H, dd), 3.51 (1H, d), 2.04-1.94 (1H, m), 1.87-1.73 (1H, m), 1.21 (9H, s), 0.87 (3H, t).

Step 2 (R)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyridin-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (420 mg, 1.09 mmol, 1.0 eq) was dissolved in EtOAc (25 ml) and 2 M HCl in EtOAc (1.04 ml, 2.18 mmol, 2.0 eq) charged. After stirring for 1 hour, the mixture was concentrated *in vacuo*. The solid was slurried in 3:1 heptane/Et_2O (12 ml),

filtered off and washed with heptanes (3 ml). The material was dried to give (R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyridin-2-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride (325 mg, 1H NMR >95%, 1.02 mmol, 94% yield).

Example 370

4-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridin-2-ylamine hydrochloride

Step 1 To a solution of the compound of Example 368 Step 1, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-3-(2-chloro-pyridin-4-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide, (2.6 g, 6.20 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (40 ml) was added 2M HCl in EtOAc (10 ml, 20 mmol). After 16 hours at RT, the solvent was removed *in vacuo* and the residue azeotroped with toluene (500 ml). The solids were slurried in Et_2O (50 ml) and filtered to give 2.8 g of the HCl salt. This was added to DCM (15 ml) followed by sat. $NaHCO_3$ (10 ml). The organic layer was separated off and concentrated *in vacuo* to give 1520 mg (4.83 mmol) of the amine. This was redissolved in THF (25 ml) before charging sat. $NaHCO_3$ solution (25 ml) and di-*tert*-butyl dicarbonate (1105 mg, 5.06 mmol). After 16 hours, EtOAc (20 ml) was added and the organic layer separated off, washed with brine (10 ml), before being dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give 1.96 g crude solid. The material was adsorbed onto silica (5 g) and purified by column chromatography on silica (60 g), eluting with 1:3 EtOAc/heptanes. The product fractions were combined and concentrated to give {(R)-1-[4-chloro-3-(2-chloro-pyridin-4-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (1.51 g, ^{1}H NMR >95% excluding solvent, 88% active, 3.20 mmol, 52% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.26 (1H, d), 7.30-7.10 (2H, m), 6.75 (1H, m), 4.91 (1, bs), 4.71 (1H, obs bq), 1.70-1.65 (2H, m), 1.37 (9H, s), 0.91 (3H, t).

Step 2 To {(R)-1-[4-chloro-3-(2-chloro-pyridin-4-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (1400 mg, 3.37 mmol, 1.0 eq) was added palladium (II) chloride (30 mg, 0.17 mmol, 5 mol%), 1,8-diazabicycloundec-7-ene (560 mg, 3.68 mmol, 1.1 eq), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (140 mg, 0.34 mmol, 10 mol%) and 1-butanol (40 ml). Carbon monoxide gas (1L/min) was passed through the reaction whilst warming to 100°C. After 3.5 hours at 100°C, the reaction was cooled and EtOAc (30 ml) charged before filtering through Celite (10 g). The solvent was removed *in vacuo*, toluene (30 ml) charged and the solvent was removed *in vacuo*. The crude material was adsorbed onto silica (3 g) and purified by column chromatography on silica (40 g), eluting with 1:3 EtOAc/heptanes. The product fractions were combined and concentrated to give 4-[3-((R)-1-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridine-2-carboxylic acid butyl ester (1530 mg, ^{1}H NMR >95% excluding solvent, 89% active, 2.83 mmol, 84% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.60 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.30-7.10 (2H, m), 6.90 (1H, dd), 4.92

(1H, bs), 4.73 (1H, m), 4.39 (2H, t), 1.85-1.70 (4H, m), 1.40 (2H, m) 1.37 (9H, s), 0.95 (3H, t), 0.91 (3H, t).

Step 3 To 4-[3-((R)-1-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridine-2-carboxylic acid butyl ester (1350 mg, 2.81 mmol, 1.0 eq) in THF (20 ml) was added 1M aqueous LiOH (20 ml, 20 mmol, 7.1 eq). After 3 hours, the THF was removed *in vacuo* and the aqueous layer washed with Et_2O (2x10 ml), before being acidified to pH 4 by the addition of 10% citric acid (10 ml). Extraction with EtOAc (2x20 ml) and concentration gave 4-[3-((R)-1-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridine-2-carboxylic acid (1100 mg, ^{1}H NMR >95% excluding solvent, 93% active, 2.41 mmol, 86% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 13.0-12.0 (1H, bs), 8.63 (1H, d), 7.70-7.20 (4H, m), 4.64 (1H, q), 3.33 (1H, d), 1.80-1.50 (2H, m), 1.36 (9H, s), 0.83 (3H, t).

Step 4 A mixture of 4-[3-((R)-1-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridine-2-carboxylic acid (700 mg, 1.65 mmol, 1.0 eq), diphenylphosphoryl azide (650 mg, 2.36 mmol, 1.43 eq) and triethylamine (245 mg, 2.42mmol, 1.47 eq) in DMF (18 ml) was stirred for 16 hours at ambient temperature. Water (2 ml, 111 mmol, 67.3 eq) was added and the reaction heated at 100°C for 2 hours. The reaction was concentrated before addition of EtOAc (30 ml). The organic layer was washed with water (30 ml), 10% LiCl (30 ml) and sat. brine (30 ml) before undergoing drying and concentration *in vacuo*. The material was dissolved in DCM and loaded onto a SCX-2 (10 g) column. This was eluted with 100% DCM then 100% MeOH then 100% 7N NH_3 in MeOH. The product fractions were concentrated and further purified by column chromatography on silica (10 g), eluting with 1:1 EtOAc/heptanes. The product fractions were combined and concentrated to give {(R)-1-[3-(2-amino-pyridin-4-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (141 mg, ^{1}H NMR >90%, 0.36 mmol, 22% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.93 (1H, d), 7.30-7.05 (2H, m), 6.21 (1H, d), 5.88 (1H, d), 5.00 (1H, d), 4.74 (1H, q), 4.49 (2H, bs), 1.80-1.50 (2H, m), 1.40 (9H, s), 0.75 (3H, t).

Step 5 To {(R)-1-[3-(2-amino-pyridin-4-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (70 mg, 0.177 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (0.6 ml) was added 4M HCl in EtOAc (1.4 ml). After 20 hours at ambient temperature, additional 4M HCl in EtOAc (0.5 ml) was added. After 1 hour, the reaction was filtered and the solids washed with Et_2O (3 ml). The solid was oven dried at 40°C to give 4-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridin-2-ylamine hydrochloride (39 mg, 0.117 mmol, 66% yield) – see table 2.

Example 371

N-{4-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridin-2-yl}-acetamide hydrochloride

Step 1 To the compound of Example 370 Step 4, {(R)-1-[3-(2-amino-pyridin-4-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester, (70 mg, 0.177 mmol, 1.0 eq) in DCM (5 ml) was added acetic anhydride (20 mg, 0.195 mmol, 1.10 eq) and pyridine (20 µl, 0.248 mmol, 1.4 eq). After 16 hours, the reaction was washed with sat. $NaHCO_3$ solution (3 ml) and sat. brine (3 ml). After *concentration in vacuo*, the material was purified by column chromatography on silica (1 g), eluting with 1:1 EtOAc/heptanes. The product fractions were combined and concentrated to give {(R)-1-[3-(2-acetylamino-pyridin-4-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (91 mg, ^1H NMR >90% excluding solvents, 85% active, 0.177 mmol, 100% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.91 (1H, bs), 8.05 (1H, d), 7.84 (1H, obs s), 7.23 (1H, d), 7.13 (1H, t), 6.52 (1H, dd), 4.96 (1H, obs bs), 4.72 (1H, obs bs), 2.16 (3H, s), 1.80-1.50 (2H, m), 1.40 (9H, s), 0.91 (3H, t).

Step 2 {(R)-1-[3-(2-Acetylamino-pyridin-4-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (77 mg, 0.177 mmol, 1.0 eq) was dissolved in EtOAc (0.7 ml) and 4M HCl in EtOAc (1.5 ml) added. After 2 hours, the reaction was concentrated *in vacuo*. The solid was slurried in Et_2O (2 ml), filtered, washed with Et_2O (2 ml) and dried to give N-{4-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridin-2-yl}-acetamide hydrochloride (23 mg, 0.061 mmol, 35% yield).

Example 372

(R)-1-{4-Chloro-2-fluoro-3-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-phenyl}-propylamine hydrochloride

Step 1 To a solution of Key Intermediate KI-3e, [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester, (2.0 g, 6.59 mmol, 1.0 eq) in DCM (320 ml) was added 4-acetylphenyl boronic acid (2.16 g, 13.17 mmol, 2.0 eq) and powdered 4 Å molecular sieves (1.6 g), followed by pyridine (1.32 ml, 15.37 mmol, 2.3 eq) and the mixture stirred until the majority was in solution. $Cu(OAc)_2$ (1.56 g, 8.59 mmol, 1.3 eq) was added and the mixture stirred under air for 3 days, after which time analysis (LC) indicated approximately 30% product formation. The mixture was diluted with water (320 ml), stirred for 30 minutes, then the layers separated and the aqueous extracted with DCM (200 ml). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by chromatography on silica (250 g) eluting with DCM to provide {(R)-1-[3-(4-acetyl-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (1.2 g, 1H NMR ~70%, 1.99 mmol, 30.2% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.00-7.92 (2H, m),

7.27-7.23 (1H, m), 7.15-7.06 (1H, m), 6.89 (2H, m), 4.93 (1H, br s), 4.73 (1H, m), 2.56 (3H, s), 1.81-1.71 (2H, m), 1.41 (9H, br s), 0.91 (3H, t).

Step 2 To a solution of {(R)-1-[3-(4-acetyl-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (710 mg, 70% purity, 1.18 mmol, 1.0 eq) in toluene (1.5 ml) was added DMF.DMA (0.57 ml, 4.29 mmol, 3.6 eq) and the mixture heated to 110 °C and stirred for 2 days with further DMF.DMA added over this time (2 x 0.6 ml). After this time analysis (HPLC) showed 45% product (4% starting material). The mixture was cooled to rt, concentrated *in vacuo* and the residue azeotroped with toluene (10 ml). The residue was dissolved in EtOH (15 ml), $NH_2NH_2.H_2O$ (0.125 ml, 2.5 mmol, 2.2 eq) added, the mixture heated to reflux and stirred for 1 hour. After this time analysis (HPLC) indicated complete conversion to product. The mixture was cooled to room temperature, diluted with EtOAc (50 ml), washed with water (3 x 15 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in heptane/Et_2O (3/1, 80 ml), heated to reflux, allowed to cool to room temperature and the resulting solid filtered off. The filtrate was concentrated and the residue purified by column chromatography on silica (100 g) eluting with 30% EtOAc in heptanes to give ((R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-phenyl}-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester (350 mg, 1H NMR ~95%, 0.78 mmol, 66% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.68 (2H, m), 7.58 (1H, d), 7.25-7.20 (1H, m), 7.14-7.06 (1H, m), 6.96-6.86 (2H, m), 6.54 (1H, d), 4.93 (1H, br s), 4.69 (1H, m), 1.82-1.72 (2H, m), 1.40 (9H, br s), 0.90 (3H, t).

Step 3 ((R)-1-{4-Chloro-2-fluoro-3-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-phenyl}-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester (429 mg, 0.96 mmol, 1.0 eq) was dissolved in EtOAc (5 ml) and 4 M HCl in EtOAc (15 ml) charged. After stirring for 5 hour, the mixture was concentrated *in vacuo*. The solid was slurried in Et_2O (5 ml), filtered off and washed with Et_2O (2 ml). The material was dried to give (R)-1-{4-Chloro-2-fluoro-3-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-phenoxy]-phenyl}-propylamine hydrochloride (266 mg, 1H NMR >95%, 0.77 mmol, 73% yield).

Example 373

5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-2-fluoro-benzamide hydrochloride

Step 1 To a solution of Key Intermediate KI-3e, [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester, (10.0 g, 33.0 mmol, 1.0 eq) in DCM (1.6 L) was added methyl 3-carboxy 4-fluorophenyl boronic acid (12.6 g, 66.0 mmol, 2.0 eq) and powdered 4 Å molecular sieves (8 g), followed by pyridine (6.6 ml, 81.6 mmol, 2.5 eq) and the mixture stirred until the majority was in solution. $Cu(OAc)_2$ (7.8 g, 42.9 mmol, 1.3 eq) was

added and the mixture stirred under air for 2 days, after which time analysis (LC) indicated approximately 25% product formation. The mixture was diluted with water (1.6 L), stirred for 30 minutes, filtered then the layers separated and the aqueous extracted with DCM (2 x 400 ml). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by chromatography on silica (1 kg) eluting with DCM to provide 5-[3-((R)-1-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-2-fluoro-benzoic acid methyl ester (2.9 g, 1H NMR >95%, 6.36 mmol, 19.3% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.41-7.38 (1H, m), 7.21 (1H, m), 7.12-7.00 (3H, m), 4.93 (1H, br s), 4.70 (1H, m), 3.89 (3H, s), 1.80-1.70 (2H, m), 1.40 (9H, br s), 0.90 (3H, t).

Step 2 To a solution of 5-[3-((R)-1-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-2-fluoro-benzoic acid methyl ester (2.90 g, 6.36 mmol, 1.0 eq) in THF (70 ml) was added $LiOH.H_2O$ (2.67 g, 63.6 mmol, 10 eq) in water (53 ml) and the mixture stirred vigorously at room temperature overnight after which time analysis (HPLC) indicated complete hydrolysis. The THF was removed *in vacuo*, the remaining aqueous acidified to pH 4/5 with saturated aqueous citric acid solution (50 ml) and extracted with EtOAc (3 x 50 ml). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to give 5-[3-((R)-1-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-2-fluoro-benzoic acid as a white solid (2.56 g, 1H NMR >95%, 5.79 mmol, 91% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.41-7.38 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.14-7.09 (3H, m), 4.93 (1H, br s), 4.72 (1H, m), 1.81-1.71 (2H, m), 1.40 (9H, br s), 0.90 (3H, t).

Step 3 General Procedure To a solution of 5-[3-((R)-1-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-2-fluoro-benzoic acid (640 mg, 1.45 mmol, 1.0 eq) in THF (13 ml) was added ammonia (16.7 mmol, 11.5 eq), $^{i}PrNEt_2$ (1.9 ml, 11.0 mmol, 7.5 eq) and HATU (826 mg, 2.17 mmol, 1.5 eq) and the mixture stirred overnight, after which time analysis (HPLC) showed complete conversion to product. The mixture was diluted EtOAc (30 ml) and washed with water (2 x 10 ml). The aqueous was extracted with EtOAc (20 ml) and the combined organics dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was redissolved in EtOAc (20 ml) and washed with water (2 x 10 ml), 10% aq K_2CO_3 (10 ml) and brine (10 ml) then dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo* to give {(R)-1-[3-(3-carbamoyl-4-fluoro-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.46 (1H, dd), 7.18 (1H, dd), 7.09-6.92 (3H, m), 5.23 (1H, d), 4.66 (1H, br s), 1.75-1.64 (2H, m), 1.35 (9H, br s), 0.85 (3H, t).

Step 4 General Procedure

The amide obtained from Step 3 was dissolved in EtOAc (10 ml), 4 M HCl in EtOAc (15 ml) added and the mixture stirred for 1 hour, after which time further 4 M HCl in EtOAc (5 ml) was added. The mixture was stirred for an additional 1 hour after which time analysis (HPLC) indicated complete deprotection. The mixture was concentrated *in vacuo*, then the residue azeotroped with Et_2O followed by 1/1 heptane.Et_2O to give give (R)-1-[3-(3-carbamoyl-4-fluoro-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propylamine hydrochloride as a solid, 585 mg, 1H NMR 93% (7% solvents), 1.44 mmol, 99% yield.

Example 374

5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-2-fluoro-N-methyl-benzamide hydrochloride

Step 1 Following the method described in Example 373 Step 3, but substituting methylamine for ammonia, gave {(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(4-fluoro-3-methylcarbamoyl-phenoxy)-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.45 (1H, dd), 7.18 (1H, dd), 7.09-7.02 (3H, m), 5.24 (1H, d), 4.66 (1H, br s), 2.93 (3H, s), 1.75-1.65 (2H, m), 1.36 (9H, br s), 0.86 (3H, t).

Step 2 Deprotection of the product of Step 1, following the procedure of Exampple 373 Step 4, gave (R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(4-fluoro-3-methylcarbamoyl-phenoxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride, 610 mg, 1H NMR 92% (8% solvents), 1.43 mmol, 98% yield.

Example 375

{5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-2-fluoro-phenyl}-morpholin-4-yl-methanone hydrochloride

Step 1 Following the method described in Example 373 Step 3, but substituting morpholine for ammonia, gave ((R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[4-fluoro-3-(morpholine-4-carbonyl)-phenoxy]-phenyl}-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester.

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.18 (1H, dd), 7.09-7.02 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 5.25 (1H, d), 4.65 (1H, br s), 3.71 (4H, br s), 3.60 (2H, dd), 3.34-3.30 (2H, m), 1.74-1.64 (2H, m), 1.36 (9H, br s), 0.85 (3H, t).

Step 2 Deprotection of the product of Step 1, following the procedure of Exampple 373 Step 4, gave (R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[4-fluoro-3-(morpholine-4-carbonyl)-phenoxy]-phenyl}-propylamine hydrochloride, 500 mg, 1H NMR 95% (5% solvents), 1.06 mmol, 73% yield.

Example 376

5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-2-fluoro-N,N-dimethyl-benzamide hydrochloride

Step 1 Following the method described in Example 373 Step 3, but substituting dimethylamine for ammonia, gave {(R)-1-[4-chloro-3-(3-dimethylcarbamoyl-4-fluoro-phenoxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester.

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.19 (1H, dd), 7.09-6.96 (2H, m), 6.89-6.81 (2H, m), 5.13 (1H, d), 4.67 (1H, br s), 3.06 (3H, s), 2.91 (3H, s), 1.77-1.66 (2H, m), 1.37 (9H, br s), 0.87 (3H, t).

Step 2 Deprotection of the product of Step 1, following the procedure of Exampple 373 Step 4, gave (R)-1-[4-chloro-3-(3-dimethylcarbamoyl-4-fluoro-phenoxy)-2-fluoro-phenyl]-propylamine hydrochloride, 615 mg 1H NMR 90% (10% solvents), 1.37 mmol, 94% yield.

Example 377

(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyrimidin-4-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride

Step 1 To a mixture of Key Intermediate KI-3a, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide, (500 mg, 1.62 mmol, 1.0 eq) and 1,4-dioxane (30 ml) was added potassium *tert*-butoxide (220 mg, 1.96 mol, 1.2 eq). After 30 min, 4,6-dichloropyrimidine (300 mg, 2.01 mmol, 1.24 eq) was added and the reaction heated at 100 °C for 20 hours. The dioxane/product was decanted off and concentrated *in vacuo*. The residue was partitioned between 10% citric acid solution (30 ml) and DCM (60 ml). The organic layer was washed with 10% K_2CO_3 solution (30 ml), dried, filtered and concentrated onto silica (2 g). The material was purified by column chromatography on silica (30 g), eluting with 1:1 heptanes/EtOAc. The product fractions were combined and concentrated to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-3-(6-chloro-pyrimidin-4-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (560 mg, ^{1}H NMR >95%, 1.33 mmol, 82% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.26 (1H, s), 7.25 (2H, dd), 7.13 (1H, s), 4.52 (1H, q), 3.50 (1H, d), 2.05-1.70 (2H, m), 1.20 (9H, s), 0.87 (3H, t).

Step 2 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-3-(6-chloro-pyrimidin-4-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (490 mg, 1.17 mmol) in MeOH (15 ml) was added N,N-diisopropylethylamine (0.25 ml, 1.43 mmol, 1.23 eq) and 10% Pd/C (50% wet, 0.1 g). The reaction was stirred vigorously under a hydrogen atmosphere for 2 hours. The catalyst was removed by filtration and the filtrate concentrated *in vacuo*. The crude material was adsorbed onto silica (1 g) and purified by column chromatography on silica (20 g), eluting with 1:1 heptanes/EtOAc. The product fractions were combined and concentrated to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyrimidin-4-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (290 mg, 1H NMR >80%, 0.60 mmol, 51% yield).

1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.72 (1H, s), 8.64 (1H, d), 7.30-7.15 (2H, m), 7.09 (1H, dd), 4.52 (1H, q), 3.55 (1H, d), 2.10-1.40 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.88 (3H, t).

Step 3 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyrimidin-4-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (290 mg, 0.75 mmol) in EtOAc (5 ml) was added 2 M HCl in EtOAc (2 ml, 4.2 mmol). After stirring for 1 hour, the solid was filtered off and washed with EtOAc (5 ml) and Et_2O (5 ml). The material was dried to give (R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyrimidin-4-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride (182 mg, 0.57 mmol, 77% yield).

Example 378

6-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyrimidin-4-ylamine hydrochloride

Step 1 A solution of the compound of Example 377 Step 1, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-3-(6-chloro-pyrimidin-4-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide, (800 mg, 1.90 mmol, 1.0 eq) in 7N NH_3 / MeOH (15 ml) was heated in a sealed tube at 110 °C for 2 days. The solvent was removed *in vacuo* and the crude material purified by column chromatography on silica (6 g), eluting with 1:1 heptanes/EtOAc. The product fractions were combined and concentrated to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(6-amino-pyrimidin-4-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (136 mg, ^1H NMR >95% excluding solvent, 63% active, 0.21 mmol, 11% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.18 (1H, s), 7.35-7.15 (2H, m), 6.02 (1H, s), 4.45 (1H, q), 3.70 (1H, d), 2.10-170 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.85 (3H, t).

Step 2 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(6-amino-pyrimidin-4-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (136 mg, 0.339 mmol) in EtOAc (10 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (2 ml, 4.2 mmol). After stirring for 1 hour, the solid was filtered off and washed with EtOAc (2 ml) and Et_2O (2 ml). The material was dried to give 6-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyrimidin-4-ylamine hydrochloride (79 mg, 0.24 mmol, 70% yield).

Example 379

(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyridazin-3-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride

Step 1 To a mixture of Key Intermediate KI-3a, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide, (500 mg, 1.62 mmol, 1.0 eq) and 1,4-dioxane (30 ml) was added potassium *tert*-butoxide (220 mg, 1.96 mol, 1.2 eq). After 30 min, 3,6-dichloropyridazine (730 mg, 4.90 mmol, 3.02 eq) was added and the reaction heated at 100 °C for 72 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue

partitioned between water (20 ml) and DCM (40 ml). The organic layer was dried, filtered and concentrated onto silica (2 g). The material was purified by column chromatography on silica (20 g), eluting with 1:1 heptanes/EtOAc. The product fractions were combined and concentrated to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-3-(6-chloro-pyridazin-3-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (503 mg, ^{1}H NMR >95%, 1.20 mmol, 74% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.55 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.30-7.15 (2H, m), 4.50 (1H, q), 3.50 (1H, d), 2.05-1.40 (2H, m), 1.20 (9H, s), 0.84 (3H, t).

Step 2 To (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-3-(6-chloro-pyridazin-3-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (500 mg, 1.19 mmol, 1.0 eq) in MeOH (10 ml) was added N,N-diisopropylethylamine (0.1 ml, 0.57 mmol, 0.48 eq) and 10% Pd/C (50% wet, 0.1 g). The reaction was stirred vigorously under a hydrogen atmosphere for 2 hours. Additional 10% Pd/C (50% wet, 0.1 g) was added and the reaction stirred for a further 16 hours. The catalyst was removed by filtration and the filtrate concentrated *in vacuo*. The crude material was adsorbed onto silica (1 g) and purified by column chromatography on silica (15 g), eluting with 1:3 heptanes/EtOAc. The product fractions were combined and concentrated to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyridazin-3-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (403 mg, 1H NMR >90%, 0.94 mmol, 79% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.93 (1H, dd), 7.28 (1H, dd), 7.31 (1H, dd), 7.27-7.15 (2H, m), 4.51 (1H, q), 3.55 (1H, d), 2.05-1.70 (2H, m), 1.20 (9H, s), 0.85 (3H, t).

Step 3 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyridazin-3-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (310 mg, 0.80 mmol) in EtOAc (5 ml) was added 2.1 M HCl in EtOAc (2 ml, 4.2 mmol). After stirring for 1 hour, the solid was filtered off and washed with EtOAc (5 ml) and Et_2O (5 ml). The material was dried to give (R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyridazin-3-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride (186 mg, 0.58 mmol, 73% yield).

Example 380

(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyrazin-2-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride

Step 1 To a flask was charged Key Intermediate KI-3a, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide, (1.00 g, 3.25 mmol, 1.0 eq), chloropyrazine (0.744 g, 6.50 mmol, 2.0 eq), Cs_2CO_3 (2.22 g, 6.81 mmol, 2.1 eq) and DMSO (40 ml) and the stirred reaction was heated to 110 °C overnight. To this, more choropyrazine (0.372 g, 3.25 mmol, 1.0 eq) was added stirred at 110 °C for a further 7 hours. To this, choropyrazine (0.653 g, 4.51 mmol, 1.4 eq) and Cs_2CO_3 (1.70 g, 5.22 mmol, 1.6 eq) were added stirred at 110 °C overnight. The reaction was cooled to RT, poured into

water (400 ml), extracted with 15% heptane/EtOAc (2 x 200 ml). The organics were washed with water (3 x 200 ml) and brine (200 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified *via* column chromatography (silica, 50 g) eluting with 1:1 EtOAc:heptanes to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyrazin-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (580 mg, ^{1}H NMR >90%, 1.35 mmol, 42% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.57 (1H, d), 8.30 (1H, d), 8.03 (1H, dd), 7.29-7.18 (2H, m), 4.53 (1H, q), 3.50 (1H, d), 2.06-1.74 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.91 (3H, t).

Step 2 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyrazin-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (600 mg, 1.55 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (45 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (4.39 ml, 9.22 mmol, 5.9 eq) slowly and the mixture was stirred at RT for 2 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue was slurried in 3:1 heptane:Et_2O (45 ml) overnight. The solids were filtered, washed with 3:1 heptane:Et_2O (2 x 25 ml) and dried *in vacuo* at 35 °C overnight to give (R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyrazin-2-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride (409 mg, ^{1}H NMR >95%, 1.29 mmol, 83% yield).

Example 381

5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyrazin-2-ylamine hydrochloride

Step 1 A mixture of Key Intermediate KI-3a, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide, (1.25 g, 4.06 mmol, 1 eq), MeCN (75 ml), K_2CO_3 (1.7 g, 12.3 mmol, 3 eq), sodium iodide (75 mg, 0.50 mmol, 0.12 eq) and methyl 5-chloropyrazinecarboxylate (1440 g, 8.34 mmol, 2.1 eq) was stirred at 40°C for 24 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the crude material partitioned between DCM (50 ml) and water (30 ml). The organic layer was dried, filtered and adsorbed onto silica (3 g). Purification by column chromatography on silica (50 g), eluting with 1:2 up to 1:1 heptanes/EtOAc afforded 1420 mg crude (R)-5-{6-Chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (contained 5% intermediate 3 by NMR). The material was dissolved in DCM (30 ml) and washed with 10% K_2CO_3 (2x20 ml) before being dried, filtered and concentrated to give (R)-5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (1190 mg, ^{1}H NMR >95%, 2.67 mmol, 66% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.78 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.25 (2H, dd), 4.52 (1H, q), 4.01 (3H, s), 3.50 (1H, d), 2.10-1.70 (2H, m), 1.22 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Step 2 (R)-5-{6-Chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-pyrazine-2-carboxylic acid methyl ester (1190 mg, 2.68 mmol, 1 eq) was dissolved in THF (10 ml) before water (10 ml) and $LiOH.H_2O$ (500 mg, 11.96 mmol, 4.5 eq) were

added. After 1 hour at room temperature, the THF was removed *in vacuo* and the aquoeus washed with Et_2O (10 ml). The aquoeus layer was acidified to pH 4 with 10% citric acid solution (20 ml) and extracted with EtOAc (30 ml). The combined organic layers were washed with sat. brine (30 ml) before being dried, filtered and concentrated to give (R)-5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-pyrazine-2-carboxylic acid (1.9 g, ^{1}H NMR >95% excluding solvent, 53% active, 2.33 mmol, 87% yield). 1H NMR (270 MHz, MeOD): 8.77 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.50-7.30 (2H, m), 4.48 (1H, t), 2.00-1.40 (2H, m), 1.20 (9H, s), 0.94 (3H, t).

Step 3 To (R)-5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-pyrazine-2-carboxylic acid (1.2 g, 2.79 mmol, 1.0 eq) was added tert-butanol (10 ml) and triethylamine (320 mg, 3.16 mmol, 1.13 eq) and the mixture heated to 80°C. Diphenylphophoryl azide (800 mg, 2.91 mmol, 1.04 eq) was added and the reaction heated for 16 hours. Additional diphenylphophoryl azide (300 mg, 1.09 mmol, 0.39 eq) was charged and after an additional 5 hours the reaction was cooled and tert-butanol removed *in vacuo*. The crude material was partitioned between DCM (20 ml) and water (20 ml). The organic layer was washed with sat. brine (10 ml), dried, filtered and concentrated. Purification by column chromatography on silica (60 g), eluting with 1:2 heptanes/EtOAc gave (R)-(5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-pyrazin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (415 mg, ^{1}H NMR >95%, 0.83 mmol, 30% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.66 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.30-7.10 (2H, m), 4.51 (1H, q), 3.50 (1H, d), 2.05-1.40 (2H, m), 1.51 (9H, s), 1.21 (9H, s), 0.86 (3H, t).

Step 4 (R)-(5-{6-Chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-pyrazin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester (415 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq) was dissolved in EtOAc (5 ml) and 4M HCl in EtOAc (10 ml, 40 mmol, 48.2 eq) was added. HPLC analysis showed the deprotection was not complete, therefore 4 M HCl in EtOAc (3 ml, 12 mmol, 14.5 eq) was added and the mixture stirred for 1 hour. After this time the solids were filtered off and washed with Et_2O (5 ml). The material was dried at 40°C to give 5-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyrazin-2-ylamine hydrochloride (201 mg, 0.68 mmol, 73% yield).

Example 382

(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-propylamine

Step 1 A mixture of Key Intermediate KI-3a, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide, (0.700 g, 2.27 mmol, 1.0 eq), 2-chloropyrimidine (0.313 g, 2.73 mmol, 1.2 eq) and K_2CO_3 (1.57 g, 11.4 mol, 5.0 eq) in DMF

(28 ml) was stirred at 110 °C for 5 hour. The reaction was cooled to RT, poured into water (100 ml), extracted with 15% heptane/EtOAc (2 x 100 ml), washed with water (2 x 100 ml) then brine (100 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified *via* column chromatography (silica, 40 g) eluting with 1:1 heptane:EtOAc to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (470 mg, ^{1}H NMR >95%, 1.22 mmol, 45% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.55 (2H, d), 7.28-7.18 (2H, m), 7.08 (1H, t), 4.56 (1H, q), 3.51 (1H, d), 2.06-1.74 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.88 (3H, t).

Step 2 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (415 mg, 1.17 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (50 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (1.66 ml, 3.49 mmol, 3.0 eq) and stirred at RT for 1.5 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and azeotroped with toluene (20 ml). The residue was slurried in 3:1 heptane:Et_2O (20 ml) for 2 hours, the solids were filtered and washed with 3:1 heptane:Et_2O (10 ml). The solids were dried in an oven under vacuum at 30 °C for *ca.* 60 hours under vacuum to give (R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride (358 mg, ^{1}H NMR >95%, 1.13 mmol, 96% yield).

Example 383

2-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyrimidin-5-ylamine hydrochloride

Step 1 To a solution of Key Intermediate KI-3a, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amid,e (700 mg, 2.27 mmol, 1 eq) in MeCN (42 ml) was charged potassium carbonate (952 mg, 6.88 mmol, 3.0 eq), sodium iodide (42 mg, 0.280 mmol, 0.12 eq) and 2-chloro-5-nitropyridimidine (728 mg, 4.56 mmol, 2.0 eq). After 16 hours at room temperature; the solids were filtered off and washed with MeCN (10 ml). The liquors were concentrated *in vacuo* and the crude material purified by column chromatography on silica (50 g), eluting with 1:1 heptanes/EtOAc. The product fractions were combined and concentrated followed by a Et_2O (10 ml) strip to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(5-nitro-pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (901 mg, ^{1}H NMR >95%, 2.09 mmol, 92% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.77 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.26 (2H, dd), 4.51 (1H, q), 3.52 (1H, d), 2.05-1.65 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Step 2 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(5-nitro-pyrimidin-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (800 mg, 1.86 mmol, 1.0 eq) in MeOH (8 ml) was charged water (8 ml), ammonium chloride (500 mg, 9.35 mmol, 5.0 eq) and powdered iron (520 mg, 9.35 mmol, 5.0 eq). The reaction was heated at 60°C for 1 hour, the

solids filtered off and washed with MeOH (20 ml). The solvent was removed *in vacuo* and the solids filtered off and washed with water (5 ml). The crude solid was partitioned between EtOAc (100 ml) and water (20 ml), the organic layer dried, filtered and concentrated to give 800 mg crude solid. The material was purified by column chromatography on silica (20 g), eluting with 100% EtOAc. The product fractions were combined to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(5-amino-pyrimidin-2-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (496 mg, ^{1}H NMR >95% excluding solvents, 76% active, 0.94 mmol, 51% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.00 (2H, s), 7.23-7.10 (2H, m), 4.56 (1H, q), 3.61 (2H, bs), 3.54 (1H, d), 2.05-1.70 (2H, m), 1.20 (9H, s), 0.86 (3H, t).

Step 3 To (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(5-amino-pyrimidin-2-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (490 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (10 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (3 ml, 6.3 mmol, 5.16 mmol). After 1 hour, the solids were filtered off and washed with Et_2O (5 ml) and heptanes (5 ml). The solid was dried at 30°C in a vacuum oven to give 2-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyrimidin-5-ylamine hydrochloride (320 mg, 0.96 mmol, 79% yield) – see table 2.

Example 384

(R)-1-[3-(Benzothiazol-2-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propylamine hydrochloride

Step 1 To a reaction tube was charged Key Intermediate KI-3a, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide, (700 mg, 2.27 mmol, 1.0 eq), 2-chlorobenzo[d]thiazole (463 mg, 2.73 mmol, 1.2 eq), K_2CO_3 (1.57 g, 11.4 mmol, 5.0 eq) and DMF (12 ml) and the reaction was stirred under N_2 at 100 °C overnight. The reaction was cooled to RT, poured into H_2O (25 ml) and extracted with DCM (2 x 25 ml). The organics were concentrated *in vacuo*, taken up in 10% heptane/EtOAc (20 ml) and washed with H_2O (20 ml). The organics were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (silica, 40 g) packed in DCM and eluted with DCM followed by 5% MeOH/DCM. Product containing fractions were combined and concentrated *in vacuo* to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(benzothiazol-2-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (600 mg, ^{1}H NMR >90%, 1.22 mmol, 54% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.71-7.65 (2H, m), 7.40-7.21 (4H, m), 4.48 (1H, q), 3.56 (1H, d), 2.27-1.74 (2H, m), 1.22 (9H, s), 0.91 (3H, t).

Step 2 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(benzothiazol-2-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (550 mg, 1.30 mmol, 1.0 eq) in MeOH (12 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (1.2 ml, 2.52 mmol, 1.9 eq). The mixture was stirred at RT for 1 hour and then concentrated *in vacuo*. To the residue was added 3:1 heptane:Et_2O

(15 ml) and the mixture was stirred overnight at RT. The solid was filtered, washed with 3:1 heptane:Et_2O (15 ml) and dried in a vacuum oven for 6 hours at 35 °C to give (R)-1-[3-(benzothiazol-2-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propylamine hydrochloride as an off white solid (338 mg, ^1H NMR >95%, 0.906 mmol, 70% yield).

Example 385

2-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-benzothiazol-5-yl amine hydrochloride

Step 1 To a N_2 purged flask was added Key Intermediate KI-3a, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide, (700 mg, 2.27 mmol, 1.0 eq), potassium *tert*-butoxide (385 mg, 3.43 mmol, 1.5 eq), 2-chloro-5-nitrobenzo[d]thiazole (738 mg, 3.43 mmol, 1.5 eq) and 1,4-dioxane (42 ml). The stirred mixture was heated quickly to 100 °C and stirred for 48 hours. The mixture was cooled to RT and concentrated *in vacuo*. The organics were extracted into DCM (3 x 200 ml) and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified *via* column chromatography (silica, 55 g) eluting with 2% MeOH/DCM. The product containing fractions were combined and concentrated giving (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(5-nitro-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide as a yellow oil (970 mg, 1H NMR >95% excluding solvent, 90% active, 1.80 mmol, 79% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.52 (1H, d), 8.19 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 7.35-7.27 (2H, m), 4.55 (1H, q), 2.08-1.75 (2H, m), 1.23 (9H, s), 0.92 (3H, t).

Step 2 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(5-nitro-benzothiazol-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (800 mg, 1.65 mmol, 1.0 eq) in MeOH (20 ml) was added NH_4Cl (440 mg, 8.23 mmol, 5.0 eq) dissolved in H_2O (20 ml) and the mixture was stirred under N_2 at 40°C. To this was added iron powder (460 mg, 8.23 mmol, 5.0 eq) and the reaction heated to 76 °C for 1 hour. The reaction was cooled to RT and stirred overnight. The mixture was filtered, washed with MeOH (200 ml) and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in H_2O (100 ml) and extracted with EtOAc (2 x 150 ml). The combined organics were washed with H_2O (100 ml) and brine (100 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude residue was purified by column chromatography (silica, 26 g), packed in DCM and eluted with 50% DCM/EtOAc. The product fraction were combined and concentrated to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(5-amino-benzothiazol-2-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide as a yellow solid (511 mg, ^1H NMR >95% excluding solvent, 90% active, 1.01 mmol, 61% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.41 (1H, d), 7.30-7.21 (2H, m), 6.98 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 4.11 (1H, q), 3.74 (2H, bs), 3.56 (1H, d), 2.09-1.72 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Step 3 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[3-(5-amino-benzothiazol-2-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (450 mg, 0.995 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (40 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (2.9 ml, 6.09 mmol, 6.1 eq). The reaction was stirred at room temp for 1.5 hours. The reaction was concentrated *in vacuo* and redissolved in EtOAc (40 ml) and 2.1M HCl in EtOAc (2 ml, 4.20 mml, 4.2 eq) was added. The mixture was stirred for 2 hours at RT and the white precipitate was filtered and washed with 4:1 EtOAc:Et_2O (3 ml). The solid was dried in a vacuum oven at 35 °C overnight to provide 2-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-benzothiazol-5-yl amine hydrochloride as an off white solid (340 mg, ^{1}H NMR >95%, 0.876 mmol, 88% yield).

Example 386

(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(thiazolo[4,5-c]pyridin-2-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride

Step 1 To a flask was charged Key Intermediate KI-3a, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide, (0.700 g, 2.27 mmol, 1.0 eq), Cs_2CO_3 (1.48 g, 4.55 mmol, 2.2 eq), 2-chlorothiazolo[4,5-c]pyridine (0.466 g, 2.73 mmol, 1.2 eq) and DMSO (28 ml). The mixture was stirred at 110 °C for 1.5 hours then allowed to cool to RT. The reaction was diluted with 15% heptane/EtOAc (200 ml), washed with water (3 x 200 ml) then brine (200 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified *via* column chromatography (silica, 45 g) eluting with 2:1 heptane:EtOAc to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(thiazolo[4,5-c]pyridin-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (500 mg, ^{1}H NMR >80%, 0.905, 40% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.88 (1H, s), 8.40 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.28-7.20 (2H, m), 4.49 (1H, q), 3.52 (1H, d), 2.05-1.78 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.88 (3H, t).

Step 2 To a solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(thiazolo[4,5-c]pyridin-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (500 mg, 1.13 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (40 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (2.12 ml, 4.45 mmol, 3.9 eq) and the reaction was stirred at RT for 1 hour then concentrated *in vacuo*. To a solution of the residue dissolved in EtOAc (50 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (1.00 ml, 2.10 mmol, 1.9 eq) and the reaction stirred for 45 min then concentrated *in vacuo*. The residue was slurried in 3:1 heptane:Et_2O (60 ml) for 2 hours then filtered. The solids were slurried in 1M HCl in Et_2O (3 ml) for 1 hour, filtered and washed with Et_2O (5 ml). The solids were dried *in vacuo* at 35 °C overnight to give (R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(thiazolo[4,5-c]pyridin-2-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride (262 mg, ^{1}H NMR >95%, 0.700 mmol, 64% yield).

Example 387

(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride

Step 1 A flask was charged with Key Intermediate KI-3a, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide, (1.50 g, 4.87 mmol, 1.0 eq), 2-bromo-5-methyl-1,3,4-thiadiazole (1.31 g, 7.31 mmol, 1.5 eq), K_2CO_3 (2.69 g, 19.5 mmol, 4.0 eq) and DMF (60 ml) and the reaction was stirred under N_2 at 115 °C overnight. To the reaction was added 2-bromo-5-methyl-1,3,4-thiadiazole (0.600 g, 3.35 mmol, 0.7 eq) and stirred for a further 2 days. The reaction was allowed to cool to RT, poured into H_2O (400 ml) and extracted with 15% heptane/EtOAc (5 x 400 ml). The organics were washed with H_2O (5 x 300 ml) and brine (2 x 300 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified *via* chromatography (silica, 80 g) eluting with 50% EtOAc/heptanes up to 100% EtOAc. Product containing fractions combined and concentrated *in vacuo* to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (368 mg, ^{1}H NMR >95%, 0.951 mmol, 20% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.28-7.19 (2H, m), 4.51 (1H, q), 3.52 (1H, d), 2.66 (3H, s), 2.05-1.71 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.88 (3H, t).

Step 2 To a stirred solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (350 mg, 0.858 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (30 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (0.41 ml, 0.858 mmol, 1.0 eq). The mixture was stirred at RT and LC indicated full conversion after 30 min. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue slurried in 3:1 heptane:Et_2O (15 ml) for 1 hour. The suspension was filtered, washed with heptanes (2 x 5 ml) and dried in a vacuum oven at 35 °C overnight to give (R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride (167 mg, ^{1}H NMR >95%, 0.494 mmol, 58% yield).

Example 388

(R)-1-[4-Chloro-2-fluoro-3-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride

Step 1 A flask was charged with Key Intermediate KI-3a, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide, (1.080 g, 3.51 mmol, 1.0 eq), 2-bromo-5-methyl-1,3,4-oxadiazole (0.858 g, 5.26 mmol, 1.5 eq), K_2CO_3 (1.115 g, 8.07 mmol, 2.3 eq) and DMF (43 ml) and the reaction was stirred under N_2 at 80 °C for 16 hours. The reaction was allowed to cool to RT, poured into H_2O (200 ml) and extracted with EtOAc (2 x 300 ml). The organics were diluted with heptanes (100 ml) and washed with H_2O (3 x 200 ml) and brine (100 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo*. The

aqueous layers were combined and extracted with 20% MeOH/EtOAc (2 x 300 ml) and the organic layers were combined and washed with H_2O (3 x 200 ml) and brine (100 ml) then dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo.* The combined residues were purified *via* chromatography (silica, 50 g) eluting with 30% EtOAc/heptanes up to 80% EtOAc/heptane. Product containing fractions combined and concentrated *in vacuo.* The residue was dissolved in DCM (100 ml) and washed with 10% K_2CO_3 solution (100 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated *in vacuo.* The residue was purified *via* chromatography (silica, 45 g), eluting with 80% heptane/Et_2O up to 100% Et_2O to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (550 mg, ^{1}H NMR >95%, 1.41 mmol, 40% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.30-7.22 (2H, m), 4.52 (1H, q), 3.52 (1H, d), 2.49 (3H, s), 2.03-1.71 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.89 (3H, t).

Step 2 To a stirred solution of (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-phenyl]-propyl}-amide (150 mg, 0.385 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (6 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (0.18 ml, 0.39 mmol, 1.0 eq). The mixture was stirred at RT for 1 hour. 2.1M HCl in EtOAc (0.18 ml, 0.39 mmol, 1.0 eq) was added and the mixture stirred for 15 min at RT. The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue slurried in heptanes (6 ml) for 60 hours. Et_2O (2 ml) was added and the mixture stirred for 1 hour then filtered, washed with heptanes (2 x 5 ml) and dried in a vacuum oven at 40 °C for 4 hours to give (R)-1-[4-chloro-2-fluoro-3-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yloxy)-phenyl]-propylamine hydrochloride (58 mg, ^{1}H NMR >95%, 0.18 mmol, 47% yield).

Example 389

{5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridin-2-yl}-dimethyl-amine hydrochloride

Step 1 Twelve reactions were carried out: to each reaction was added Key Intermediate KI-3a, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-amide, (773 mg, 2.51 mmol, 1.0 eq), DCM (125 ml), pyridine (0.47 ml, 5.83 mmol, 2.3 eq), 2-(N,N-dimethylamino)pyridine-5-boronic acid hydrate (833 mg, 4.53 mmol, 1.8 eq) and 4 Å powdered molecular sieves (1.33 g). The mixture was stirred for 30 min before the addition of copper (II) acetate (0.57 g, 3.14 mmol, 1.25 eq). The reactions were stirred for 90 hours at room temperature before being concentrated *in vacuo.* To the crude material was added EtOAc (1 L) and water (1 L). The solids were filtered off, the organic layer was washed with sat. brine (2x500 ml), dried, filtered and concentrated *in vacuo.* The material was purified by column chromatography on silica (800 g), eluting with 100% DCM up to 50% EtOAc. The product containing fractions were combined to give 1.9 g crude

material, which was dissolved in EtOAc (100 ml) and washed with 10% K_2CO_3 solution (3 x 30 ml). The solvent was removed and the material purified by column chromatography on silica (50 g), eluting with 100% DCM up to 30% EtOAc. The product fractions were combined to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-3-(6-dimethylamino-pyridin-3-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (530 mg, ^{1}H NMR >95% excluding solvents, 94% active, 1.16 mmol, 3.9% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.99 (1H, d), 7.23-7.05 (3H, m), 6.42 (1H, d), 4.44 (1H, q), 3.51 (1H, d), 3.02 (6H, s), 2.05-1.65 (2H, m), 1.20 (9H, s), 0.86 (3H, t).

Step 2 To (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-1-[4-chloro-3-(6-dimethylamino-pyridin-3-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-propyl}-amide (500 mg, 1.17 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (20 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (1 ml, 2.1 mmol, 1.80 eq). After 1 hour, the solids were filtered off and washed with Et_2O (5 ml). Oven drying at 40°C gave {5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridin-2-yl}-dimethyl-amine hydrochloride (446 mg, 1.24 mmol, >100% yield).

Example 390

4-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-benzamide

Step 1 To a solution of Key Intermediate KI-3e, [(R)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (1.0 g, 3.30 mmol, 1.0 eq) in DCM (160 ml) was added 4-cyanophenyl boronic acid (0.98 g, 6.59 mmol, 2.0 eq) and powdered 4 Å molecular sieves (0.8 g), followed by pyridine (0.66 ml, 7.69 mmol, 2.3 eq) and the mixture stirred until the majority was in solution. $Cu(OAc)_2$ (0.78 g, 4.30 mmol, 1.3 eq) was added and the mixture stirred under air for 3 days, after which time analysis (LC) indicated approximately 30% product formation. The mixture was diluted with water (160 ml), stirred for 30 minutes, then the layers separated and the aqueous extracted with DCM (100 ml). The combined organics were dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by chromatography on silica (75 g) eluting with DCM to provide {(R)-1-[3-(4-cyano-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (0.35 g, 1H NMR 95%, 0.86 mmol, 26.2% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.63-7.58 (2H, m), 7.27-7.24 (1H, m), 7.16-7.11 (1H, m), 6.94 (2H, d), 4.89 (1H, br s), 4.76-4.68 (1H, m), 1.78-1.70 (2H, m), 1.40 (9H, br s), 0.91 (3H, t).

Step 2 {(R)-1-[3-(4-Cyano-phenoxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-propyl}-carbamic acid tert-butyl ester (205 mg, 0.51 mmol, 1.0 eq) was suspended in ^{t}BuOH (4 ml) and heated to reflux. To the resulting solution was added KOH (85%, 85 mg, 1.29 mmol, 2.5 eq) and the mixture stirred at reflux for 5 hours, then cooled to room temperature, partitioned between

DCM (30 ml) and water (50 ml). The layers separated and the aqueous extracted with DCM (3 x 30 ml). The combined organincs were dried ($MgSO_4$), filtered, concentrated *in vacuo* and dried overnight at 40 °C to give 4-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-benzamide (95 mg, 1H NMR >95%, 0.29 mmol, 58% yield).

Example 391

5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyrazine-2-carboxylic acid hydrochloride

A sample of the compound of Example 381 Step 2, (R)-5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-pyrazine-2-carboxylic acid, (100 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) was dissolved in EtOAc (3 ml) and 2M HCl in EtOAc (1 ml, 2 mmol, 8.7 eq) was added. The resulting solid was filtered off and washed with EtOAc (1 ml) and Et_2O (1 ml) to give 5-[3-((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyrazine-2-carboxylic acid hydrochloride (76 mg, ^1H NMR >95%, 0.21 mmol, 91% yield).

Example 392

5-[3-((R)-1-Amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyrazine-2-carboxylic acid amide hydrochloride

Step 1 To a sample of the compound of Example 381 Step 2, (R)-5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-(2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-pyrazine-2-carboxylic acid, (1.0 g, 2.33 mmol, 1.0 eq) in DMF (15 ml) was added NH_4Cl (1.5 g, 27.9 mmol, 12.0 eq), *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (1.32 g, 3.49 mmol, 1.5 eq) and then *N,N*-diisopropylethylamine (3.21 ml, 18.6 mmol, 8 eq). After 16 hours at RT, the reaction was filtered and washed with DMF (5 ml). Water (200 ml) was added and extracted with EtOAc (2x200 ml). The organics were washed with sat. brine (2x50 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The crude solid was triturated with Et_2O (15 ml), filtered and washed with Et_2O to give 5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-pyrazine-2-carboxylic acid amide (762 mg, 1H NMR ~ 80% active, 1.42 mmol, 61% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.55 (1H, d), 7.32 (1H, d), 7.28-7.15 (2H, m), 4.50 (1H, q), 3.52 (1H, d), 2.05-1.72 (2H, m), 1.21 (9H, s), 0.86 (3H, t).

Step 2 To 5-{6-chloro-2-fluoro-3-[(R)-1-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propyl]-phenoxy}-pyrazine-2-carboxylic acid amide (160 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (5 ml) was added 2M HCl in EtOAc (2 ml, 4 mmol, 10.8 eq). After 30 min, the solids were filtrered off and washed with EtOAc (1 ml) and Et_2O (1 ml). The material was slurried in heptanes/Et_2O (3:1, 8 ml) for 1 hour, filtered and washed with heptanes (3 ml) to give 5-[3-

((R)-1-amino-propyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyrazine-2-carboxylic acid amide hydrochloride (72 mg, 0.20 mmol, 54% yield).

Example 397

5-[3-((R)-Amino-cyclopropyl-methyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridin-2-ylamine hydrochloride

Step 1 Key Intermediate KI-3b, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-amide, (2.0 g, 6.25 mmol, 1.0 eq), cesium carbonate (6.1 g, 18.76 mmol, 3.0 eq) and 5-chloro-2-nitropyridine (1.49 g, 9.38 mmol, 1.50 eq) in DMSO (100 ml) were heated at 50°C for 16 hours. The mixture was poured into water (500 ml) and extracted with EtOAc (2x60 ml). The combined organic layers were washed with 10% K_2CO_3 (2x60ml), water (60 ml) and sat. brine (60 ml) before being dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The crude material was adsorbed onto silica (8 g) and the material purified by column chromatography on silica (50 g), eluting with 1:1 up to 2:1 EtOAc:heptanes. The combined product fractions were concentrated and stripped with diethyl ether (30 ml) to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-[4-chloro-2-fluoro-3-(6-nitro-pyridin-3-yloxy)-phenyl]-cyclopropyl-methyl}-amide (1.80 g, ^{1}H NMR >95% excluding solvent, 97% active, 3.91 mmol, 63% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.31 (1H, d), 8.26 (1H, d), 7.42-7.30 (3H, m), 3.88 (1H, dd), 3.61 (1H, d), 1.30-1.23 (1H, m), 1.21 (9H, s), 0.78-0.67 (1H, m), 0.63-0.37 (3H, m).

Step 2 (R)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-[4-chloro-2-fluoro-3-(6-nitro-pyridin-3-yloxy)-phenyl]-cyclopropyl-methyl}-amide (1.73 g, 3.91 mmol, 1.0 eq), iron powder (1094 mg, 19.6 mmol, 5.0 eq), ammonium chloride (1050 mg, 19.6 mmol, 5.0 eq) in MeOH (108 ml) and water (78 ml) was heated to reflux for 2 hours. The reaction was cooled and filtered through Celite (20 g), washing with MeOH (100 ml). The MeOH was removed *in vacuo*, sat. $NaHCO_3$ (30 ml) was added and extracted with EtOAc (60 ml). The organic layer was washed with sat. brine (20 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated onto silica (6 g). The material was purified by column chromatography on silica (40 g), eluting with 100% EtOAc up to 5% MeOH/EtOAc to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-[3-(6-amino-pyridin-3-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-cyclopropyl-methyl}-amide (2001 mg, ^{1}H NMR >95% excluding solvent, 89% active, 4.32 mmol, 110% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.78 (1H, d), 7.23-7.15 (2H, m), 7.10 (1H, dd), 6.45 (1H, dd), 4.27 (2H, bs), 3.84 (1H, dd), 3.58 (1H, d), 1.30-1.19 (1H, m), 1.18 (9H, s), 0.75-0.63 (1H, m), 0.59-0.35 (3H, m).

Step 3 (R)-2-Methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-[3-(6-amino-pyridin-3-yloxy)-4-chloro-2-fluoro-phenyl]-cyclopropyl-methyl}-amide (1780 mg, 4.32 mmol, 1.0 eq) was

dissolved in EtOAc (200 ml) at 40°C and the solution allowed to cool to 20°C before addition of 2.1M HCl/EtOAc (10 ml). After 90 min, the solvent was removed *in vacuo*, additional EtOAc (20 ml) was added and removed *in vacuo*. The solids were slurried in Et_2O (50 ml), filtered and washed with Et_2O (10 ml) to give 5-[3-((R)-amino-cyclopropyl-methyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridin-2-ylamine hydrochloride (1064 mg, ^1H NMR >95%, 3.09 mmol, 72% yield).

Example 398

5-[3-((R)-Amino-cyclopropyl-methyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridine-2-carboxylic acid amide hydrochloride

Step 1 Key Intermediate KI-3b, (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-(4-chloro-2-fluoro-3-hydroxy-phenyl)-cyclopropyl-methyl]-amide, (1.50 g, 4.69 mmol, 1.0 eq), *N*-methyl-2-pyrrolidone (36 ml), cesium carbonate (3.36 g, 10.32 mmol, 2.2 eq) and 5-chloro-2-cyanopyridine (715 mg, 5.16 mmol, 1.1 eq) were heated at 120°C for 16 hours. The reaction was combined with a smaller scale reaction (500 mg). Water (300 ml) was added and extracted with EtOAc (3x60 ml). The organic layers were washed with 10% K_2CO_3 (2x60 ml), sat. brine (60 ml), dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by column chromatography on silica (60 g), eluting with 100% heptanes then 1:1 heptanes/EtOAc then 1:2 to give (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-[4-chloro-3-(6-cyano-pyridin-3-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-cyclopropyl-methyl}-amide (1.70 g, ^1H NMR >95% excluding solvent, 83% active, 3.34 mmol, 71% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.41 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.38-7.26 (2H, m), 7.19 (1H, dd), 3.85 (1H, dd), 3.60 (1H, d), 1.26-1.24 (1H, m), 1.20 (9H, s), 0.77-0.65 (1H, m), 0.63-0.35 (3H, m).

Step 2 To (R)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid {(R)-[4-chloro-3-(6-cyano-pyridin-3-yloxy)-2-fluoro-phenyl]-cyclopropyl-methyl}-amide (1.25 g, 2.96 mmol, 1.0 eq) in THF (25 ml) was charged water (25 ml) then 2.5M NaOH (1.3 ml, 3.26 mmol, 1.1 eq). The mixture was heated at 90°C for 16 hours before being cooled to 0°C and extracted with TBME (3x50 ml). The organic layers were washed with sat. brine (60 ml), before being dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated *in vacuo.* The resulting solid was slurried in Et_2O (50 ml), filtered and washed with Et_2O (20 ml) to give 5-{6-chloro-3-[(R)-cyclopropyl-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-methyl]-2-fluoro-phenoxy}-pyridine-2-carboxylic acid amide (807 mg, 1H NMR ~94% [5% nitrile starting material], 1.72 mmol, 58% yield). The liquors were concentrated to give 320 mg crude material, which was taken through the reaction a second time. The crude material was purified by column chromatography on silica (10 g), eluting with 1:1 EtOAc/DCM up to 100% EtOAc to provide 5-{6-chloro-3-[(R)-cyclopropyl-(2-methyl-propane-

2-sulfinylamino)-methyl]-2-fluoro-phenoxy}-pyridine-2-carboxylic acid amide as a white solid (172 mg, ^{1}H NMR >95%, 0.39 mmol, 13% yield). 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 8.30 (1H, d), 8.15 (1H, d), 7.68 (1H, bs), 7.30 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 5.48 (1H, bs), 3.85 (1H, dd), 3.60 (1H, d), 1.30-1.24 (1H, m), 1.20 (9H, s), 0.77-0.38 (4H, m).

Step 3 To 5-{6-chloro-3-[(R)-cyclopropyl-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-methyl]-2-fluoro-phenoxy}-pyridine-2-carboxylic acid amide (170 mg, 0.386 mmol, 1.0 eq) in EtOAc (10 ml) was added 2.1M HCl in EtOAc (1 ml, 2.1 mmol). After 1 hour, the solids were filtered off and washed with Et_2O (5 ml). Oven drying at 30°C gave 5-[3-((R)-amino-cyclopropyl-methyl)-6-chloro-2-fluoro-phenoxy]-pyridine-2-carboxylic acid amide hydrochloride (128 mg, 0.344 mmol, 89% yield).

By following the methods described above, modified as necessary, the compounds listed in the Table below were prepared. In the Table, there are no Examples 47, 63, 86 and 298.

Example 460

3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)oxy]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-3-methylbutanamide hydrochloride (1:1)

Step 1 A solution of Key Intermediate 3 (3 g, 9.77 mmol), 5-chloro-2-nitropyridine (1.55 g, 1.17 mmol) and cesium carbonate (3.05 g, 19.5 mmol) in DMSO (24 mL) was heated to 80 °C for 2 hours. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate and the organic fraction dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography, eluting with 0-70% ethyl acetate in petrol to give (R)-N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(6-nitropyridin-3-yl)oxy]phenyl}propyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide, 375 g. MS: $[M+H]^+$ 430.

Step 2 A solution of (R)-N-[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(6-nitropyridin-3-yl)oxy]phenyl}propyl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (2.7 g, 6.28 mmol) in 4M HCl in 1,4-dioxane (6.28 mL) and 1,4-dioxane (31.4 mL) was stirred at room temperature for 1 hour before the mixture was concentrated. The residue was triturated with Et_2O and dried to give (1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(6-nitropyridin-3-yl)oxy]phenyl}propan-1-amine hydrochloride as a white solid, 2.25 g, 99%. MS: [M-NH2]+ 326.

Step 3 (1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(6-nitropyridin-3-yl)oxy]phenyl}propan-1-amine hydrochloride (0.05 g, 0.154 mmol) was converted to the free-base by partition between $CHCl_3$ and saturated $NaHCO_3$ solution, the phases were separated and the aqueous layer was extracted into $CHCl_3$ (x3). Combined organic extracts were dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. In a screw-top vial a suspension of the residue and triethylamine

hydrochloride (0.0296 g, 0.215 mmol) in 1,4-dioxane (0.261 mL) under nitrogen was stirred at 65 °C for 4 days. The mixture was concentrated diluted with EtOAc, washed with H_2O (x2), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. Column chromatography eluting with a gradient of 0% EtOAc / petrol to 25% EtOAc / petrol then to 40% EtOAc / petrol gave 3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(6-nitropyridin-3-yl)oxy]phenyl}propyl]amino}-3-methyl-1-[(3aS,6R,7aR)-tetrahydro-8,8-dimethyl-2,2-dioxido-3H-3a,6-methano-2,1-benzisothiazol-1(4H)-yl]butan-1-one, 0.010 g, 10%. MS: [M+H]+ 623.2.

Step 4 0.080 mg of 3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(6-nitropyridin-3-yl)oxy]phenyl}propyl]amino}-3-methyl-1-[(3aS,6R,7aR)-tetrahydro-8,8-dimethyl-2,2-dioxido-3H-3a,6-methano-2,1-benzisothiazol-1(4H)-yl]butan-1-one was treated as described in Example 277, step 2 providing 3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(6-nitropyridin-3-yl)oxy]phenyl}propyl]amino}-3-methylbutanoic acid which was used without further purification, MS: [M+H]+ 426.

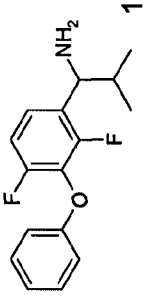
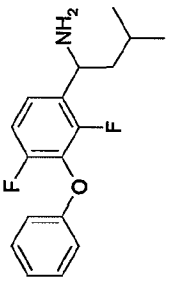
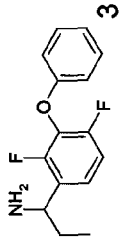
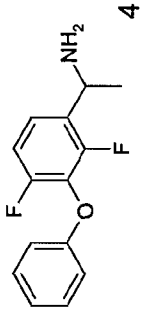
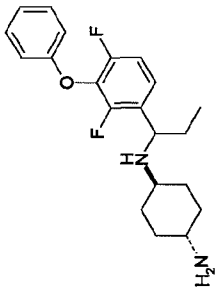
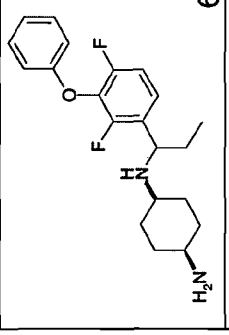
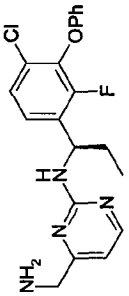
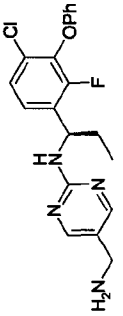
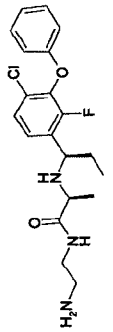
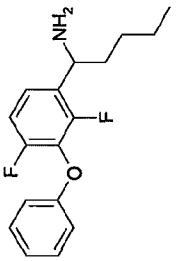
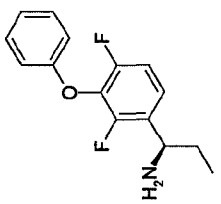
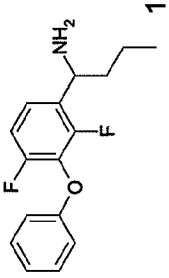
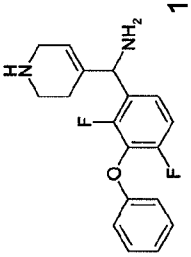
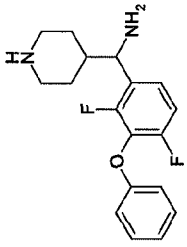
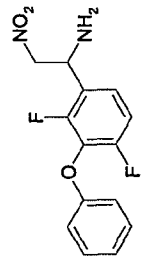
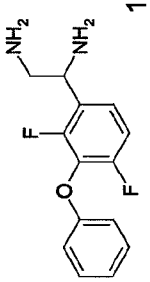
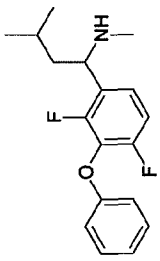
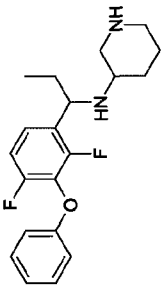
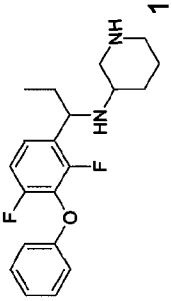
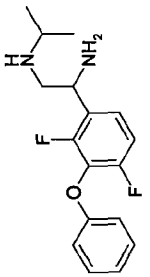
Step 5 To a stirred solution of 3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(6-nitropyridin-3-yl)oxy]phenyl}propyl]amino}-3-methylbutanoic acid (0.048 g, 0.113 mmol), *N,N*-diisopropylethylamine (0.157 mL, 0.902 mmol) and ammonium chloride (0.0301 g, 0.564 mmol) in DMF (0.676 mL) at 0 °C was added 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (0.0643 g, 0.169 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. The mixture was poured into EtOAc and washed with water (x3). The organic extracts were dried (Na2SO4), filtered and concentrated providing 3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(6-nitropyridin-3-yl)oxy]phenyl}propyl]amino}-3-methylbutanamide which was used without further purification. MS: [M+H]+ 425.

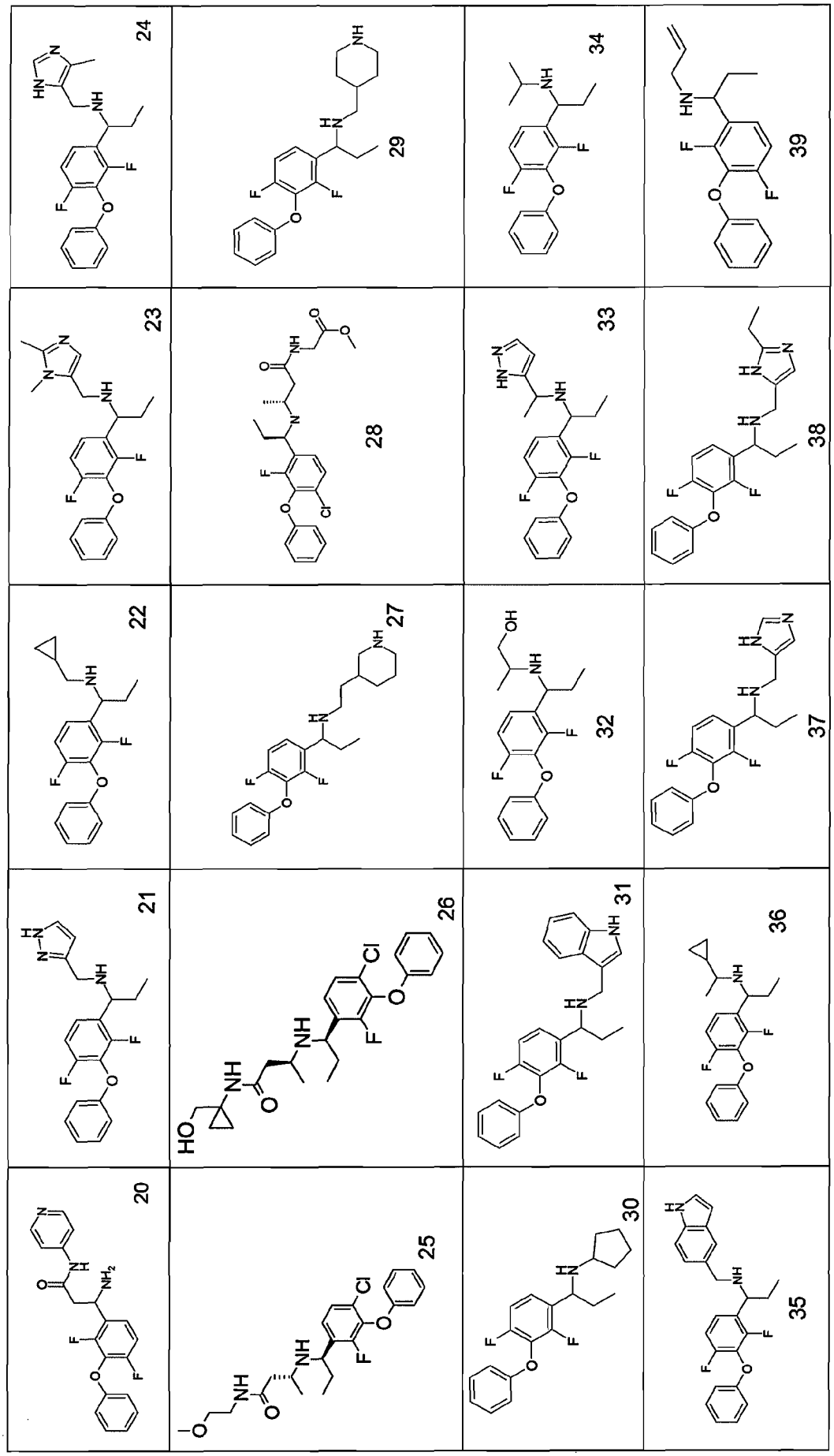
Step 6 A stirred suspension of 3-{[(1R)-1-{4-chloro-2-fluoro-3-[(6-nitropyridin-3-yl)oxy]phenyl}propyl]amino}-3-methylbutanamide (0.048 g, 0.113 mmol), iron (II) sulfate heptahydrate (0.0157 g, 0.0564 mmol) and iron powder (0.0504 g, 0.902 mmol) in 1,4-dioxane (1.13 mL) and water (0.225 mL) was heated at 100 °C for 3 hours. The mixture was cooled and filtered, washing with 1,4-dioxane (x3) then DCM (x1) and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC providing 3-{[(1R)-1-{3-[(6-aminopyridin-3-yl)oxy]-4-chloro-2-fluorophenyl}propyl]amino}-3-methylbutanamide which was converted to the hydrochloride salt, 0.016 g.

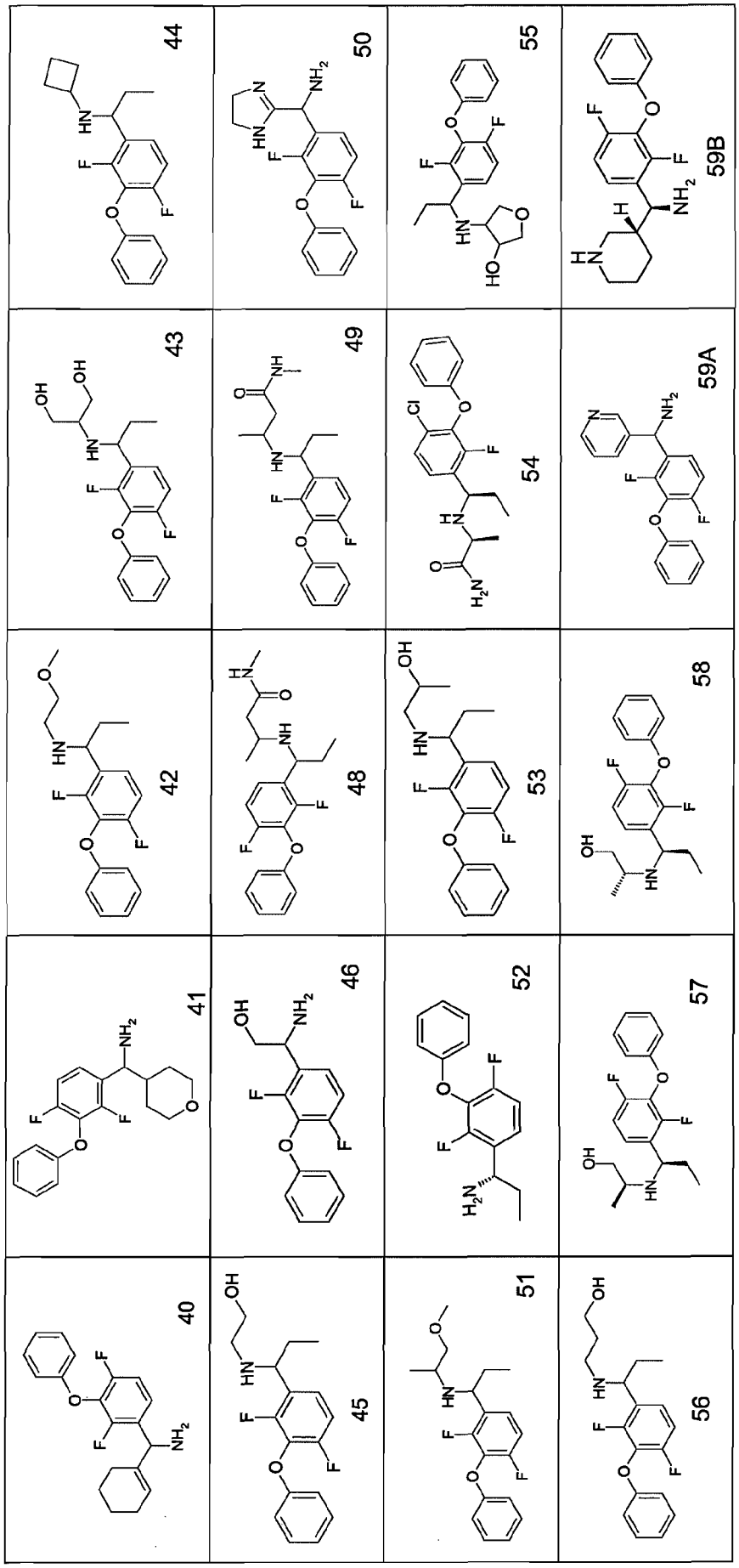
By following the methods described above, or methods analogous thereto, the compounds shown in Table A below were prepared. The numbers in the table are the example numbers.

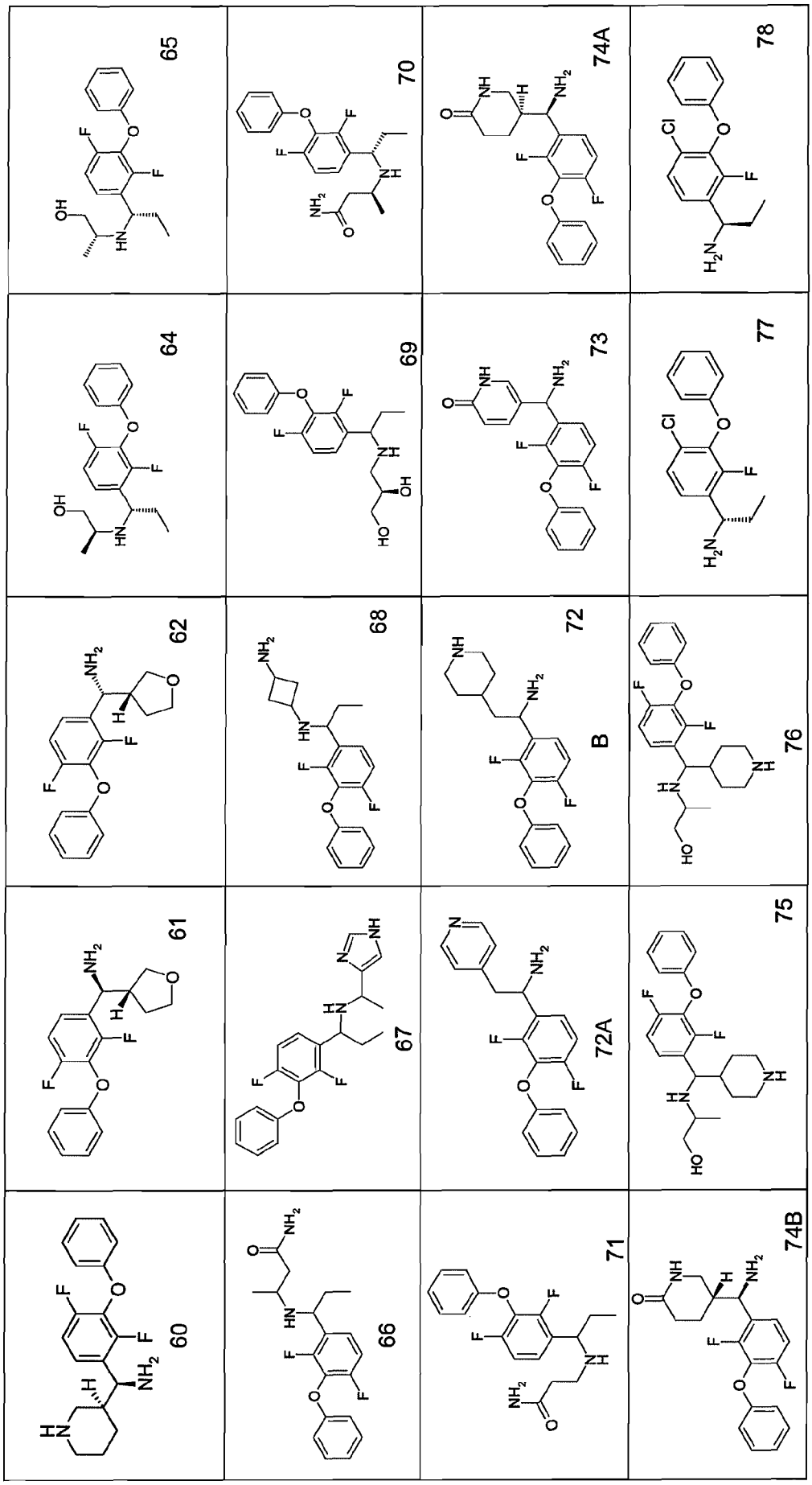
Characterising data and details of the synthetic methods used to prepare the compounds are set out in Table B below.

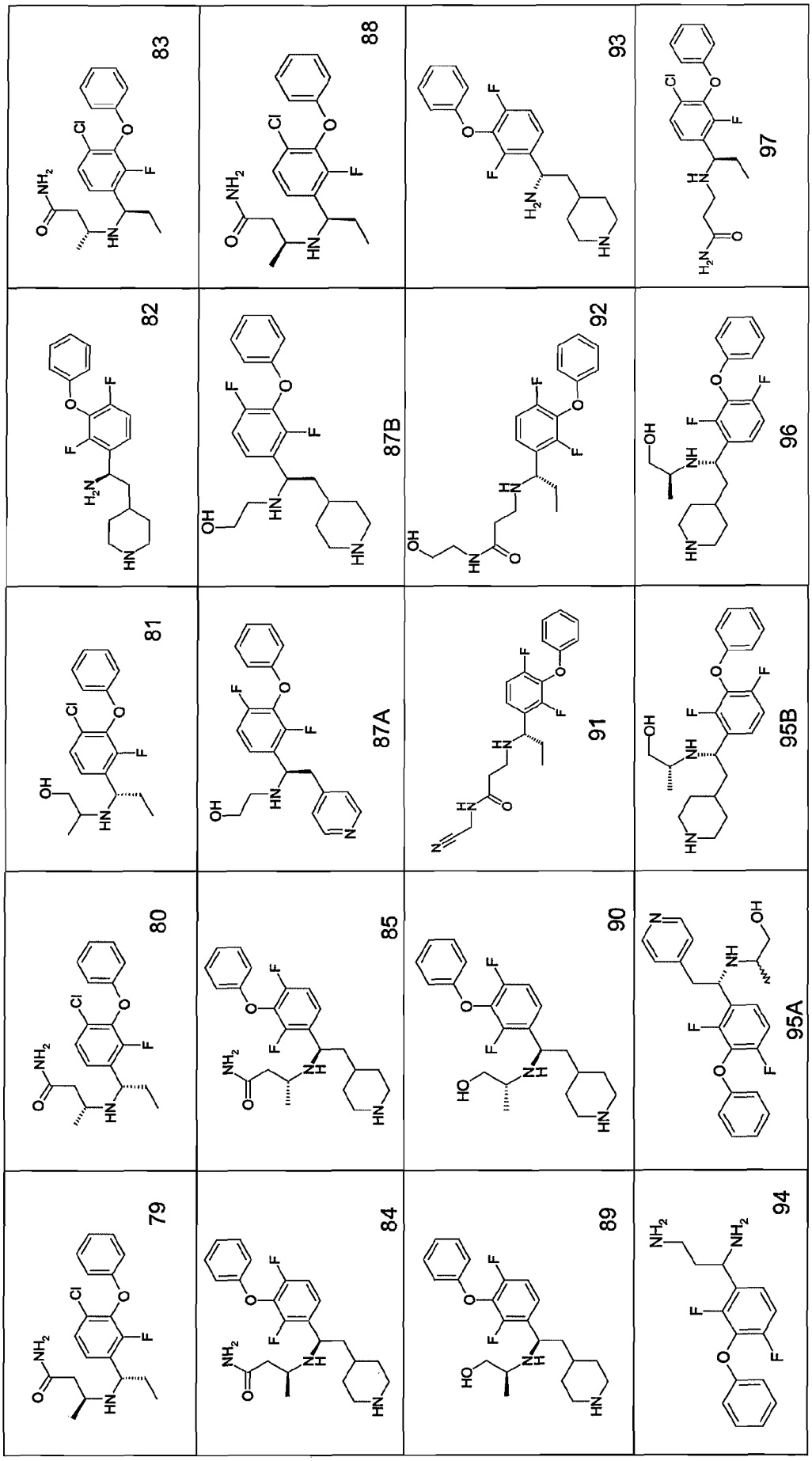
Table A – Examples

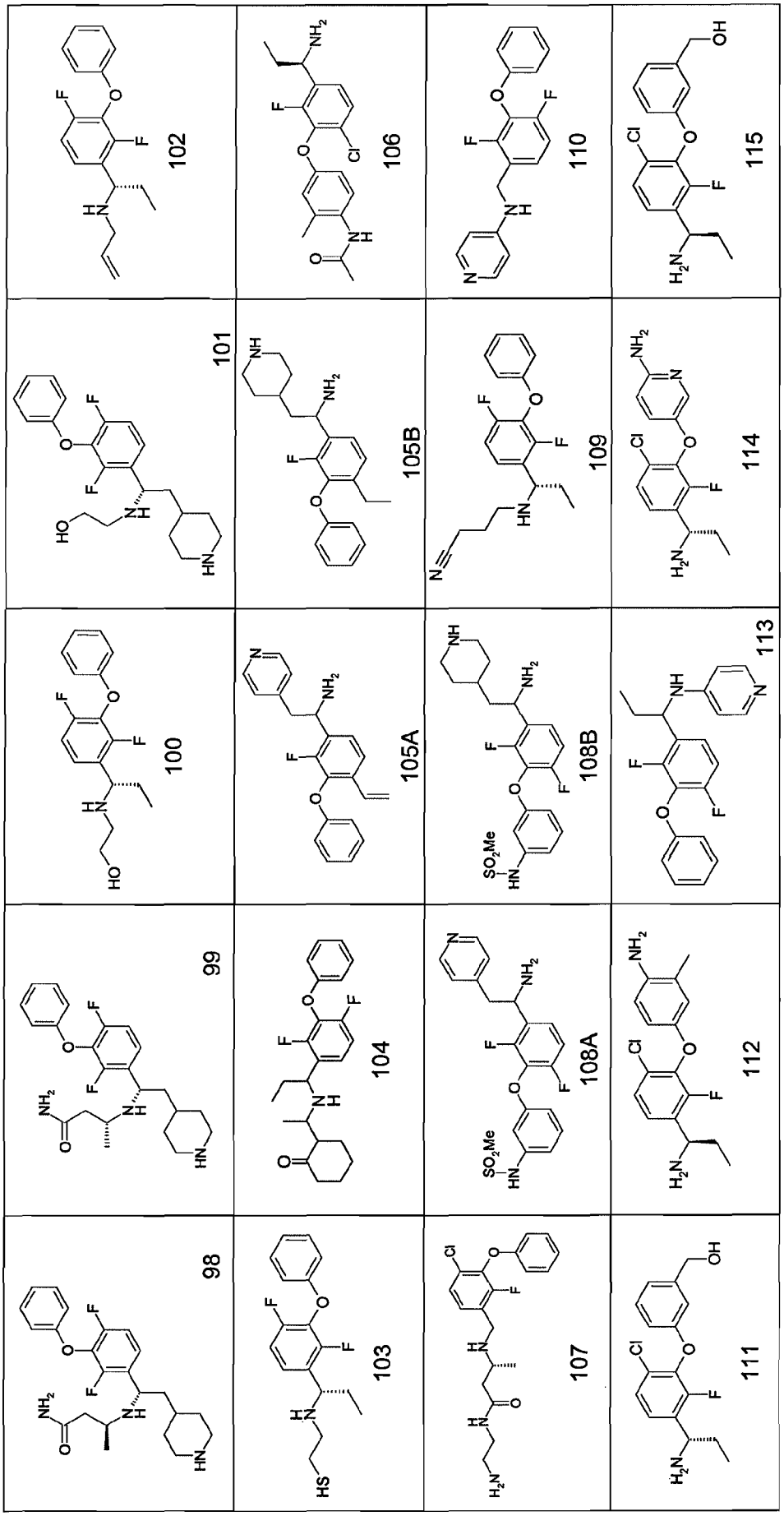
1 	2 	3 	4 	5 
6 	7 	8 	9 	10 
11 	12 	13 	14 	15A 
15B 	16 	17 	18 	19 

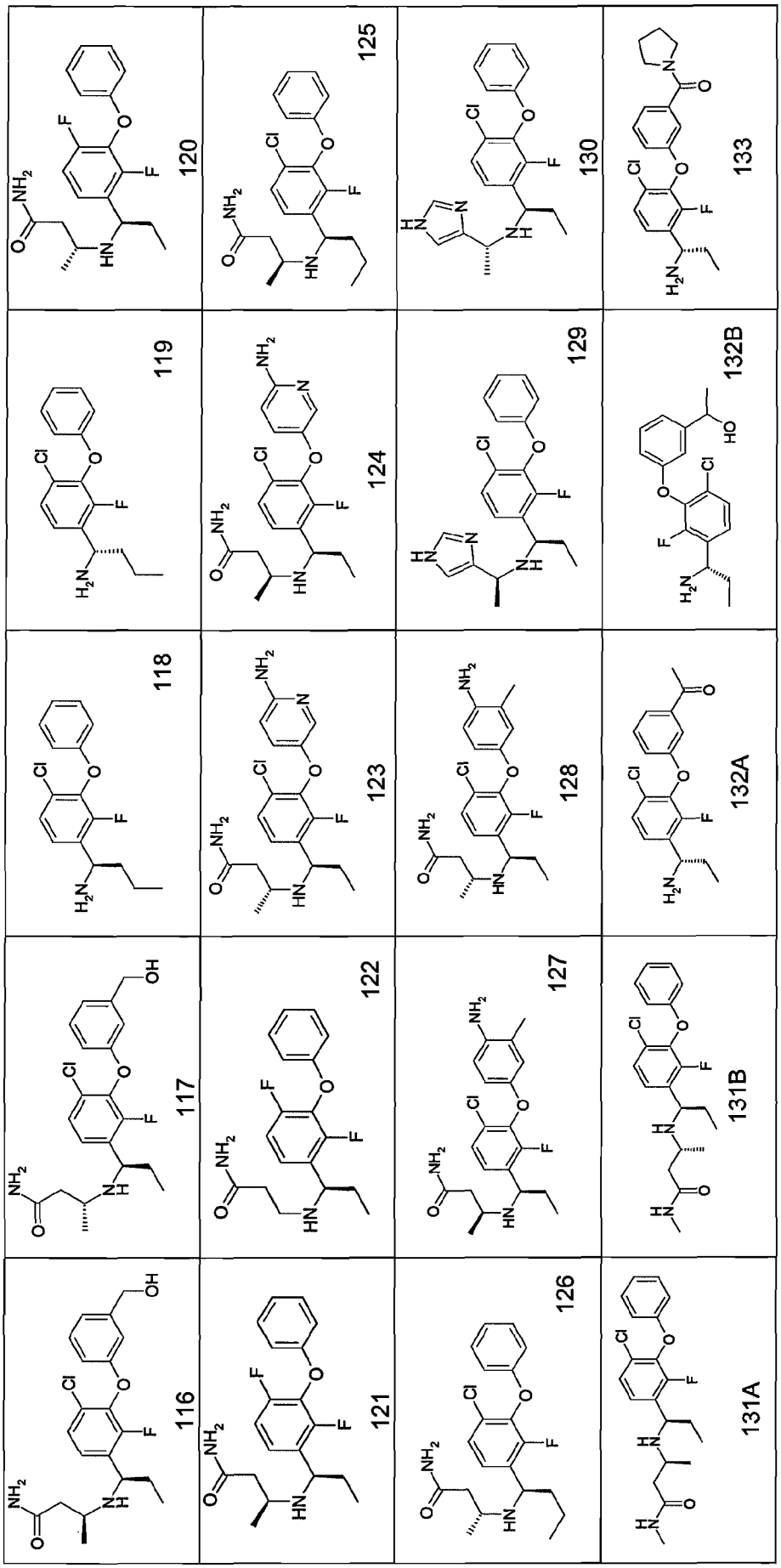

20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

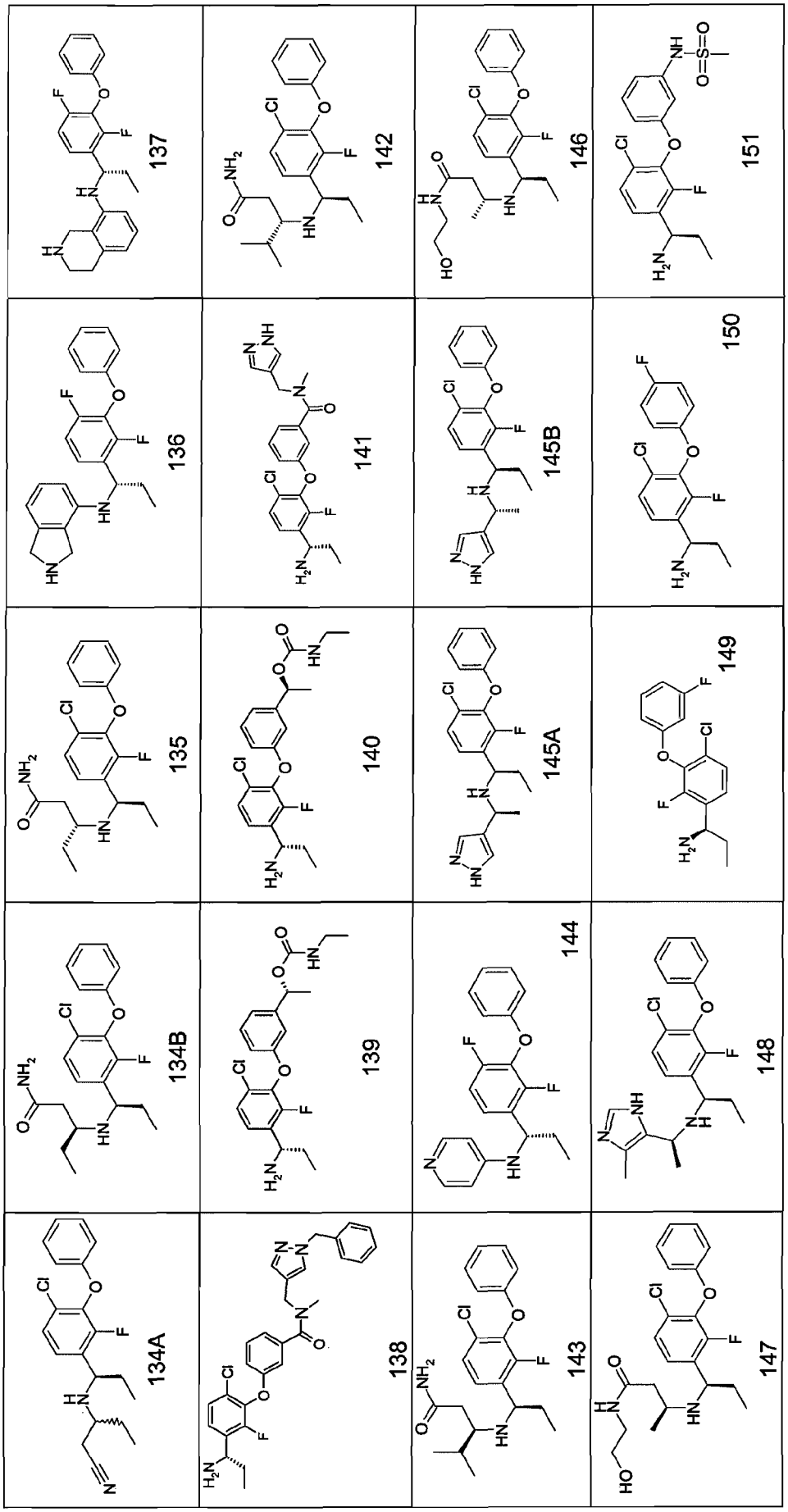

40
41
42
43
44
45
46
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59A
59B

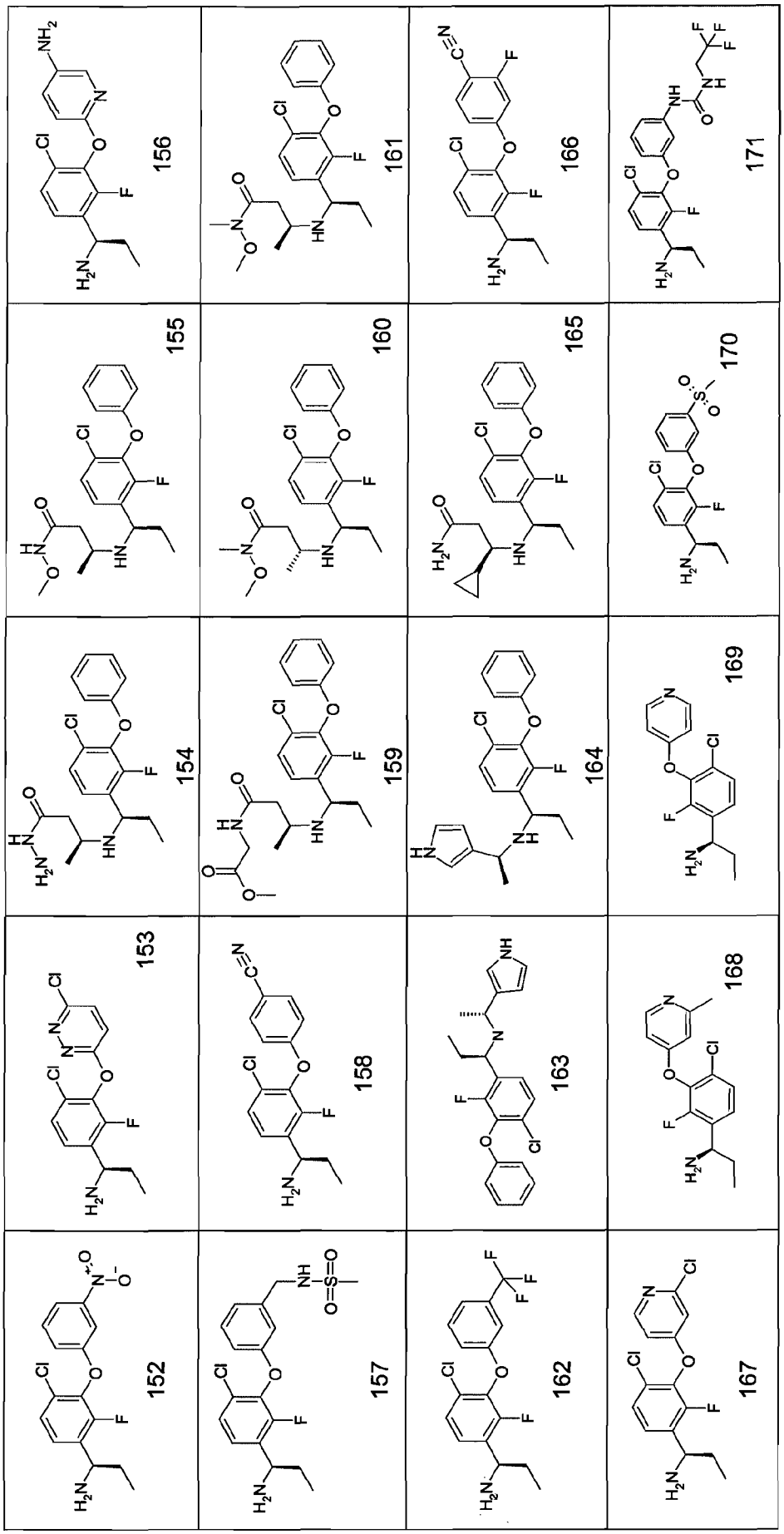

60
61
62
64
65
66
67
68
69
70
71
72A
72
B
73
74A
74B
75
76
77
78

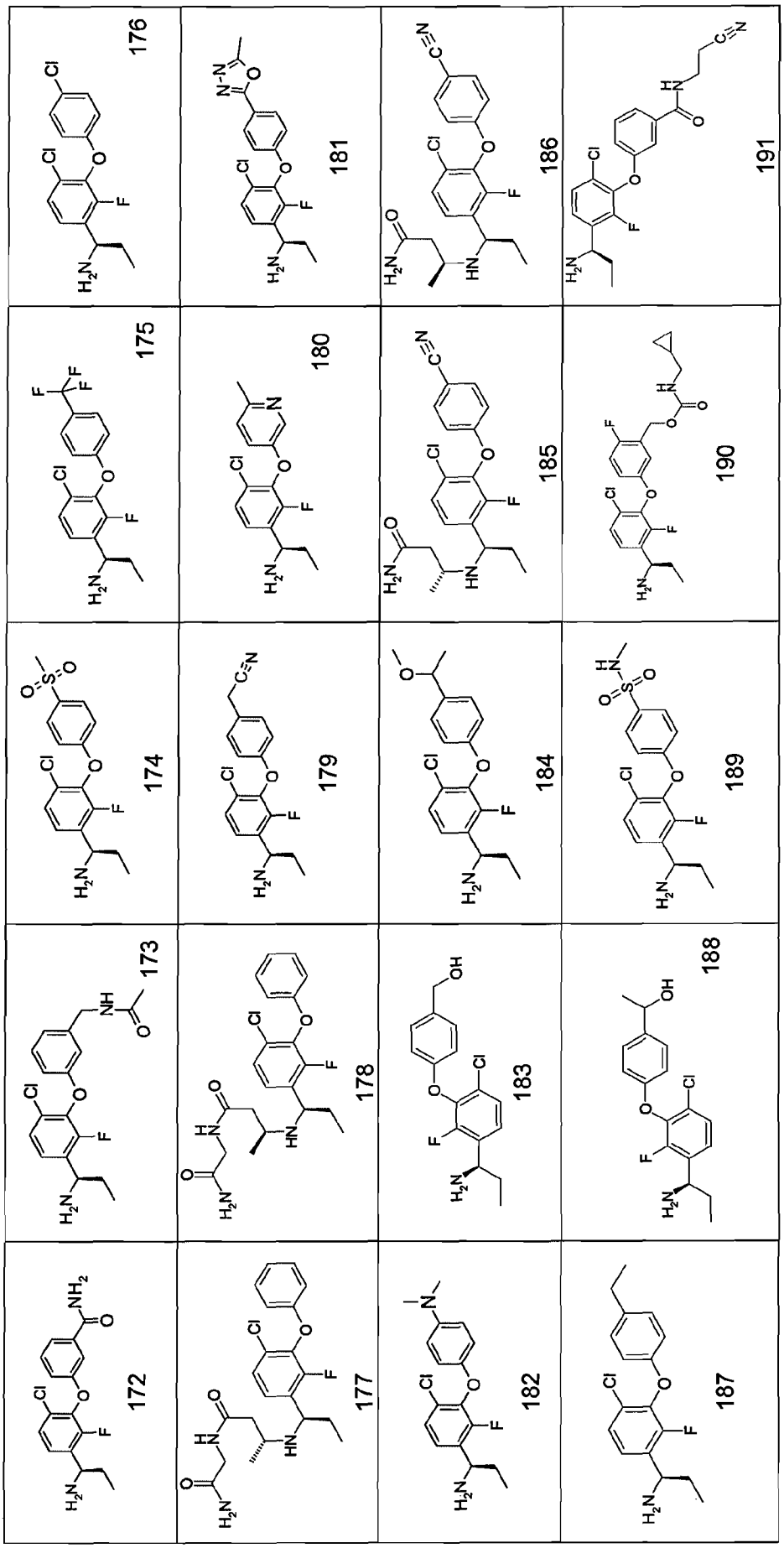

83
88
93
97
82
87B
92
96
81
87A
91
95B
80
85
90
95A
79
84
89
94

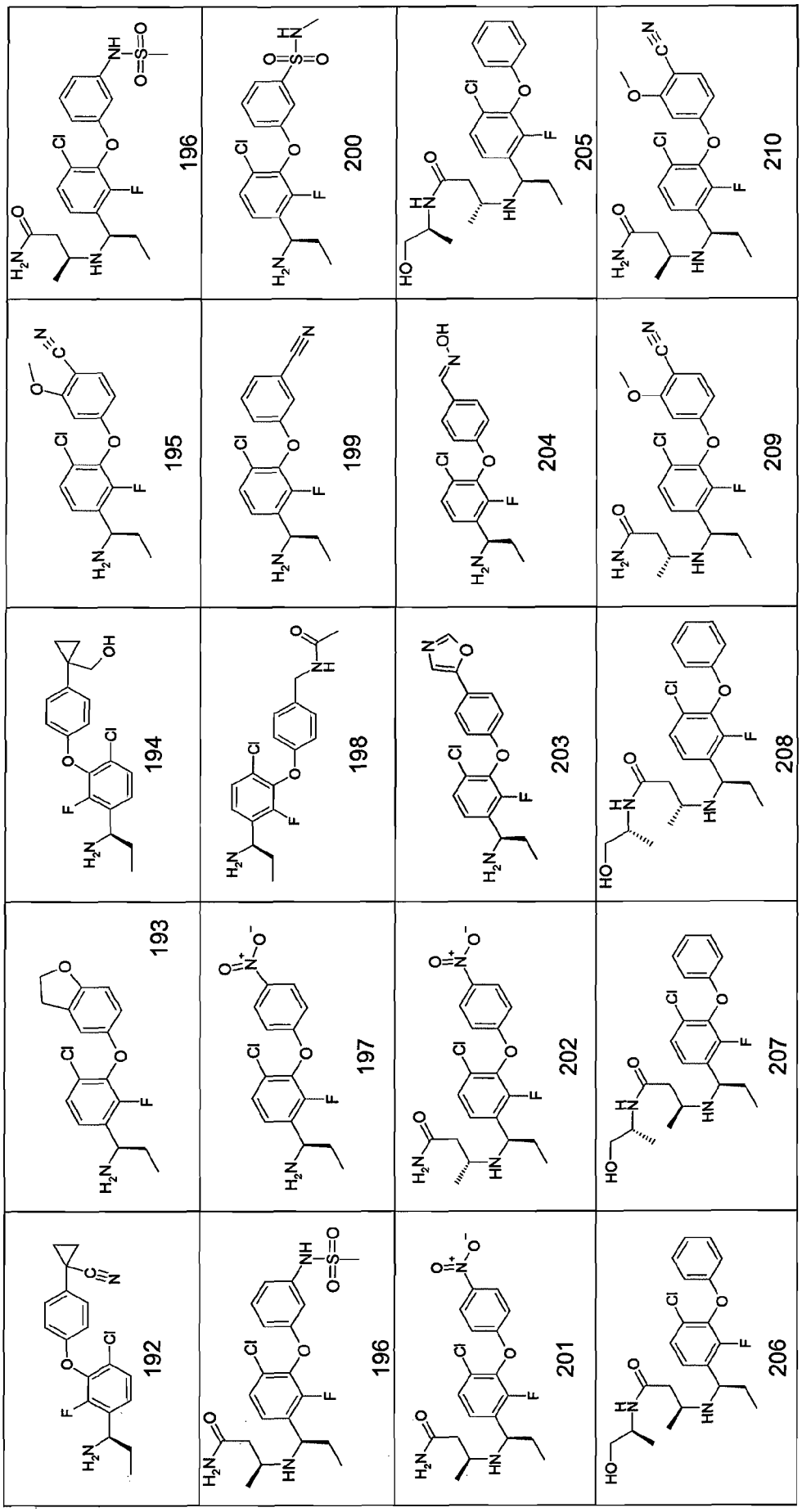

98
99
100
101
102
103
104
105A
105B
106
107
108A
108B
109
110
111
112
113
114
115

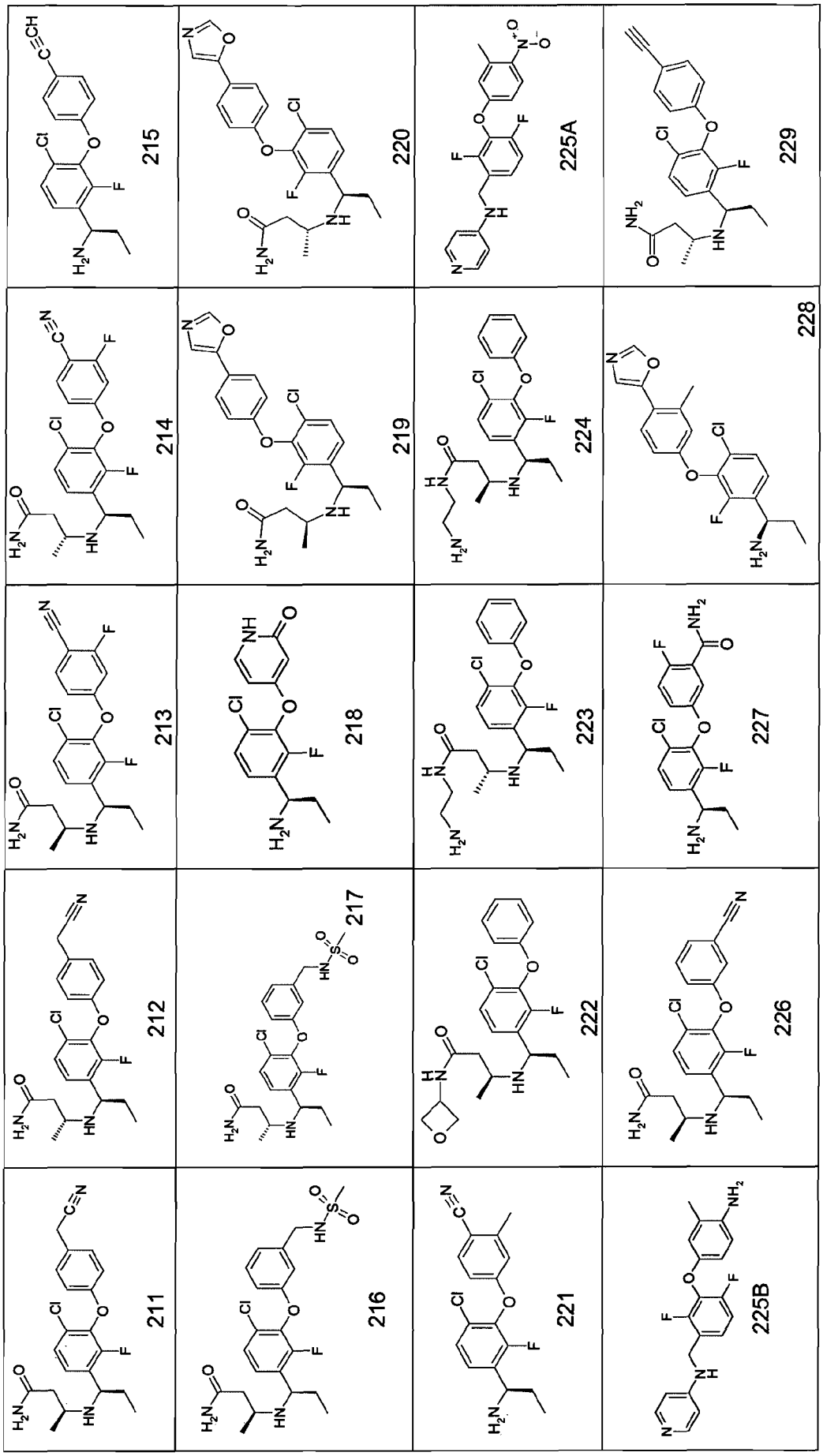

116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131A
131B
132A
132B
133

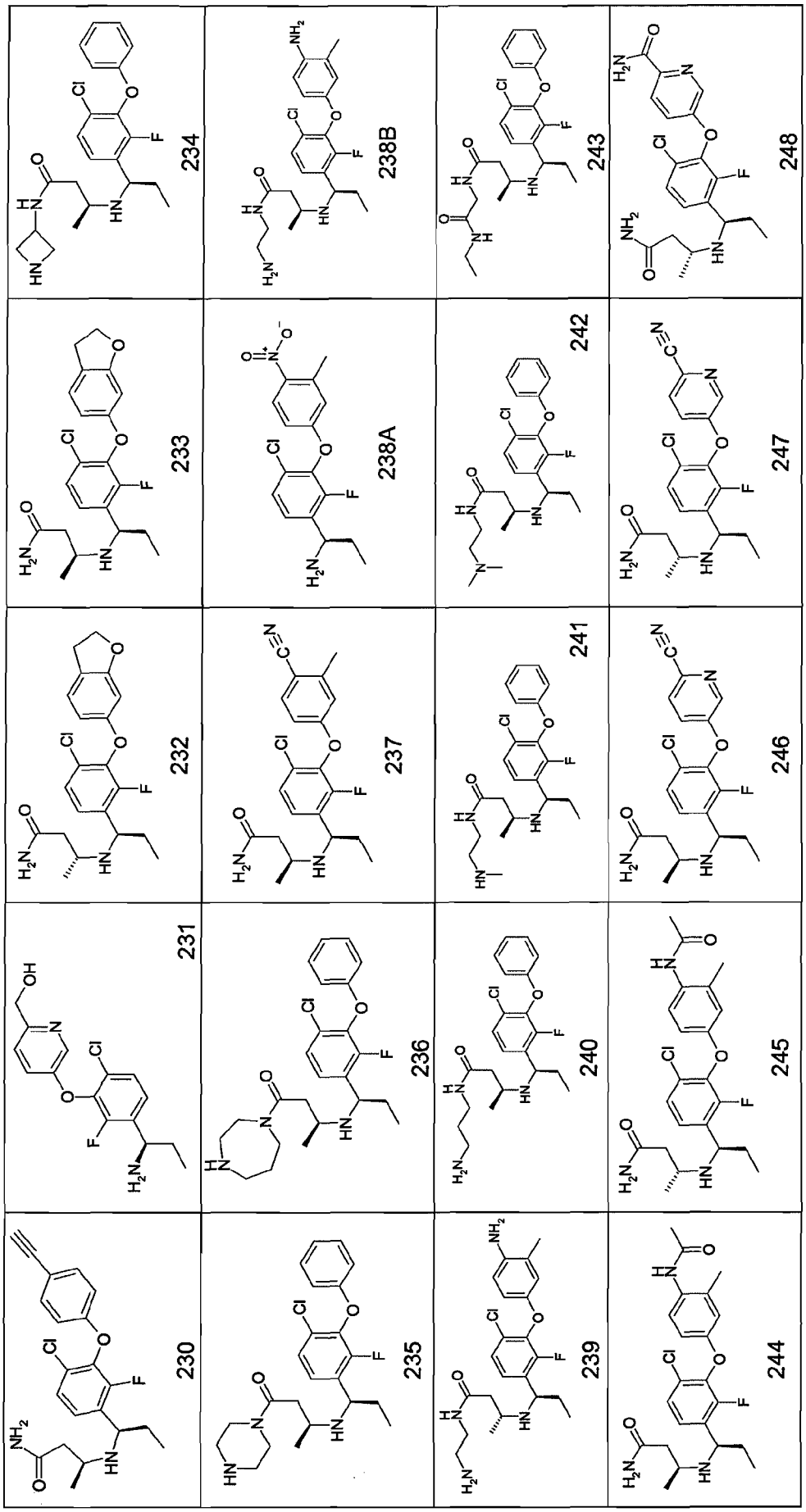

134A
134B
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145A
145B
146
147
148
149
150
151

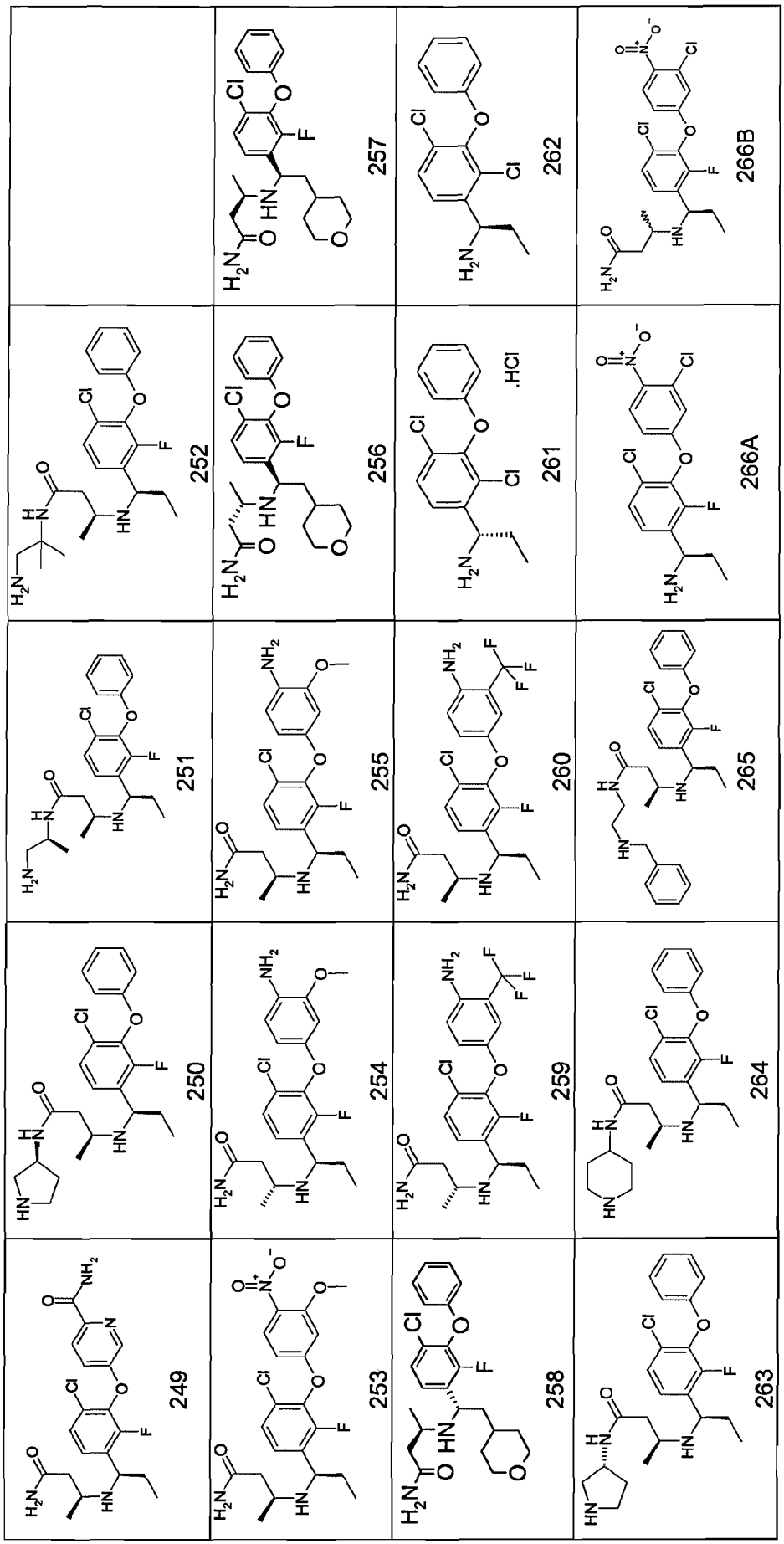

152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171

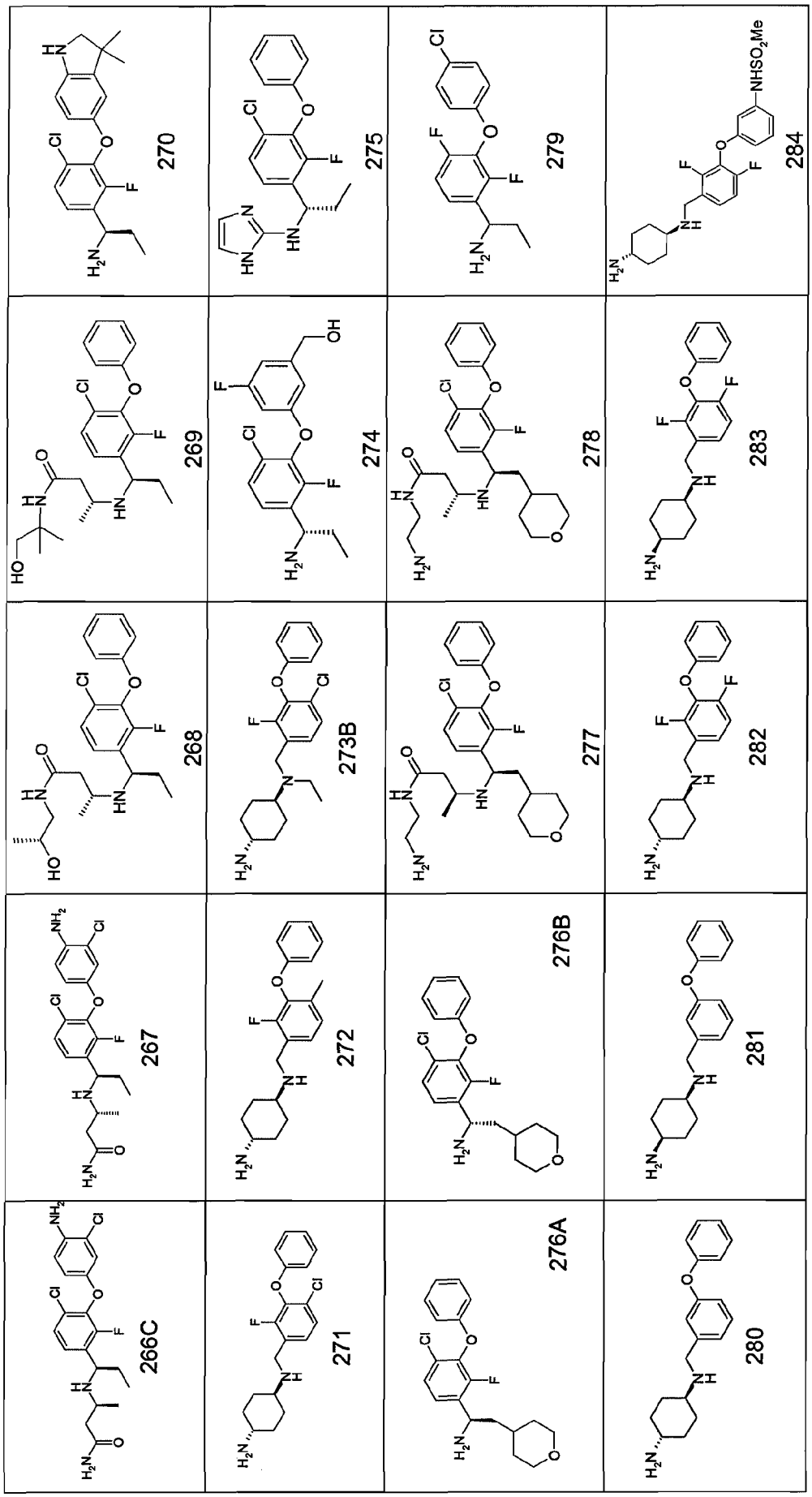

172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191

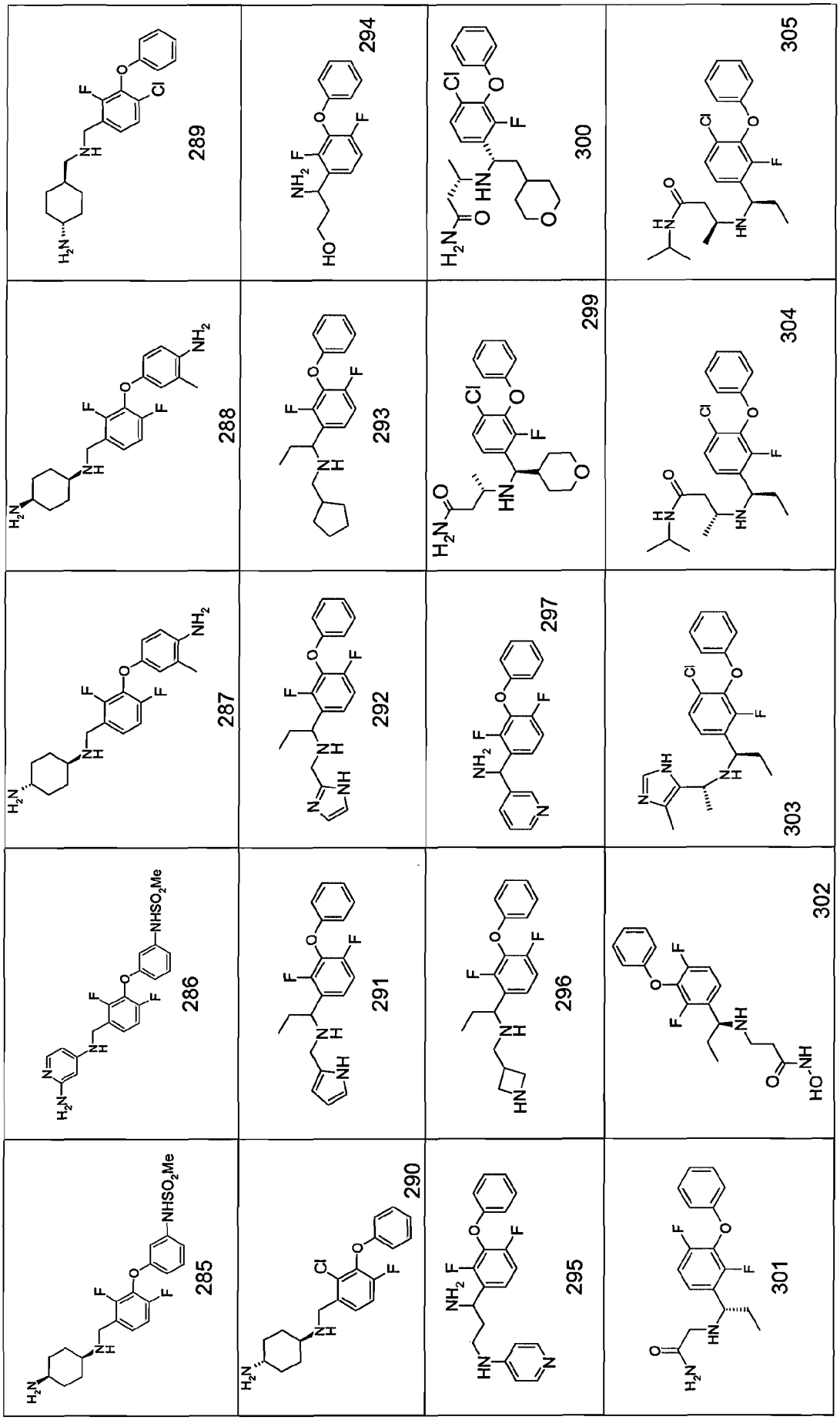

192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210

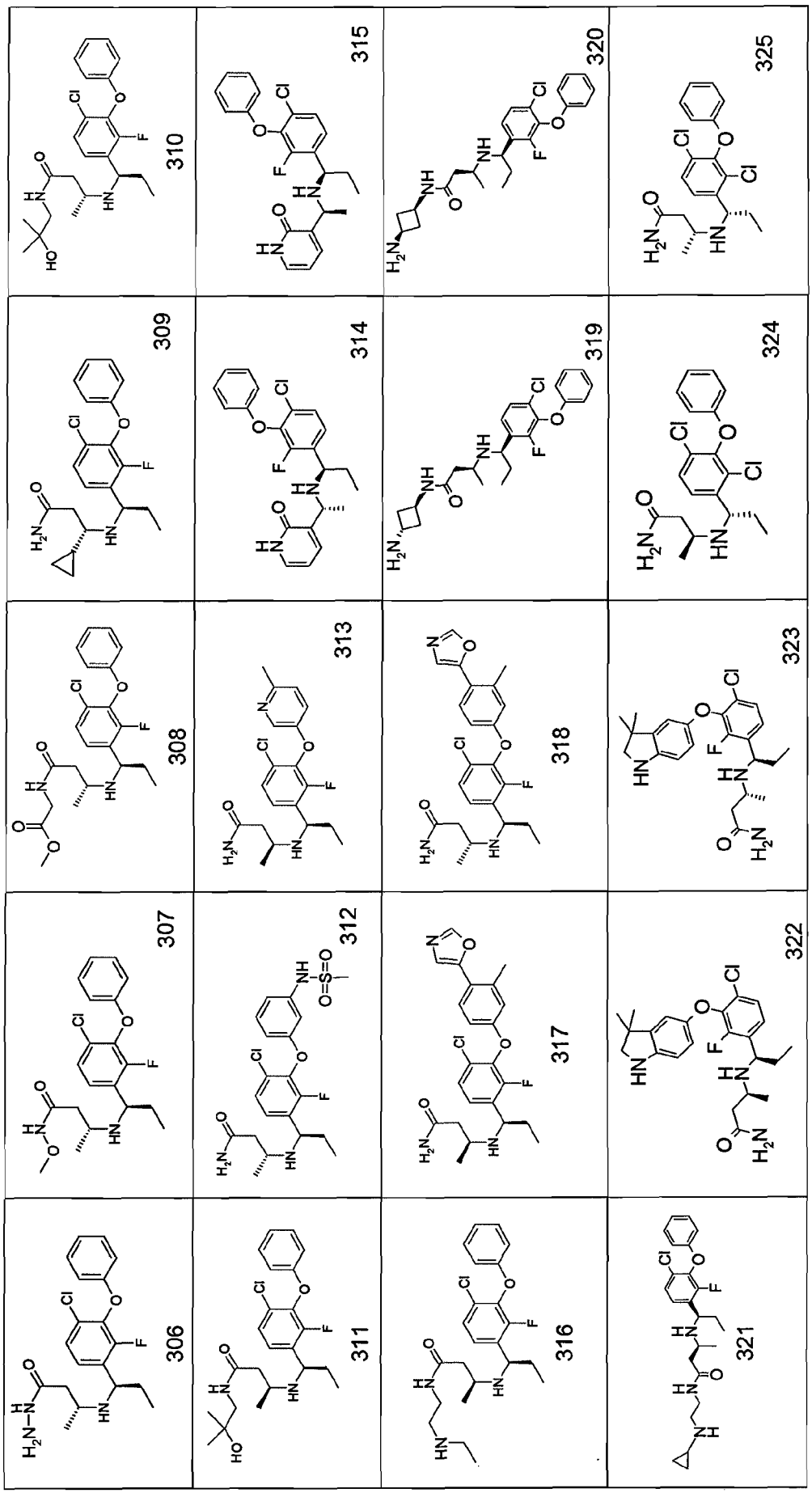

211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225A
225B
226
227
228
229

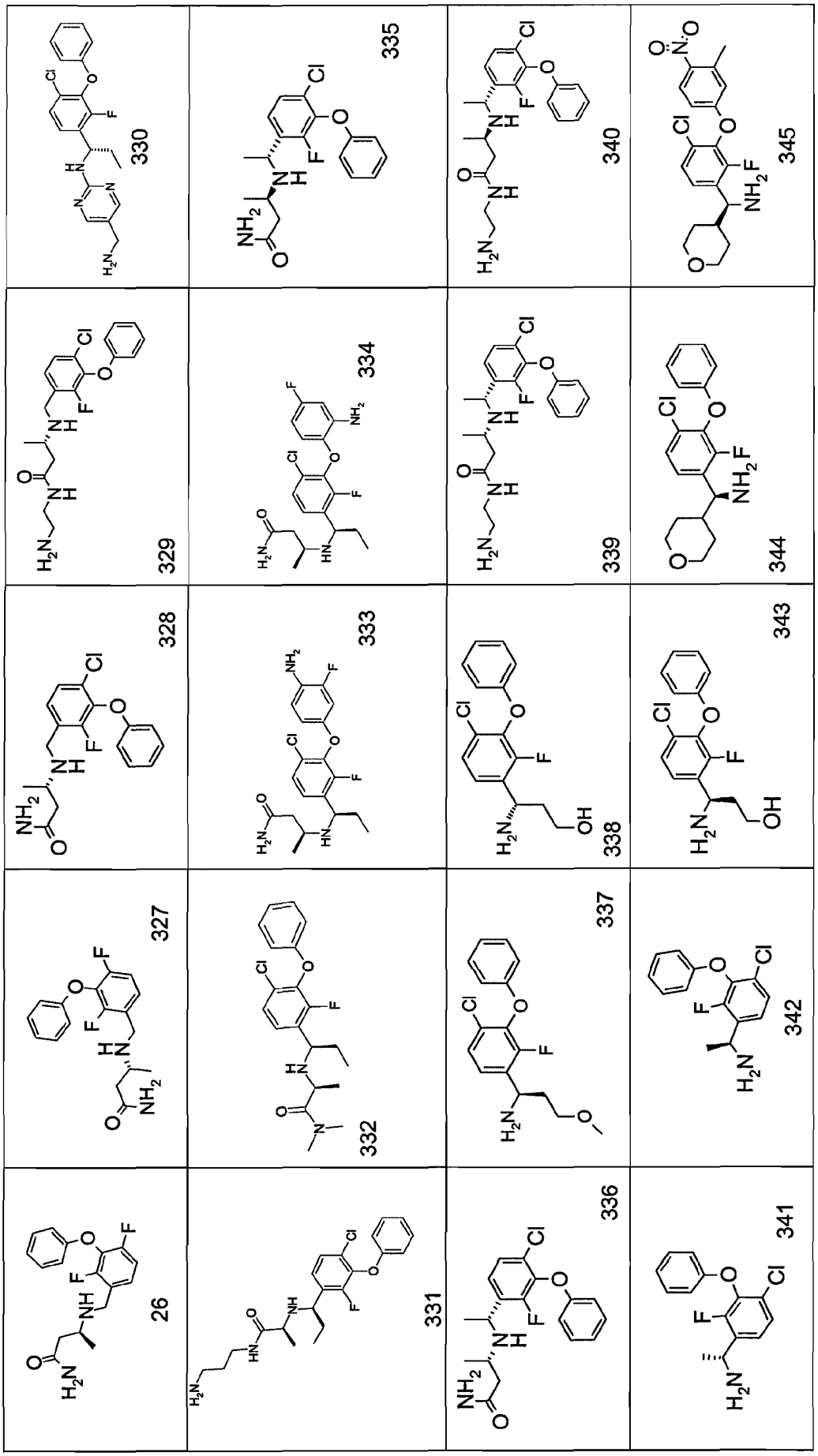

230
231
232
233
234
235
236
237
238A
238B
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248

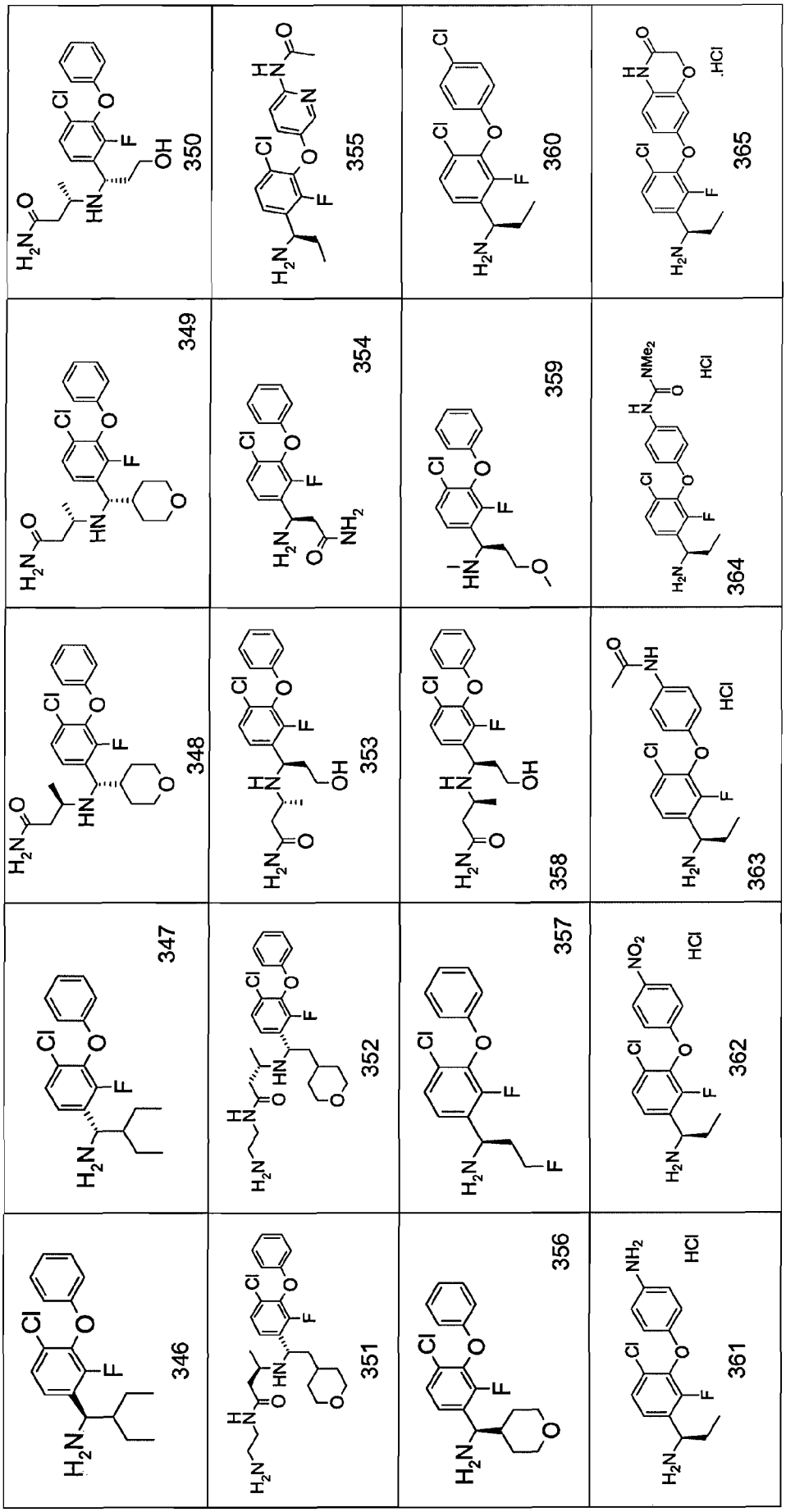

249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
.HCl
262
263
264
265
266A
266B

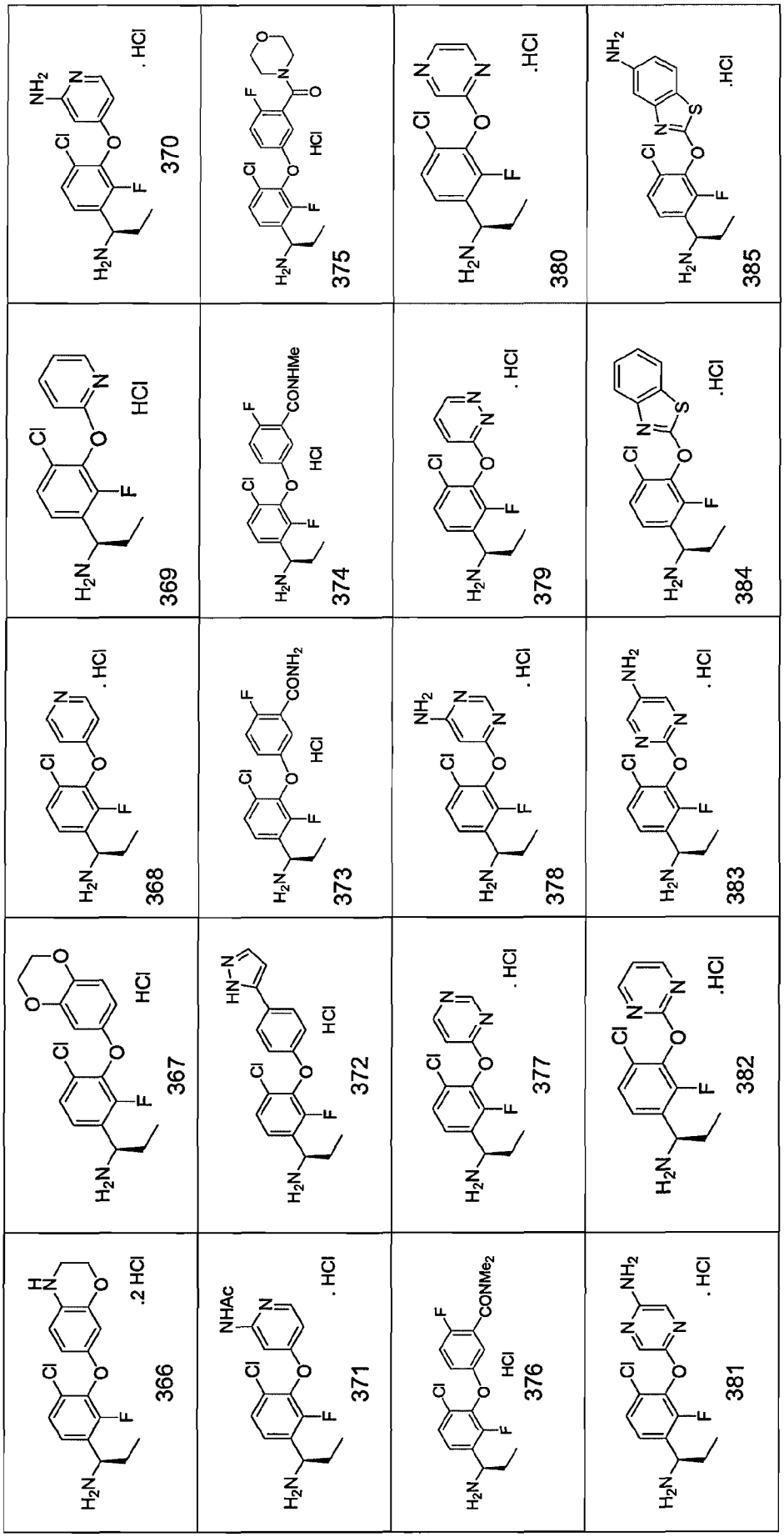

266C
267
268
269
270
271
272
273B
274
275
276A
276B
277
278
279
280
281
282
283
284

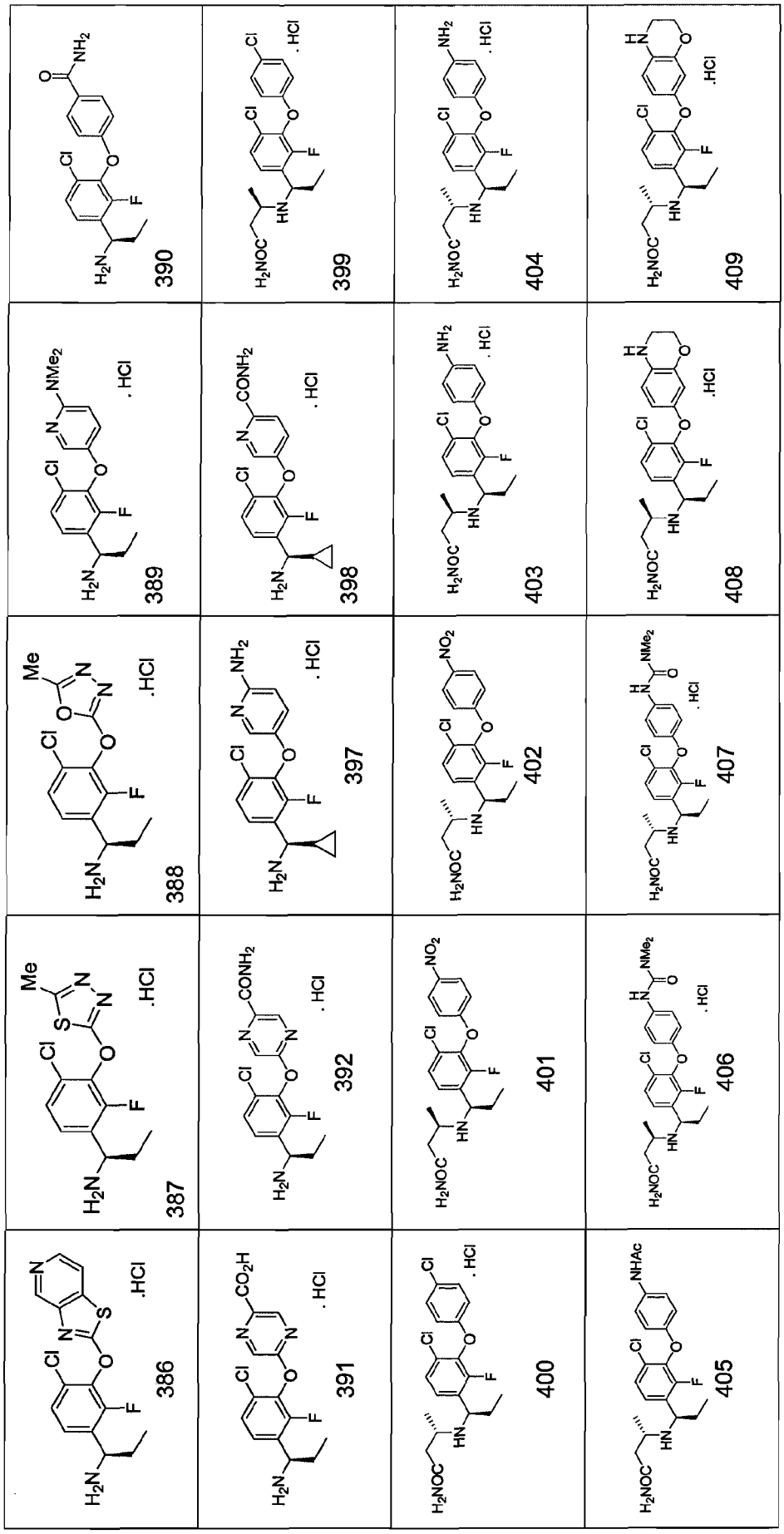

289
294
300
305
288
293
299
304
287
292
297
303
286
291
296
302
285
290
295
301

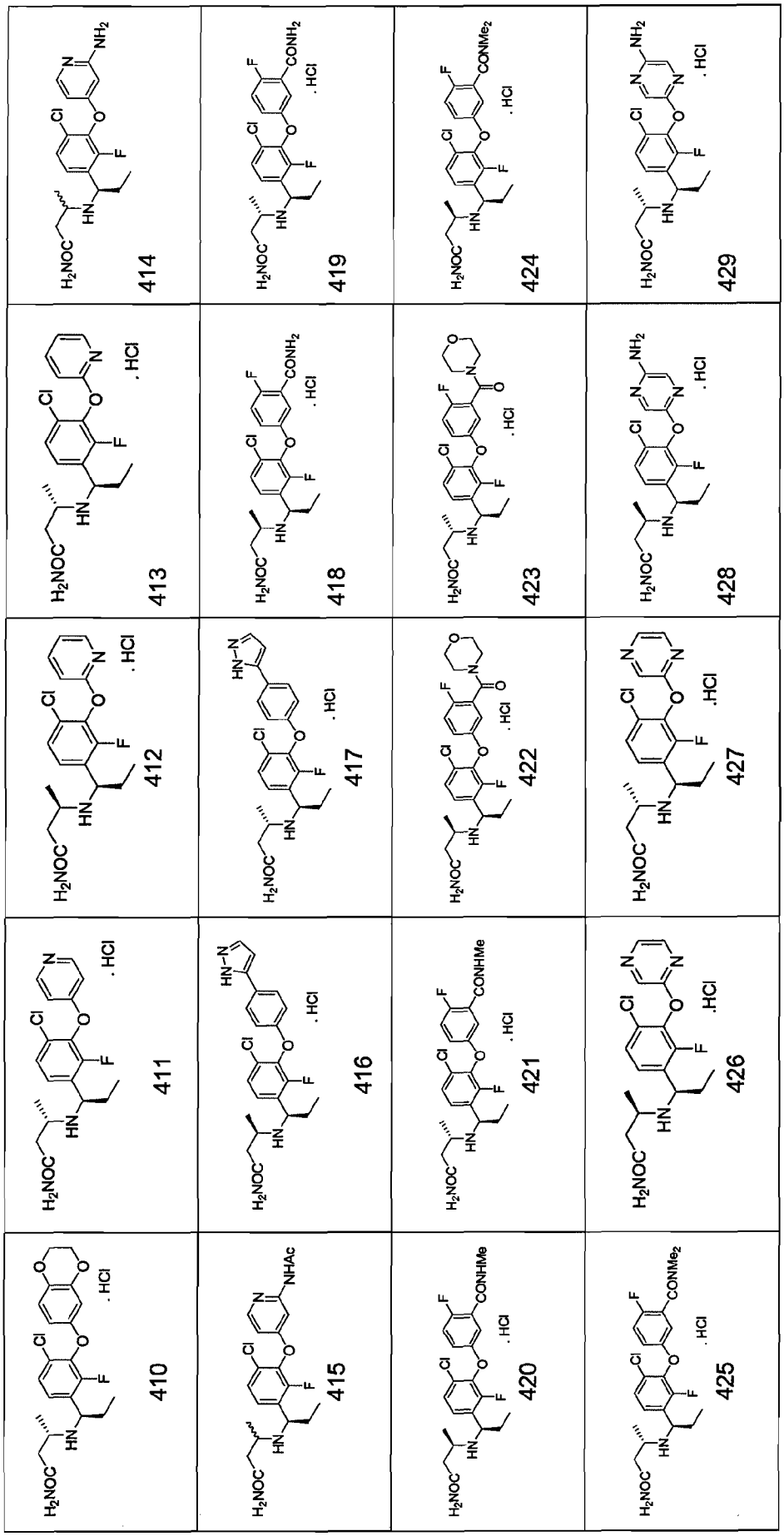

306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325

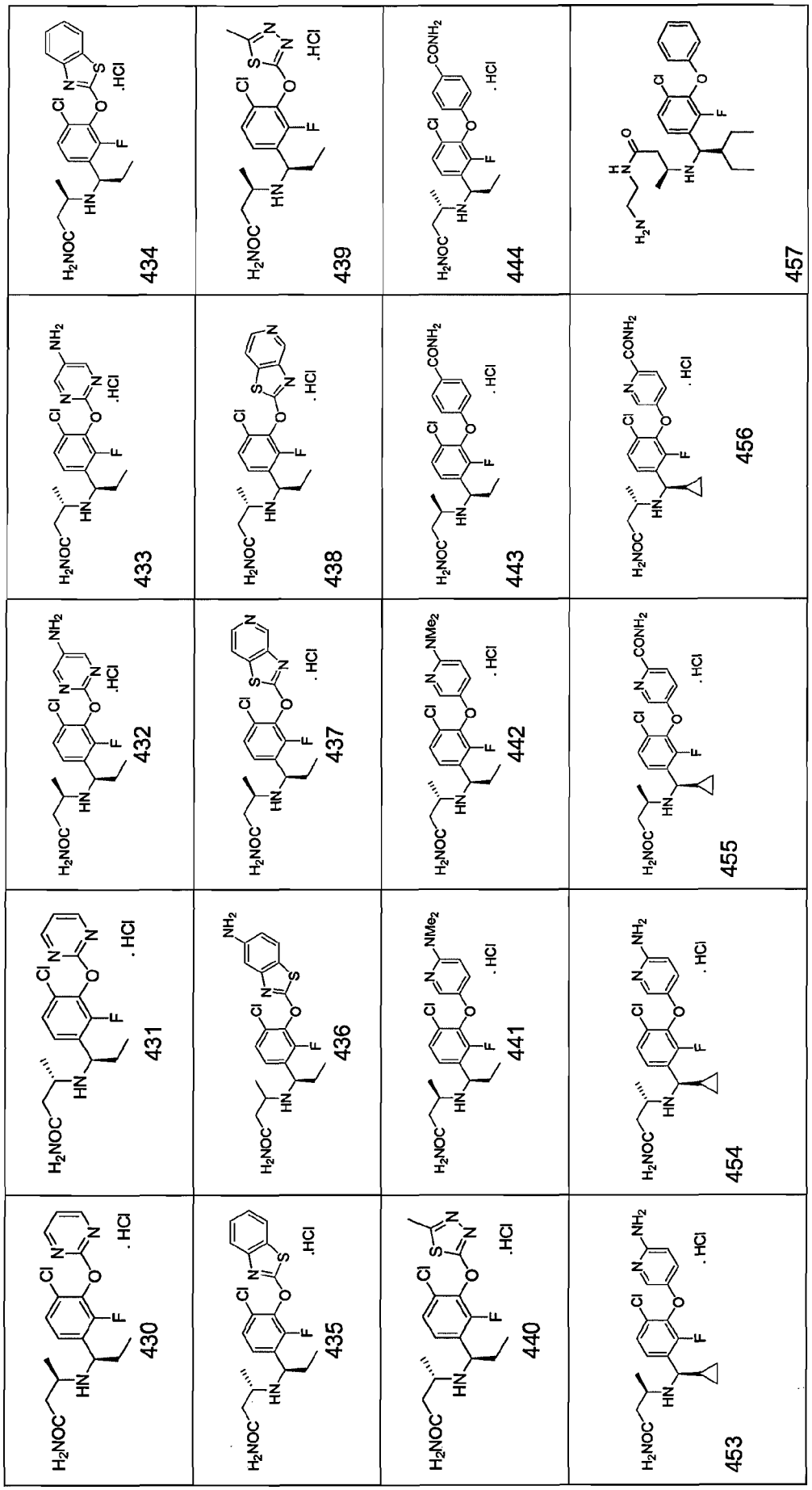

26
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345

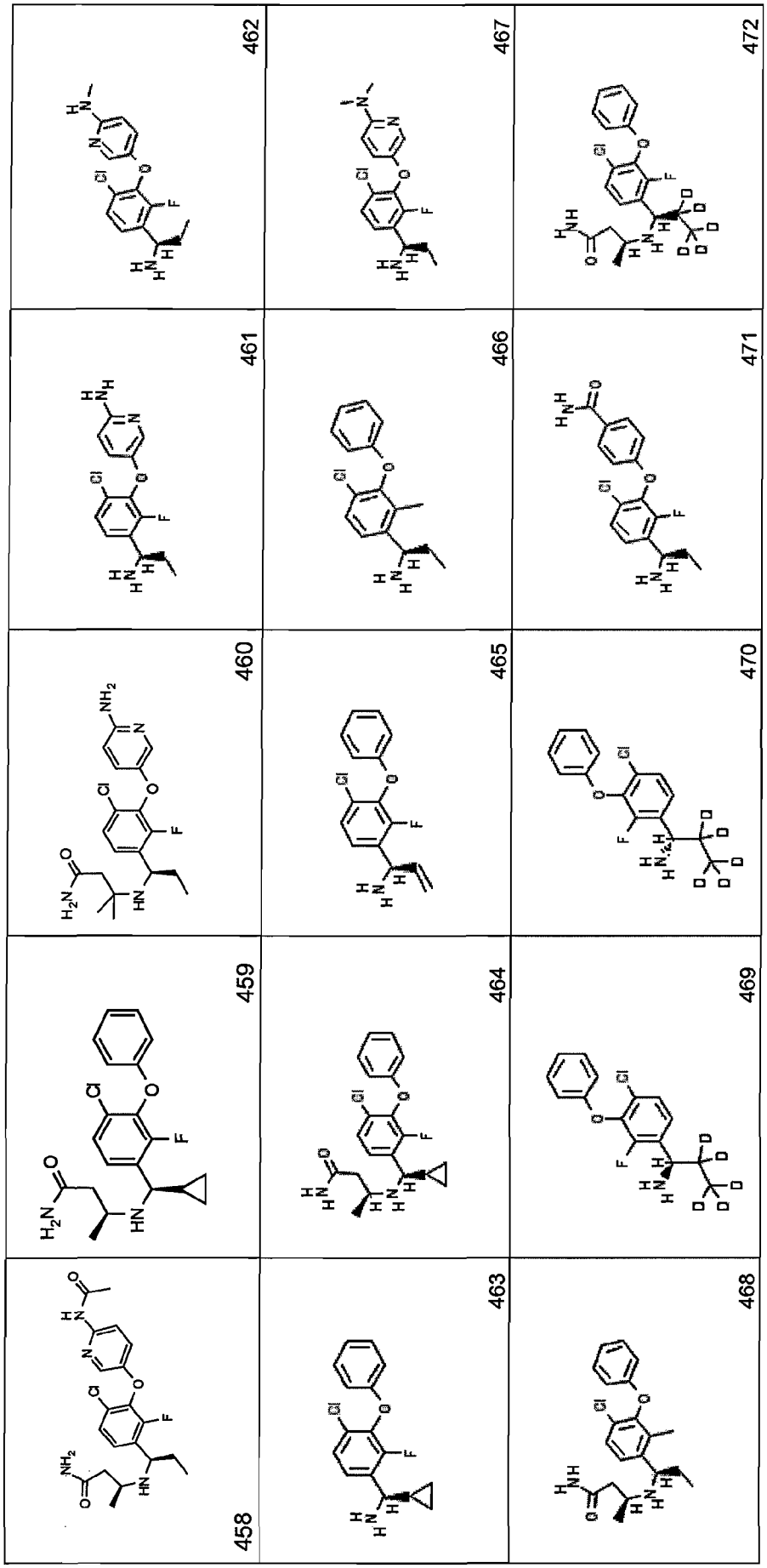

346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
HCl
HCl
HCl
HCl
.HCl


366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385


386
387
388
389
390
391
392
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409


410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429


430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
453
454
455
456
457


458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472

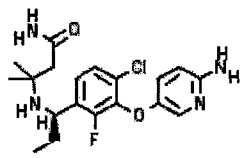
 473				

Table B – Characterising data and synthetic methods

Example	NMR & MS Data	Synthetic Method
1	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.70 (3H, br s), 7.68-7.56 (1H, m), 7.47 (1H, t), 7.43-7.32 (2H, m), 7.18-7.06 (1H, m), 6.97 (2H, d), 4.20 (1H, dd), 2.28-2.16 (1H, m), 1.07 (3H, d), 0.78 (3H, d). [M+H-NH3]+ 261	Example 1
2	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.62 (3H, s), 7.73-7.62 (1H, m), 7.52-7.43 (1H, m), 7.43-7.32 (2H, m), 7.25-7.07 (1H, m), 6.97 (2H, d), 4.50 (1H, t), 1.83 (2H, t), 1.45-1.32 (1H, m), 0.87 (6H, d). [M-NH2] +275	As Example 1 using iso-butyl lithium in step 3.
3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.63 (3H, br s), 7.70-7.58 (1H, m), 7.53-7.43 (1H, m), 7.39 (2H, t), 7.14 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.39 (1H, s), 2.10-1.97 (1H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 0.82 (3H, t). [M+H-NH3]+ 247	Example 3, Step 1.
4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.61 (3H, s), 7.69-7.57 (1H, m), 7.51-7.42 (1H, m), 7.41-7.33 (2H, m), 7.19-7.08 (1H, m), 6.98 (2H, d), 4.68-4.57 (1H, m), 1.56 (3H, d). [M-NH2] +233	As Example 1 using methyl lithium in step 3.
5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.69 (1H, s), 9.58 (1H, s), 8.08 (3H, s), 7.97-7.88 (1H, m), 7.52 (1H, t), 7.38 (2H, t), 7.13 (1H, t), 6.99 (2H, d), 4.54 (1H, d), 3.25 (1H, s), 2.98 (1H, s), 2.36-2.25 (1H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.96-1.59 (8H, m), 0.73 (3H, t). [M+H]+ 361	As Example 5/6.
6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.69 (1H, br s), 9.58 (1H, br s), 8.08 (3H, s), 7.98-7.88 (1H, m), 7.52 (1H, t), 7.43-7.33 (2H, m), 7.13 (1H, t), 6.99 (2H, d), 4.54 (1H, br s), 3.25 (1H, br s), 2.98 (1H, br s), 2.36-2.25 (1H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.96-1.81 (5H, m), 1.81-1.59 (3H, m), 0.73 (3H, t). [M+H]+ 361	As Example 5/6.
7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80degC): 8.40 (2H, s), 8.30 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.52-7.43 (1H, m), 7.43-7.32 (3H, m), 7.10 (1H, t), 6.88 (2H, d), 6.75 (1H, d), 5.27 (1H, t), 3.94 (2H, s), 2.00-1.88 (1H,	Example 7

	m), 1.88-1.76 (1H, m), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 387	
8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.39 (2H, s), 8.30 (2H, s), 8.17 (1H, d), 7.49-7.33 (4H, m), 7.11 (1H, t), 6.86 (2H, d), CH signal obscured by water signal at 5.1ppm, 3.83 (2H, d), 1.95-1.82 (1H, m), 1.82-1.68 (1H, m), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 387	Example 8
9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.92-9.77 (2H, m), 8.86 (1H, s), 8.08 (3H, s), 7.87-7.78 (1H, m), 7.69 (1H, d), 7.39 (2H, t), 7.13 (1H, t), 6.92 (2H, d), 4.37 (1H, s), 3.74 (1H, d), 3.45-3.21 (2H, m), 2.97-2.81 (2H, m), 2.24 (1H, d), 2.05-1.94 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.71 (4H, t). [M+H]+ 394	Example 9
10	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.61 (3H, s), 7.70-7.59 (1H, m), 7.47 (1H, t), 7.42-7.30 (2H, m), 7.14 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.45 (1H, t), 2.06-1.92 (1H, m), 1.92-1.79 (1H, m), 1.34-1.15 (3H, m), 1.15-1.03 (1H, m), 0.84 (3H, t).[M-NH2] +275	As Example 1 using nButyl magnesium chloride in step 3.
11	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.65 (3H, s), 7.70-7.58 (1H, m), 7.53-7.43 (1H, m), 7.43-7.33 (2H, m), 7.19-7.08 (1H, m), 6.97 (2H, d), 4.39 (1H, br s), 2.10-1.97 (1H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 0.82 (3H, t). [M-NH2] +247	As Example 1 using (R)-(+)-2-Methyl-2-propane sulfonamide in step 2 and ethyl magnesium bromide in step 3.
12	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (3H, s), 7.68-7.57 (1H, m), 7.52-7.43 (1H, m), 7.43-7.33 (2H, m), 7.14 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.47 (1H, dd), 2.01-1.90 (1H, m), 1.90-1.78 (1H, m), 1.31-1.11 (2H, m), 0.87 (3H, t).[M-NH2] +251	As Example 1 using nPropyl magnesium chloride in step 3.
13	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.22 (2H, s), 9.10 (3H, s), 7.65-7.55 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.43-7.34 (2H, m), 7.15 (1H, t), 6.99 (2H, d), 5.94 (1H, s), 5.19 (1H, s), 3.66 (2H, s), 3.14 (2H, s), 2.20 (2H, s).	Example 13
14	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.82 (4H, br s), 7.73-7.63 (1H, m), 7.50 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.14 (1H, t), 6.99 (2H, d), 4.32 (1H, d), 3.43-3.34 (1H, m), 3.26-3.14 (1H, m), 2.83 (2H, t), 2.31-2.18 (1H, m), 2.09 (1H, d), 1.62-1.43 (2H, m), 1.39-1.24 (1H, m).	Example 14
15A		Example 15 step 1.
15B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.12 (3H, br s), 8.52 (3H, br s), 7.81-7.71 (1H, m), 7.50 (1H, t), 7.38 (2H, dd), 7.14 (1H, t), 7.04 (2H, d), 4.84 (1H, t), 3.60-3.43 (2H, m).	Example 15 step 2.
16	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.54 (1H, d), 9.34 (1H, s), 7.71 (1H, q), 7.51 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.14 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.48 (1H, s), 2.47 (3H, s), 2.00-1.83 (2H, m), 1.33-1.21 (1H, m), 0.85 (6H, 2xd). [M+H]+ 265	Example 16
17	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.66 (1H, s), 9.99 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.16 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.52 (1H, t), 7.38 (2H, dd), 7.14 (1H, t), 7.03 (2H, d), 4.59 (1H, s), 3.40 2H, m), 3.25-3.06 (2H, m), 2.86-2.75 (1H, m), 2.29-2.10 (2H, m), 2.07-1.95 (1H, m), 1.95-1.85 (1H, m), 1.81-1.57 (2H, m), 0.74 (3H, t).[M+H] +347	As Example 5/6 using N-Boc-piperidin-3-one in step 1.
18	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.40 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.97 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.44-7.34 (2H, m), 7.14 (1H, t), 6.99 (2H, d), 4.64-4.54 (1H, m), 3.71-3.60 (1H, m), 3.28-3.13 (2H, m), 3.10-2.97 (1H, m), 2.84-2.73 (1H, m), 2.28-2.16 (1H, m), 2.12-2.00 (2H, m), 1.95-1.83 (1H, m), 1.73 (1H, d), 1.61-1.48 (1H, m), 0.76 (3H, t).[M+H] +347	As Example 5/6 using N-Boc-piperidin-3-onein step1.

19	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.15 (3H, s), 7.79-7.68 (1H, m), 7.51 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.15 (1H, t), 7.03 (2H, d), 4.97 (1H, t), 3.67 (1H, dd), 3.50 (1H, dd), 3.45-3.38 (1H, m), 1.30 (6H, 2xd). [M+H-NH3]+ 290	Example 19
20	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.66 (2H, d), 8.19 (2H, d), 7.59-7.50 (1H, m), 7.40-7.25 (3H, m), 7.17-7.07 (1H, m), 6.96 (2H, d), 5.16 (1H, t), 4.85 (24H, s), 3.43 (2H, dd).	Example 20
21	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.73 (1H, d), 7.49-7.39 (1H, m), 7.39-7.29 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 6.43 (1H, d), 4.54 (1H, dd), 4.32-4.13 (2H, m), 2.31-2.21 (1H, m), 2.11-2.00 (1H, m), 0.89 (3H, t).	As Example 5/6 using Pyrazole-3-carbaldehyde in Step 1.
22	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.13 (1H, d), 9.05-8.95 (1H, m), 7.62-7.48 (2H, m), 7.44-7.34 (2H, m), 7.19-7.09 (1H, m), 6.98 (2H, d), 4.46 (1H, d), 2.93-2.83 (1H, m), 2.73-2.63 (1H, m), 2.20-2.10 (1H, m), 1.93-1.82 (1H, m), 1.05-0.95 (1H, m), 0.75 (3H, t), 0.58 (2H, d), 0.37-0.24 (2H, m).	As Example 5/6 using Cyclopropane carboxaldehyde in Step 1.
23	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.68-7.58 (2H, m), 7.42-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.68-4.59 (1H, m), 4.49-4.40 (1H, m), 4.27 (1H, d), 3.78 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.36-2.26 (1H, m), 2.17-2.07 (1H, m), 0.92 (3H, t).	As Example 5/6 using 1,2-Dimethylimidazole-5-carbaldehyde in Step 1.
24	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.86 (1H, s), 7.62-7.55 (1H, m), 7.42-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.62 (1H, dd), 4.44-4.35 (1H, m), 4.22 (1H, d), 3.53-3.47 (1H, m), 2.35 (4H, d), 2.16-2.08 (1H, m), 0.92 (3H, t).	As Example 5/6 using 4-Methylimidazole-5-carbaldehyde in Step 1.
25	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.70-3.58 (1H, m), 3.49-3.43 (2H, m), 3.43-3.37 (2H, m), 2.64 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 2.31-2.16 (1H, m), 2.13-1.98 (1H, m), 1.36 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 423.2	As Example 28 step 2 using 2-methoxyethylamine
26	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.39-7.31 (2H, m), 7.10 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.60 (1H, dd), 3.61-3.48 (2H, m), 3.45-3.34 (1H, m), 2.59-2.47 (2H, m), 2.25-2.12 (1H, m), 2.12-1.98 (1H, m), 1.32 (3H, d), 0.90 (3H, t), 0.83-0.66 (4H, m). [M+H]+ 435.2	As Example 28, step 2 using 1-amino-cyclopropanemethanol hydrochloride
27	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58-7.48 (1H, m), 7.41-7.30 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.51 (1H, d), 3.40-3.35 (2H, m), 3.18-3.06 (1H, m), 3.02-2.85 (2H, m), 2.70 (1H, t), 2.31-2.20 (1H, m), 2.13-1.81 (4H, m), 1.80-1.62 (3H, m), 1.33-1.20 (1H, m), 0.90 (3H, t).	As Example 5/6 using 3-(2-Oxoethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in Step 1.
28	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 7.58 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.42-7.25 (2H, m), 7.17-7.05 (1H, m), 6.90 (2H, d), 4.71-4.58 (1H, m), 3.97 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.69-3.62 (1H, m), 3.32 (38H, s), 2.76-2.56 (2H, m), 2.23 (1H, dd), 2.12-1.97 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). MS: $[M+H]^+$ 437.	Example 28
29	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, q), 7.42-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.57-4.49 (1H, m), 3.45 (2H, d), 3.10-2.97 (3H, m), 2.85 (1H, dd), 2.33-2.23 (1H, m), 2.17-2.00 (4H, m), 1.57-1.42 (2H, m), 0.90 (3H, t).	As Example 5/6 using N-Boc 4-piperidinylcarbox-aldehyde in Step 1.
30	[1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.49-7.41 (1H, m), 7.41-7.30 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.48 (1H, dd), 3.52-3.40 (1H, m), 2.26-2.16 (1H, m), 2.14-1.98 (3H, m), 1.87-1.75 (2H, m), 1.74-1.54 (4H, m), 0.89 (3H, t).	As Example 5/6 using Cyclopentanone in Step 1.
31	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.51-7.38 (2H, m), 7.37-7.27 (3H, m), 7.22-7.04 (4H, m), 6.99	As Example 5/6 using Indole-3-

	(1H, t), 6.91 (2H, d), 4.01 (1H, dd), 3.83 (2H, q), 1.97-1.83 (1H, m), 1.77-1.64 (1H, m), 0.82 (3H, t).	carbaldehyde in Step 1.
32	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52-7.44 (1H, m), 7.40-7.30 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.66-4.58 (1H, m), 3.81-3.74 (1H, m), 3.60-3.50 (1H, m), 3.30-3.21 (1H, m), 2.25-2.18 (1H, m), 2.07-1.99 (1H, m), 1.37-1.26 (3H, m), 0.89 (3H, t).	As Example 5/6 using Hydroxyacetone in Step 1.
33	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.69 (1H, d), 7.42-7.29 (4H, m), 7.13 (1H, t), 7.00-6.92 (2H, m), 6.32 (1H, d), 4.42-4.33 (2H, m), 2.12-2.05 (1H, m), 2.02-1.96 (1H, m), 1.68 (3H, dd), 0.81 (3H, t).	As Example 5/6 using 5-Acetylpyrazole hydrochloride and 1 eq. triethylamine in Step 1.
34	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.33 (3H, t), 7.21-7.03 (2H, m), 6.90 (2H, d), 4.01 (1H, dd), 2.67-2.55 (1H, m), 1.98-1.84 (1H, m), 1.74-1.60 (1H, m), 1.04 (6H, dd), 0.82 (3H, t).	As Example 5/6 using Acetone in Step 1.
35	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54-7.42 (1H, m), 7.42-7.26 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 2.67-2.53 (1H, m), 2.27-2.11 (1H, m), 2.06-1.89 (1H, m), 1.40 (3H, d), 1.04-0.83 (4H, m), 0.81-0.60 (2H, m), 0.41-0.22 (2H, m).	As Example 5/6 using Indole-5-carbaldehyde in Step 1.
36	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54-7.42 (1H, m), 7.42-7.26 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 2.67-2.53 (1H, m), 2.27-2.11 (1H, m), 2.06-1.89 (1H, m), 1.40 (3H, d), 1.04-0.83 (4H, m), 0.81-0.60 (2H, m), 0.41-0.22 (2H, m).	As Example 5/6 using Cyclopropyl methyl ketone in Step 1.
37	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.98 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.67-7.56 (1H, m), 7.43-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.64 (1H, dd), 4.47 (1H, d), 4.32 (1H, d), 2.39-2.28 (1H, m), 2.21-2.09 (1H, m), 0.92 (3H,t).	As Example 5/6 using Imidazole-4-carbaldehyde in Step 1.
38	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.70-7.59 (2H, m), 7.43-7.30 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.64 (1H, dd), 4.41 (1H, d), 4.26 (1H, d), 3.03 (2H, q), 2.41-2.28 (1H, m), 2.22-2.08 (1H, m), 1.43 (3H, t), 0.92 (3H,t).	As Example 5/6 using 2-Ethylimidazole-4-carbaldehyde in Step 1.
39	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.46-7.39 (1H, m), 7.39-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 5.95-5.88 (1H, m), 5.55-5.45 (2H, m), 4.48 (1H, dd), 3.68-3.56 (2H, m), 2.24-2.17 (1H, m), 2.07-1.99 (1H, m), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 304	Example 39
40	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.74 (3H, s), 7.51-7.43 (2H, m), 7.43-7.33 (2H, m), 7.14 (1H, t), 6.97 (2H, d), 5.86 (1H, s), 5.02 (1H, s), 2.13-1.94 (2H, m), 1.94-1.75 (2H, m), 1.66-1.43 (4H, m).	As Example 13, Step 1 using 1-cyclohexene boronic acid.
41	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.45 (1H, q), 7.41-7.33 (2H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 7.16-7.05 (1H, m), 6.97-6.87 (2H, m), 3.93-3.72 (3H, m), 3.27-3.08 (2H, m), 1.85-1.75 (1H, m), 1.75-1.57 (1H, m), 1.30-1.09 (3H, m). [M+H-NH3]+ 303	As Example 13 using 3,6-Dihydro-2H-pyran-4-boronic acid pinacol ester in step 1.
42	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.51-7.42 (1H, m), 7.42-7.29 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.52 (1H, dd), 3.68-3.58 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.27-3.06 (2H, m), 2.28-2.17 (1H, m), 2.11-1.99 (1H, m), 0.98-0.84 (3H, m). [M+H]+ 322	Example 42
43	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55-7.48 (1H, m), 7.40-7.29 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.78-4.72 (1H, m), 3.83-3.69 (4H, m), 3.18-3.11 (1H, m), 2.33-2.17 (1H, m), 2.14-2.04 (1H, m), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 338	As Example 5/6 using 1,3-Dihydroxyacetone in Step 1.
44	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.46-7.30 (4H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.38 (1H, dd), 3.78-	As Example 5/6 using Cyclobutanone in

	3.69 (1H, m), 2.34-2.20 (2H, m), 2.20-1.98 (4H, m), 1.97-1.83 (2H, m), 0.88 (3H, t). [M+H]+ 318	Step 1.
45	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54-7.44 (1H, m), 7.44-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.85 (19H, s), 4.54 (1H, dd), 3.79 (2H, t), 3.19-3.09 (1H, m), 3.09-2.96 (1H, m), 2.31-2.18 (1H, m), 0.91 (3H, t). [M+H-HOCH2CH2NH2]+ 247	Example 45
46	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.66 (3H, s), 7.68-7.56 (1H, m), 7.51-7.41 (1H, m), 7.38 (2H, t), 7.14 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.50 (1H, s), 3.77 (2H, d). [M+H-NH3]+ 249	Example 46
48	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53-7.42 (1H, m), 7.41-7.29 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.71-3.60 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.68-2.47 (2H, m), 2.30-2.18 (1H, m), 2.13-2.00 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.93 (3H, t).[M+H]+ 363	As Example 5/6 using N-Methyl acetoacetamide in Step 1.
49	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53-7.43 (1H, m), 7.41-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.64 (1H, dd), 3.51-3.40 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.61-2.51 (2H, m), 2.23-2.06 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 363	As Example 48
50	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54-7.42 (1H, m), 7.42-7.26 (3H, m), 7.13 (1H, t), 7.00 (2H, d), 5.38 (1H, s), 3.75-3.63 (1H, m), 3.47-3.37 (1H, m), 3.20-3.01 (2H, m). [M+H]+ 304	Example 50
51	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.42-7.25 (3H, m), 7.20-7.03 (2H, m), 6.90 (2H, d), 4.10-3.96 (1H, m), 3.30-3.18 (5H, m), 2.81-2.71 (0.7H, m), 2.70-2.60 (0.3H, m), 1.95-1.81 (1H, m), 1.75-1.58 (1H, m), 0.98 (3H, d), 0.89-0.78 (3H, m).[M+H]+ 336	As Example 5/6 using Methoxyacetone in Step 1.
52	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.65 (3H, s), 7.70-7.58 (1H, m), 7.54-7.43 (1H, m), 7.43-7.33 (2H, m), 7.14 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.39 (1H, s), 2.10-1.96 (1H, m), 1.93-1.79 (1H, m), 0.81 (3H, t).	Key Intermediate 1
53	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.49 (1H, d), 7.35 (3H, t), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.58-4.46 (1H, m), 4.07-3.95 (1H, m), 3.09-2.86 (1.7H, m), 2.69 (0.3H, dd), 2.31-2.17 (1H, m), 2.13-1.99 (1H, m), 1.32 (0.5H, dd), 1.20 (2.5H, dd), 0.95-0.83 (3H, m). [M+H]+ 322	Example 53
54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.92 (1H, s), 9.43 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.82-7.73 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.38 (2H, t), 7.13 (1H, t), 6.92 (2H, d), 4.35 (1H, s), 3.75 (1H, s), 2.21 (1H, s), 2.07-1.94 (1H, m), 1.41 (3H, d), 0.69 (3H, t). [M+H]+ 351	Example 54
55	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.50-7.39 (1H, m), 7.39-7.24 (3H, m), 7.16-7.06 (1H, m), 6.95 (2H, d), 4.57-4.18 (2H, m), 4.13-3.96 (2H, m), 3.94-3.62 (1H, m), 3.62-3.53 (1H, m), 2.04 (2H, d), 0.95-0.83 (3H,m).	Example 55
56	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52-7.42 (1H, m), 7.42-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.51 (1H, dd), 3.73-3.62 (2H, m), 3.22-2.98 (2H, m), 2.28-2.15 (1H, m), 2.13-1.99 (1H, m), 1.97-1.83 (2H, m), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 322	Example 56
57	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.43-7.20 (3H, m), 7.20-6.96 (2H, m), 6.90 (2H, d), 4.03 (1H, dd), 3.54-3.36 (2H, m), 2.73-2.57 (1H, m), 1.96-1.55 (2H, m), 0.97 (3H, d), 0.91-0.66 (3H, m).	As Example 5/6 using Hydroxyacetone in Step 1. Separation of diastereoisomers by column chromatography.
58	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.42-7.22 (3H, m), 7.22-7.11 (1H, m), 7.07 (1H, t), 6.90 (2H, d),	As Example 57

	4.09-3.90 (1H, m), 3.80-3.40 (1H, m), 3.40-3.33 (1H, m), 2.59-2.48 (1H, m), 1.99-1.81 (1H, m), 1.81-1.59 (1H, m), 0.98 (3H, d), 0.84 (3H, t).	
59A	[M+H]+ 313	Example 59, step 1.
59B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.30 (1H, br s), 9.12 (1H, br s), 9.02 (3H, br s), 7.74-7.64 (1H, m), 7.51 (1H, t), 7.44-7.34 (2H, m), 7.14 (1H, t), 7.00 (2H, d), 4.56-4.47 (1H, m), 3.55-3.44 (1H, m), 3.19-3.09 (1H, m), 2.92-2.71 (2H, m), 2.49-2.41 (1H, m), 1.80-1.69 (1H, m), 1.65-1.55 (1H, m), 1.55-1.44 (1H, m), 1.22-1.07 (1H, m). [M+H]+ 319	Example 59, step 2
60	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.10 (1H, br s), 8.96 (3H, br s), 8.80 (1H, br s), 7.74-7.65 (1H, m), 7.52 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.20-7.09 (1H, m), 7.07-6.97 (2H, m), 4.36 (1H, s), 3.26-3.16 (1H, m), 2.92-2.83 (1H, m), 2.78-2.65 (1H, m), 2.65-2.54 (2H, m), 2.12-2.02 (1H, m), 1.94-1.83 (1H, m), 1.71-1.61 (1H, m), 1.43-1.32 (1H, m). [M+H]+ 319	As Example 59.
61	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.72 (3H, s), 7.69-7.59 (1H, m), 7.46 (1H, t), 7.42-7.33 (2H, m), 7.19-7.09 (1H, m), 6.98 (2H, d), 4.43 (1H, d), 3.89-3.78 (1H, m), 3.78-3.68 (1H, m), 3.53-3.48 (2H, m), 3.23-3.12 (1H, m), 2.97-2.85 (1H, m), 2.19-2.08 (1H, m), 2.01-1.88 (1H, m). [M+H-NH3]+ 289	Example 61
62	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.71 (3H, s), 7.72-7.62 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.19-7.09 (1H, m), 6.98 (2H, d), 4.47-4.36 (1H, m), 3.85 (1H, dd), 3.82-3.71 (2H, m), 3.61-3.55 (1H, m), 2.94-2.82 (1H, m), 1.80-1.68 (1H, m), 1.43-1.32 (1H, m). [M+H-NH3]+ 289	As Example 61
64	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53-7.23 (3H, m), 7.23-6.98 (2H, m), 6.90 (2H, d), 4.27-3.84 (1H, m), 3.60-3.38 (2H, m), 2.73-2.46 (1H, m), 1.97-1.57 (2H, m), 0.97 (3H, d), 0.83 (3H, t).	As Example 5/6 using Hydroxyacetone in Step 1. Separation of diastereoisomers by column chromatography.
65	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.42-7.23 (3H, m), 7.23-7.00 (2H, m), 6.90 (2H, d), 4.16-3.99 (1H, m), 3.49-3.39 (1H, m), 3.35 (1H, s), 2.53 (1H, dd), 1.98-1.63 (2H, m), 0.98 (3H, d), 0.84 (3H, t).	As Example 64
66	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54-7.43 (1H, m), 7.42-7.29 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.73-3.57 (1H, m), 2.71-2.52 (2H, m), 2.29-2.16 (1H, m), 2.15-2.02 (1H, m), 1.45-1.29 (3H, m), 1.00-0.87 (3H, m).[M+H]+ 349	As Example 5/6, using acetoacetamide in step 1
67	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 8.99 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.64-7.48 (1H, m), 7.44-7.31 (3H, m), 7.19-7.08 (1H, m), 7.02-6.91 (2H, m), 4.69-4.53 (1H, m), 4.44 (1H, dd), 2.36-2.19 (1H, m), 2.19-2.01 (1H, m), 1.81 (3H, d), 0.94-0.79 (3H, m).[M+H]+ 358	As Example 5/6, using 4-acetylimidazole in step 1
68	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58-7.47 (1H, m), 7.43-7.31 (3H, m), 7.14 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.49 (1H, dd), 4.06-3.92 (2H, m), 2.95-2.83 (1H, m), 2.74-2.61 (1H, m), 2.61-2.41 (2H, m), 2.29-2.17 (1H, m), 2.17-2.04 (1H, m), 0.90 (3H, t).[M+H]+ 333	As Example 5/6, using N-Boc-3-azetidinone in step 1.
69	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58-7.44 (1H, m), 7.41-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.82-4.39 (1H, m), 3.98-3.69 (2H, m), 3.66-3.43 (1H, m), 3.19-2.80 (2H, m), 2.32-2.17 (1H, m), 2.15-1.99 (1H, m), 0.99-0.84 (3H, m).[M+H]+ 338	As Example 5/6, using L-Glyceraldehyde in step 1
70	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53-7.43 (1H, m), 7.41-7.29 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.72-4.57 (1H, m), 3.69-3.58 (1H, m), 2.71-2.52 (2H, m), 2.29-2.18 (1H, m), 2.11-1.99 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t).[M+H]+ 349	As Example 5/6, using acetoacetamide in step 1. Separation of diastereomers by column chromatography.

71	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53-7.40 (1H, m), 7.40-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.52 (1H, dd), 3.31-3.16 (2H, m), 2.67 (2H, t), 2.29-2.15 (1H, m), 2.15-1.98 (1H, m), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 335	As Example 53 using 3-bromopropionamide
72A	[M+H-NH_3]+ 310	Example 72, step 1.
72B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.77 (5H, br s), 7.76-7.67 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.43-7.31 (2H, m), 7.19-7.06 (1H, m), 6.99 (2H, d), 4.60-4.49 (1H, m), 3.27-3.13 (2H, m), 2.84-2.65 (2H, m), 2.02-1.82 (2H, m), 1.82-1.69 (2H, m), 1.50-1.28 (3H, m). [M+H-NH3]+ 316	Example 72, step 2.
73	$[M+H]^+$ 329.	Example 73, step 2.
74A	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.48-7.39 (1H, m), 7.39-7.27 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.51 (1H, d), 2.98 (2H, d), 2.60-2.36 (3H, m), 2.26-2.15 (1H, m), 1.88-1.75 (1H, m).	Example 73, step 3.
74B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.49-7.40 (1H, m), 7.40-7.28 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.56 (1H, d), 3.63-3.47 (1H, m), 3.26 (1H, dd), 2.58-2.43 (1H, m), 2.43-2.26 (2H, m), 1.73-1.49 (2H, m).	Example 73, step 3.
75	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.66-7.49 (1H, m), 7.47-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.77-4.63 (1H, m), 3.84-3.73 (1H, m), 3.73-3.60 (1H, m), 3.53 (1H, d), 3.48-3.39 (1H, m), 3.26-3.17 (1H, m), 3.17-2.93 (2H, m), 2.65-2.48 (1H, m), 2.44-2.28 (1H, m), 1.80-1.58 (2H, m), 1.58-1.41 (1H, m), 1.31 (3H, d). [M+H]+ 377	Example 75.
76	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.68-7.51 (1H, m), 7.45-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.77-4.65 (1H, m), 3.77 (1H, dd), 3.69-3.56 (1H, m), 3.56-3.47 (1H, m), 3.47-3.38 (1H, m), 3.17-2.92 (3H, m), 2.63-2.46 (1H, m), 2.46-2.29 (1H, m), 1.82-1.70 (1H, m), 1.70-1.42 (2H, m), 1.38 (3H, d). [M+H]+ 377	As Example 75
77	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.60 (2H, d), 7.70-7.56 (2H, m), 7.38 (2H, t), 7.12 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.41 (1H, s), 2.08-1.95 (1H, m), 1.92-1.79 (1H, m), 0.82 (3H, t). [M+H-NH_3]+ 263	Prepared in analogous manner to Key Intermediate 1, starting with 6-chloro-2-fluoro-3-methyl phenol.
78	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.58 (2H, s), 7.70-7.55 (2H, m), 7.38 (2H, dd), 7.12 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.41 (1H, s), 2.07-1.95 (1H, m), 1.92-1.79 (1H, m), 0.82 (3H, t). [M+H-NH_3]+ 263	As Example 77 except using (*R*)-*tert*-butylsulfinimide
79	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.47 (1H, dd), 7.40-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.69-3.60 (1H, m), 2.61 (2H, ddd), 2.27-2.19 (1H, m), 2.09-2.01 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 365	Example 79
80	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, d), 7.52-7.43 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.64 (1H, dd), 3.47-3.41 (1H, m), 2.68-2.53 (2H, m), 2.22-2.04 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 365	Example 79
81	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.54-7.43 (1H, m), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.64 (1H, d), 3.82-3.71 (1H, m), 3.61-3.52 (1H, m), 3.30-3.20 (1H, m), 2.28-2.16 (1H, m), 2.12-1.97 (1H, m), 1.32 (3H, dd), 0.89 (3H, t). [M+H]+ 338	As Example 79 using (S)-1-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-propylamine and hydroxyacetone
82	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.44-7.36 (1H, m), 7.36-7.27 (2H, m), 7.15 (1H, dt), 7.11-7.03 (1H, m), 6.92 (2H, d), 4.28 (1H, t), 3.20-3.09 (2H, m), 2.77-2.60 (2H, m), 1.90-1.75 (2H, m), 1.75-	As Example 72 using (S)-(-)-2-methyl-2-propane sulfinimide.

	1.59 (2H, m), 1.56-1.41 (1H, m), 1.36-1.19 (2H, m).	
83	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.52-7.42 (1H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.70-3.59 (1H, m), 2.72-2.51 (2H, m), 2.29-2.18 (1H, m), 2.12-1.98 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t).[M+H]+ 365	Example 88, first eluting isomer
84	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.41-7.28 (3H, m), 7.22-7.12 (1H, m), 7.12-7.04 (1H, m), 6.91 (2H, d), 4.24 (1H, dd), 3.21-3.10 (2H, m), 2.88-2.77 (1H, m), 2.77-2.59 (2H, m), 2.25 (2H, d), 1.93-1.82 (1H, m), 1.82-1.59 (3H, m), 1.50-1.36 (1H, m), 1.36-1.21 (2H, m), 1.07 (3H, d).	As Example 72 using (S)-(-)-2-Methyl-2-propane sulfinimide. Followed by treatment with acetoacetamide as described in Example 5/6, step 1. Separation of diastereomers by preparative hplc
85	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.43-7.27 (3H, m), 7.15 (1H, dt), 7.08 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.20 (1H, t), 3.11 (2H, d), 2.99-2.88 (1H, m), 2.71-2.55 (2H, m), 2.32 (1H, dd), 2.24 (1H, dd), 1.83 (1H, d), 1.73 (2H, dd), 1.66-1.53 (1H, m), 1.51-1.38 (1H, m), 1.32-1.16 (2H, m), 1.05 (3H, d).	As Example 72 using (S)-(-)-2-methyl-2-propane sulfinimide. Followed by treatment with acetoacetamide as described in Example 79
87A	$[M+H]^+$ 371.	Example 87, Step1
87B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.65-7.53 (1H, m), 7.43-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.78 (1H, dd), 3.86-3.75 (2H, m), 3.46-3.37 (2H, m), 3.22-3.10 (1H, m), 3.08-2.98 (1H, m), 2.98-2.81 (2H, m), 2.27-2.08 (2H, m), 2.03-1.94 (1H, m), 1.89-1.77 (1H, m), 1.61-1.41 (3H, m).	Example 87
88	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.44 (2H, m), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.54-3.39 (1H, m), 2.71-2.53 (2H, m), 2.27-2.01 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.91 (3H, t). $[M+H]^+$ 365..	Example 88, second eluting isomer
89	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67-7.56 (1H, m), 7.44-7.31 (3H, m), 7.14 (1H, t), 6.98 (2H, d), 3.78 (1H, dd), 3.61 (1H, dd), 3.38 (2H, d), 3.31-3.16 (1H, m), 3.00-2.81 (2H, m), 2.30-2.09 (2H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.85-1.74 (1H, m), 1.61-1.38 (4H, m), 1.33 (3H, d)	As Example 87, using hydroxyacetone in step 1. Separation of diastereomers by preparative hplc.
90	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.53 (2H, s), 8.77 (1H, s), 8.66 (1H, s), 7.98 (1H, q), 7.53 (1H, t), 7.38 (2H, t), 7.14 (1H, t), 7.00 (2H, d), 4.73-4.63 (1H, m), 3.76-3.44 (5H, m), 3.18 (2H, dd), 3.05 (1H, s), 2.83-2.75 (1H, m), 2.75-2.63 (1H, m), 2.15-2.01 (2H, m), 1.76 (1H, d), 1.60 (1H, d), 1.44-1.26 (3H, m)	As Example 89
91	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.50-7.43 (1H, m), 7.41-7.30 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.53 (1H, dd), 4.19 (2H, s), 3.45-3.37 (2H, m), 3.30-3.17 (2H, m), 2.75-2.66 (2H, m), 2.26-2.18 (1H, m), 2.12-2.00 (1H, m), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 374	Example 91
92	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54-7.42 (1H, m), 7.41-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.53 (1H, dd), 3.61 (2H, t), 3.32-3.12 (4H, m), 2.66 (2H, t), 2.30-2.16 (1H, m), 2.16-2.00 (1H, m), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 379	Example 92
93	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56-7.46 (1H, m), 7.42-7.28 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.74 (1H, dd), 3.40 (2H, d), 3.03-2.86 (2H, m), 2.15-1.98 (3H, m), 1.98-1.87 (1H, m), 1.63-1.43 (3H, m)	As Example 72 using (R)-(+)-2-Methyl-2-propane sulfinimide.

94	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.80 (3H, br s), 8.16 (3H, br s), 7.72-7.61 (2H, m), 7.39 (2H, t), 7.15 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.55 (1H, dd), 2.89-2.76 (1H, m), 2.68-2.56 (1H, m), 2.42-2.30 (1H, m), 2.30-2.18 (1H, m).	Made using methods described herein
95A	MS: $[M+H]^+$ 385	Example 95, step 1.
95B	NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.68-7.57 (1H, m), 7.44-7.32 (3H, m), 7.14 (1H, t), 6.98 (2H, d), 3.80 (1H, dd), 3.60 (1H, dd), 3.39-3.36 (1H, m), 3.29-3.21 (1H, m), 2.99-2.81 (2H, m), 2.24-2.07 (2H, m), 2.07-1.97 (1H, m), 1.86-1.76 (1H, m), 1.59-1.41 (3H, m), 1.34 (3H, d). [M+H]+ 391	Example 95
96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.85 (3H, br s), 7.94 (1H, q), 7.55 (1H, t), 7.38 (2H, t), 7.14 (1H, t), 7.00 (2H, d), 5.37 (1H, s), 4.66 (1H, s), 3.64-3.53 (2H, m), 3.22-3.17 (1H, m), 2.98 (1H, s), 2.83-2.72 (1H, m), 2.72-2.64 (1H, m), 1.99-1.89 (1H, m), 1.75 (1H, d), 1.59 (1H, d), 1.43-1.22 (4H, m), 1.18 (3H, d). [M+H]+ 3911H	Example 95
97	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 7.39-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.53 (1H, dd), 3.31-3.12 (2H, m), 2.66 (2H, t), 2.27-2.15 (1H, m), 2.13-1.98 (1H, m), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 351	Example 97
98	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.03-9.95 (1H, s), 9.60 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.58 (1H, d), 7.97-7.89 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.37 (2H, t), 7.18-7.09 (2H, m), 7.00 (2H, d), 4.67-4.58 (1H, m), 3.26-3.11 (2H, m), 2.82-2.65 (2H, m), 2.57 (2H, d), 2.46-2.35 (1H, m), 2.14-2.03 (2H, m), 1.78 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.35 (3H, m), 1.25 (3H, d).	As Example 87, using acetoacetamide in step 1. Separation of diastereomers by prep hplc.
99	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (1H, s), 7.36 (3H, t), 7.13 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.99-4.72 (1H, m), 3.54-3.19 (3H, m), 2.99-2.83 (2H, m), 2.64 (2H, d), 2.18 (2H, d), 2.07-1.97 (1H, m), 1.86-1.76 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.40 (3H, d)	As Example 98
100	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.51-7.43 (1H, m), 7.40-7.30 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.53 (1H, dd), 3.84-3.73 (2H, m), 3.17-3.09 (1H, m), 3.07-2.95 (1H, m), 2.30-2.17 (1H, m), 2.13-1.98 (1H, m), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 308	Example 100
101	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.50 (1H, m), 7.37 (3H, t), 7.14 (1H, t), 6.98 (2H, d), 4.82-4.72 (1H, m), 3.86-3.76 (2H, m), 3.45-3.28 (2H, m), 3.21-3.10 (1H, m), 3.07-2.98 (1H, m), 2.98-2.82 (2H, m), 2.27-2.11 (2H, m), 2.04-1.95 (1H, m), 1.89-1.78 (1H, m), 1.61-1.45 (3H, m).	As Example 87, using (tert-butyldimethylsiloxy)-acetaldehyde in step 1, followed by TBAF deprotection as in Example 56.
102	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.49-7.41 (1H, m), 7.41-7.29 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 6.00-5.85 (1H, m), 5.52 (1H, s), 5.48 (1H, d), 4.49 (1H, dd), 3.72-3.54 (2H, m), 2.28-2.15 (1H, m), 2.11-1.96 (1H, m), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 304	Example 102
103	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52-7.44 (1H, m), 7.40-7.32 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.54 (1H, dd), 3.30-3.20 (1H, m), 3.14-3.04 (1H, m), 2.89-2.72 (2H, m), 2.32-2.16 (1H, m), 2.16-2.00 (1H, m), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 324	Example 103
104	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56-7.43 (1H, m), 7.43-7.28 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.71 (1H, dd), 3.56-3.44 (1H, m), 2.80-2.67 (1H, m), 2.44-2.28 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.13-1.99 (2H, m), 1.84 (2H, d), 1.52-1.11 (4H, m), 0.90 (3H, t).	Example 104

105A	MS: $[M+H-NH3]^+$ = 318	Example 105, step 3.
105B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.45-7.37 (1H, m), 7.33 (3H, t), 7.07 (1H, t), 6.87 (2H, d), 4.70 (1H, dd), 3.38 (2H, t), 3.02-2.82 (2H, m), 2.66 (2H, q), 2.15-1.93 (4H, m), 1.89 (1H, d), 1.60-1.40 (3H, m), 1.18 (3H, t). [Adduct] + 385	Example 105
106	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.06 (1H, d), 7.86-7.73 (2H, m), 7.60 (1H, dd), 7.50 (1H, t), 4.53 (1H, dd), 2.25 (3H, s), 2.17-2.02 (3H, m), 0.98 (3H, t)	Example 106
107	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52 (2H, d), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.42 (2H, s), 3.82-3.67 (1H, m), 3.59-3.45 (2H, m), 3.09 (2H, t), 2.74 (2H, d), 1.47 (3H, d).	Example 107
108A	MS: $[M-H]^-$ 418	Example 108
108B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.53 (4H, br s), 7.73-7.62 (1H, m), 7.46 (1H, t), 7.32 (1H, t), 7.02-6.93 (1H, m), 6.90 (1H, d), 6.71-6.62 (1H, m), 5.76 (1H, s), 4.48 (1H, t), 3.26-3.14 (2H, m), 3.01 (3H, s), 2.85-2.66 (2H, m), 1.95-1.70 (4H, m), 1.58-1.42 (1H, m), 1.42-1.24 (2H, m). [M+H]+ 426	Example 108
109	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53-7.41 (1H, m), 7.41-7.30 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.53 (1H, dd), 3.22-3.08 (1H, m), 3.07-2.93 (1H, m), 2.61 (2H, t), 2.29-2.14 (1H, m), 2.14-1.94 (3H, m), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 331	As Example 45, Step 1 using Key Intermediate 1 and 4-bromobutyronitrile.
110	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.12 (2H, s), 7.34 (3H, t), 7.17 (1H, t), 7.10 (1H, t), 6.99 (2H, d), 6.93 (2H, d), 4.65 (2H, s). MS: [M+H]+ 313	Example 110
111	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.64 (3H, s), 7.69-7.59 (2H, m), 7.30 (1H, t), 7.05 (1H, d), 6.88 (1H, s), 6.75 (1H, dd), 5.25 (1H, t), 4.47 (2H, d), 4.40 (1H, t), 2.08-1.95 (1H, m), 1.91-1.77 (1H, m), 0.81 (3H, t). [M+H]+ 310	Example 111
112	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.68 (3H, s), 7.68-7.58 (2H, m), 7.26 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.77 (1H, d), 4.39 (1H, s), 2.28 (3H, s), 2.08-1.96 (1H, m), 1.95-1.80 (1H, m), 0.81 (4H, t). [M+H]+ 309	Example 112
113	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.08 (2H, d), 7.39-7.25 (3H, m), 7.22-7.13 (1H, m), 7.10 (1H, t), 6.95-6.82 (4H, m), 2.12-1.94 (2H, m), 1.05 (3H, t). [M+H]+ 341	Example 113
114	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.74 (3H, s), 7.92-7.76 (2H, m), 7.76-7.54 (3H, m), 6.99 (1H, d), 4.44-4.33 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.93-1.81 (1H, m), 0.82 (3H, t).	As Example 112 using 5-chloro-2-nitropyridine and the enantiomer of Key Intermediate 3 in step 1.
115	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.63 (3H, s), 7.69-7.57 (2H, m), 7.31 (1H, t), 7.05 (1H, d), 6.88 (1H, s), 6.75 (1H, dd), 5.25 (1H, t), 4.47 (2H, d), 4.44-4.34 (1H, m), 2.09-1.95 (1H, m), 1.92-1.78 (1H, m), 0.81 (3H, t).	As Example 111 using Key Intermediate 3.
116	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.70 (1H, s), 9.31 (1H, s), 7.82-7.73 (1H, m), 7.73-7.64 (2H, m), 7.36-7.25 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.05 (1H, d), 6.86 (1H, s), 6.76 (1H, d), 5.22 (1H, s), 4.58-4.50 (1H, m), 4.46 (2H, s), 3.28-3.19 (1H, m), 2.70-2.57 (1H, m), 2.48-2.39 (1H, m), 2.24-2.12 (1H, m), 2.05-1.93 (1H, m), 1.20 (3H, d), 0.75 (3H, t).	As Example 111 using Key Intermediate 3, followed by reductive amination with acetoacetamide as Example 79. Separation of diastereomers by preparative hplc.
117	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.74 (1H, s), 9.46 (1H, s), 7.87-7.76 (1H, m), 7.74-7.64 (2H, m), 7.36-7.24 (1H, m), 7.17 (1H, d), 7.10-7.00 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.76 (1H, dd), 5.22 (1H, s), 4.59-	As Example 116.

	4.49 (1H, m), 4.47 (2H, s), 2.55 (1H, dd), 2.44-2.32 (1H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 2.03-1.91 (1H, m), 1.25 (3H, d), 0.76 (3H, t).	
118	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53 (1H, dd), 7.46-7.29 (3H, m), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.58 (1H, t), 2.07-1.93 (2H, m), 1.44-1.22 (2H, m), 0.99 (3H, t). [M+H]+ 294	As Key Intermediate 1 using 6-chloro-2-fluoro-3-methylphenol in step 1 and n-propyl magnesium bromide in step 5.
119	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53 (1H, dd), 7.46-7.29 (3H, m), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.58 (1H, dd), 2.05-1.94 (2H, m), 1.43-1.25 (2H, m), 0.99 (3H, t). [M+H]+ 294	As Example 118
120	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.42-7.26 (3H, m), 7.20-7.02 (2H, m), 6.91 (2H, d), 4.13-3.96 (1H, m), 3.03-2.89 (1H, m), 2.35 (1H, dd), 2.24 (1H, dd), 1.94-1.78 (1H, m), 1.78-1.58 (1H, m), 1.07 (3H, d), 0.86 (3H, t). [M+H]+ 349	As Example 79 using the enantiomer of Key Intermediate 1. Separation of diastereomers by preparative hplc.
121	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.39-7.27 (3H, m), 7.20-7.02 (2H, m), 6.90 (2H, d), 4.05 (1H, dd), 3.06-2.70 (1H, m), 2.35 (1H, dd), 2.32-2.19 (2H, m), 1.94-1.80 (1H, m), 1.75-1.60 (1H, m), 1.14-1.02 (3H, m), 0.85 (3H, t) [M+H]+ 349	As Example 79 using the enantiomer of Key Intermediate 1. Separation of diastereomers by preparative hplc.
122	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52-7.41 (1H, m), 7.41-7.29 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.52 (1H, dd), 3.28-3.12 (2H, m), 2.67 (2H, t), 2.28-2.16 (1H, m), 2.15-2.02 (1H, m), 0.93 (3H, t).	As Example 53 using the enantiomer of Key Intermediate 1 and 3-bromopropionamide
123	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.93 (1H, dd), 7.68-7.54 (3H, m), 7.11 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 3.70-3.59 (1H, m), 2.66 (2H, d), 2.32-2.20 (1H, m), 2.14-1.97 (1H, m), 1.41 (3H, d), 0.93 (3H, t).	As Example 112 using 5-chloro-2-nitropyridine in step 1, followed by reductive amination with acetoacetamide as Example 5/6, step 1. Separation of diastereomers by preparative hplc.
124	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.93 (1H, dd), 7.69-7.52 (3H, m), 7.11 (1H, d), 4.65 (1H, dd), 3.52-3.41 (1H, m), 2.71-2.59 (2H, m), 2.28-2.06 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.92 (3H, t).	As Example 112 using 5-chloro-2-nitropyridine in step 1, followed by reductive amination with acetoacetamide as Example 79. Separation of diastereomers by preparative hplc.
125	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.53-7.44 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.76-4.65 (1H, m), 3.69-3.58 (1H, m), 2.68-2.53 (2H, m), 2.15-2.05 (2H, m), 1.37 (3H, d), 1.28-1.20 (2H, m), 0.98 (3H, t). [M+H]+ 379	As Example 79 using Example 118. Separation of diastereomers by preparative hplc
126	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, d), 7.52-7.43 (1H, m), 7.35 (2H, dd), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.69 (1H, s), 3.69-3.56 (1H, m), 2.64 (1H, d), 2.55 (1H, dd), 2.18-1.97 (2H, m), 1.41-1.21 (5H, m), 0.98 (3H, t).M M+H]+ 379	As Example 125
127	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.65-7.51 (2H, m), 7.36 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 4.67	As Example 112, followed by reductive

	(1H, dd), 3.51-3.41 (1H, m), 2.65 (2H, dd), 2.40 (3H, s), 2.28-2.16 (1H, m), 2.15-2.05 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.92 (3H, t).	amination with acetoacetamide as Example 79. Separation of diastereomers by preparative hplc.
128	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.49 (2H, m), 7.31 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 4.67 (1H, dd), 3.71-3.60 (1H, m), 2.72-2.55 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.32-2.19 (1H, m), 2.13-2.01 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.92 (3H, t).	As Example 127
129	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.60 (1H, s), 7.47-7.25 (4H, m), 7.07 (1H, t), 6.84 (2H, d), 6.76 (1H, s), 3.75 (1H, s), 3.61 (1H, d), 1.85-1.71 (1H, m), 1.71-1.55 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.88-0.71 (3H, m). [M+H]+ 374	As Example 79 using Example 78 and 4-acetylimidazole. Separation of diastereomers by preparative hplc.
130	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55 (1H, s), 7.41-7.27 (4H, m), 7.07 (1H, t), 6.90-6.77 (3H, m), 4.00 (1H, dd), 3.77 (1H, d), 1.96-1.87 (1H, m), 1.72-1.62 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.81 (3H, t). [M+H]+ 374	As Example 129
131A	(400 MHz, Me-d_3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.53-7.43 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.70-3.58 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.68-2.47 (2H, m), 2.30-2.17 (1H, m), 2.13-1.99 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 366	Example 131
131B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.53-7.44 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.47-3.39 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.64-2.50 (2H, m), 2.26-2.04 (2H, m), 1.36 (3H, d), 0.92 (3H, t). MS: $[M+H]^+$ 366	Example 131
132A	$[M+H]^+$ 322	Example 132, step 3.
132B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.65 (2H, s), 7.70-7.57 (2H, m), 7.29 (1H, t), 7.07 (1H, dd), 6.92 (1H, s), 6.71 (1H, d), 5.21 (1H, d), 4.74-4.64 (1H, m), 4.40 (1H, dd), 2.09-1.96 (1H, m), 1.91-1.77 (1H, m), 1.29 (3H, d), 0.80 (3H, t). [M+H]+ 322	Example 132
133	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.51-7.39 (2H, m), 7.29 (1H, d), 7.07 (1H, dd), 6.99 (1H, s), 4.51 (1H, dd), 3.58 (2H, t), 3.45 (2H, t), 2.17-1.96 (4H, m), 1.96-1.85 (2H, m), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 377	Example 133
134A	MS: $[M+H]^+$ 361.	Example 134, Step 1
134B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.54-7.44 (1H, m), 7.34 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.68 (1H, dd), 3.29-3.19 (1H, m), 2.74 (1H, dd), 2.53 (1H, dd), 2.26-2.16 (1H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 2.02-1.89 (1H, m), 1.71-1.58 (1H, m), 0.96 (3H, t), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 379	Example 134
135	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.80-4.62 (1H, m), 3.49-3.37 (1H, m), 2.77 (1H, dd), 2.54 (1H, dd), 2.30-2.17 (1H, m), 2.13-1.99 (1H, m), 1.90-1.77 (1H, m), 1.73-1.60 (1H, m), 0.99 (3H, t), 0.93 (3H, t) [M+H]+ 379	Example 134
136	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.38-7.26 (3H, m), 7.17-7.02 (3H, m), 6.86 (2H, d), 6.69 (1H, d), 6.43 (1H, d), 4.67 (1H, t), 4.62-4.51 (4H, m), 2.05-2.00 (1H, m), 1.94-1.84 (1H, m), 1.04 (3H, t). [M+H]+ 381	Example 136
137	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 5.88-5.75 (3H, m), 5.64-5.48 (3H, m), 5.36 (2H, d), 5.10 (1H, d),	As Example 136 using 2-Boc 8-bromo-

	4.90 (1H, d), 3.16 (1H, t), 2.88-2.67 (2H, m), 2.04-1.91 (2H, m), 1.57 (2H, t), 0.63-0.48 (1H, m), 0.47-0.34 (1H, m), -0.46 (3H, t).[M+H]+ 395	1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline in step 1.
138	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.60 (2H, br s), 7.70-7.58 (2H, m), 7.45 (2H, t), 7.39-7.25 (4H, m), 7.25-7.18 (2H, m), 7.16 (1H, d), 7.05-6.97 (1H, m), 6.90 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.23 (1H, s), 2.80 (3H, s), 2.04-1.95 (1H, m), 1.88-1.79 (1H, m), 0.79 (3H, s). [M+H]+ 507	Example 138
139	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54 (1H, d), 7.42 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.12 (1H, d), 6.92 (1H, s), 6.75 (1H, d), 5.73-5.62 (1H, m), 4.50 (1H, dd), 3.12 (2H, d), 2.16-1.95 (2H, m), 1.49 (3H, d), 1.23-1.05 (3H, m), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 395	Example 139.
140	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59-7.49 (1H, m), 7.42 (1H, t), 7.31 (1H, t), 7.11 (1H, d), 6.92 (1H, s), 6.75 (1H, d), 5.73-5.62 (1H, m), 4.51 (1H, dd), 3.21-3.05 (2H, m), 2.16-1.95 (2H, m), 1.49 (3H, d), 1.11 (3H, t), 0.97 (3H, t).	As Example 139.
141	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.15 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.51-7.41 (2H, m), 7.22 (1H, d), 7.03 (2H, s), 4.66 (1H, s), 4.57-4.42 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 2.06-1.96 (1H, m), 0.96 (3H, t). [M+H]+ 417	Example 141
142	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.70 (1H, dd), 3.45-3.36 (1H, m), 2.75 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 2.31-2.17 (1H, m), 2.17-2.00 (2H, m), 1.09-0.84 (9H, m).	As Example 134 using 4-methyl-3-oxopentanenitrile.
143	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.45 (2H, m), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.70 (1H, dd), 3.41-3.27 (1H, m), 2.65 (1H, dd), 2.46 (1H, dd), 2.35-2.19 (2H, m), 2.19-2.04 (1H, m), 1.03 (3H, d), 0.97 (3H, d), 0.91 (3H, t).	As Example 142
144	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.97 (2H, d), 7.40-7.30 (2H, m), 7.30-7.14 (1H, m), 7.14-7.04 (2H, m), 6.88 (2H, d), 6.51 (2H, d), 4.65 (1H, t), 2.04-1.71 (2H, m), 1.03 (3H, t). [M+H]+ 341	Example 144
145A	400 MHz, Me-d_3-OD): 7.70 (2H, s), 7.60 (1H, dd), 7.44 (1H, dd), 7.41-7.32 (2H, m), 7.13 (1H, t), 6.92 (2H, d), 4.40 (1H, q), 4.24 (1H, dd), 2.16-2.05 (1H, m), 2.05-1.93 (1H, m), 1.70 (3H, d), 0.81 (3H, t). MS: $[M+H]^+$ 374.	Example 145
145B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.81 (2H, s), 7.56 (1H, dd), 7.42 (1H, t), 7.38-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.88 (2H, d), 4.55 (1H, q), 4.40 (1H, dd), 2.33-2.19 (1H, m), 2.11-2.04 (1H, m), 1.70 (3H, d), 0.85 (3H, t). [M+H]+ 374	Example 145
146	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.53 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.72-3.55 (3H, m), 3.37-3.34 (2H, m), 2.65 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 2.31-2.16 (1H, m), 2.13-1.98 (1H, m), 1.36 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 409	As Example 28 using ethanolamine in step 2.
147	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, d), 7.53-7.43 (1H, m), 7.34 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.69-3.54 (2H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 3.35-3.29 (2H, m), 2.68-2.52 (2H, m), 2.26-2.01 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 409	As example 146
148	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.70 (1H, s), 7.52 (2H, s), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.88 (2H, d), 4.56 (1H, q), 4.45 (1H, dd), 2.25 (4H, s), 2.12-1.96 (1H, m), 1.73 (3H, d), 0.87 (3H, t). [M+H]+ 388	As Example 79 using Example 78 and 4-acetyl-5-methylimidazole.

149	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.66 (3H, s), 7.71-7.60 (2H, m), 7.42 (1H, q), 6.98 (1H, dt), 6.83 (1H, dt), 6.76 (1H, dd), 4.46-4.35 (1H, m), 2.09-1.96 (1H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 0.82 (3H, t)	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 3-fluorophenyl boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
150	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.53 (3H, s), 7.70-7.55 (2H, m), 7.21 (2H, t), 7.02-6.90 (2H, m), 4.40 (1H, dd), 2.06-1.94 (1H, m), 1.91-1.78 (1H, m), 0.81 (3H, t).	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 4-fluorophenyl boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6
151	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.92 (1H, s), 8.58 (3H, s), 7.71-7.56 (2H, m), 7.31 (1H, t), 6.96 (1H, d), 6.83 (1H, s), 6.59 (1H, d), 4.41 (1H, s), 3.00 (3H, s), 2.06-1.93 (1H, m), 1.91-1.78 (1H, m), 0.81 (3H, t).	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and (3-methylsulfonyl-aminophenyl)boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6
152	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (3H, s), 8.02 (1H, d), 7.77-7.60 (4H, m), 7.52-7.43 (1H, m), 4.47-4.37 (1H, m), 2.07-1.94 (1H, m), 1.93-1.79 (1H, m), 0.89-0.75 (3H, m).	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 3-nitrophenyl boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6
153	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.67 (3H, s), 8.11 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.68 (2H, s), 4.43 (1H, s), 2.02 (1H, dd), 1.94-1.75 (1H, m), 0.80 (3H, d). [M+H]+ 316/318	As Example 112 using 3,6-dichloropyrazine in step 1 followed by Key Intermediate 1, Step 6.
154	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (2H, s), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.68 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 2.85 (1H, dd), 2.75 (1H, dd), 2.31-2.05 (2H, m), 1.41 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 380	As Example 28 using hydrazine dihydrochloride in step 2.
155	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, d), 7.54-7.43 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.70 (3H, s), 3.57-3.44 (1H, m), 2.81-2.42 (2H, m), 2.27-2.03 (2H, m), 1.43-1.34 (3H, m), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 381	As Example 28 using O-methylhydroxylamine hydrochloride in step 2.
156	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.71 (3H, d), 7.85 (1H, s), 7.72-7.64 (1H, m), 7.64-7.54 (2H, m), 7.23 (1H, d), 4.39 (1H, s), 2.08-1.96 (1H, m), 1.89-1.75 (1H, m), 0.80 (3H, t). [M+H]+ 296	Example 156
157	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54 (2H, d), 7.46-7.29 (4H, m), 7.13 (2H, d), 6.96 (2H, s), 6.84 (2H, d), 4.85 (55H, s), 4.51 (2H, t), 4.23 (3H, s), 3.68 (1H, s), 3.32 (84H, d), 2.87 (5H, s), 2.13-1.97 (4H, m), 1.03-0.91 (6H, m).[M+H]+ 387	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and (3-methylsulfonyl-aminomethyl)benzene-boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6
158	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.76 (2H, d), 7.63-7.52 (1H, m), 7.48 (1H, t), 7.07 (2H, d), 4.85 (28H, s), 4.58-4.47 (1H, m), 3.40-3.22 (27H, m), 2.16-1.96 (2H, m), 0.98 (3H, t).[M+H]+ 305	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 4-cyanophenyl-boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6

159	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, d), 7.52-7.39 (1H, m), 7.34 (2H, t), 7.10 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.70-4.59 (1H, m), 3.96 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.55-3.43 (1H, m), 2.66 (2H, d), 2.25-2.02 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 437	As Example 28
160	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.68 (1H, dd), 3.78-3.62 (4H, m), 3.21 (3H, s), 2.97-2.79 (2H, m), 2.33-2.19 (1H, m), 2.14-1.99 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 409	As Example 28, using N,O dimethylhydroxylamine hydrochloride in step 2.
161	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.34 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.92 (2H, d), 4.67 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 3.54-3.45 (1H, m), 3.20 (3H, s), 2.94 (1H, d), 2.84 (1H, dd), 2.26-2.05 (2H, m), 1.42 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 409	As Example 160
162	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.61 (2H, s), 7.75-7.57 (3H, m), 7.52 (1H, d), 7.31-7.16 (2H, m), 4.42 (1H, s), 2.08-1.95 (1H, m), 1.93-1.79 (1H, m), 0.88-0.72 (3H, m).[M+H]+ 348	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 3-trifluoromethylphenylboronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6
163	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.42-7.30 (4H, m), 7.08 (1H, t), 6.85 (2H, d), 6.67 (1H, s), 6.46 (1H, s), 6.04 (1H, s), 3.84 (1H, d), 3.51 (1H, d), 1.85-1.72 (1H, m), 1.68-1.55 (1H, m), 1.33 (3H, d), 0.74 (3H, t). [M+H]+ 373	Example 163
164	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.33 (4H, dd), 7.12-7.02 (1H, m), 6.84 (2H, d), 6.63 (2H, d), 6.02 (1H, s), 4.05-3.96 (1H, m), 3.68 (1H, d), 1.95 (1H, t), 1.74-1.62 (1H, m), 1.33 (3H, d), 0.85-0.70 (3H, m). [M+H]+ 373	As Example 163
165	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.60-7.53 (1H, m), 7.53-7.44 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 3.55-3.45 (1H, m), 2.81-2.74 (2H, m), 2.30-2.18 (1H, m), 2.10-1.97 (1H, m), 1.20 (1H, dt), 1.13-1.01 (1H, m), 0.92 (3H, t), 0.87-0.75 (1H, m), 0.75-0.63 (1H, m), 0.41-0.25 (2H, m).	As Example 134 using 3-cyclopropyl-3-propionitrile.
166	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.79 (1H, t), 7.59 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.01-6.90 (2H, m), 4.51 (1H, t), 2.14-1.97 (2H, m), 0.98 (3H, t). [M+H]+ 323	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 4-cyano-3-fluorophenyl-boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6
167	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.33 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.56 (1H, dd), 7.07-6.96 (2H, m), 4.55 (1H, dd), 2.20-1.96 (2H, m), 0.98 (3H, t).[M+H]+ 315	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 2-chloropyridine-4-boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
168	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.70 (1H, s), 7.67 (2H, s), 7.56 (1H, s), 7.53-7.43 (1H, m), 4.64-4.51 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.23-1.95 (2H, m), 1.00 (3H, t).	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 2-methylpyridine-4-boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
169	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.85-7.59 (4H, m), 5.52 (1H, s), 4.58 (1H, dd), 2.20-1.99 (2H, m),	As Example 132, step 1 using Key

	1.00 (3H, t).	Intermediate 3 and pyridine-4-boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
170	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.55 (2H, s), 7.77-7.60 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.30 (1H, d), 4.43 (1H, t), 3.26 (3H, s), 2.12-1.93 (1H, m), 1.90-1.79 (1H, m), 0.82 (3H, t).[M+H]+ 358	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 3-methanesulfonyl-phenyl boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
171	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53 (1H, dd), 7.44-7.35 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.23 (1H, t), 6.87 (1H, d), 6.58 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 3.88 (2H, q), 2.14-1.97 (2H, m), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 420	Example 171
172	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67-7.54 (2H, m), 7.53-7.32 (3H, m), 7.17 (1H, dd), 4.52 (1H, dd), 2.15-1.97 (2H, m), 0.98 (3H, t).M M+H]+ 323	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 3-aminocarbonyl-phenyl boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
173	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.62-8.49 (2H, m), 8.38 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.30 (1H, t), 7.00 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.70 (1H, d), 4.41 (1H, s), 4.23 (2H, d), 2.04-1.96 (1H, m), 1.86 (4H, s), 0.82 (3H, t).[M+H]+ 351	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and (3-acetamidomethyl-phenyl)-boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
174	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.54 (2H, d), 7.95 (2H, d), 7.71 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.17 (2H, d), 4.43 (1H, t), 3.22 (3H, s), 2.05-1.96 (1H, m), 1.91-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).[M+H]+ 358	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 4-methanesulfonyl-phenyl boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
175	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.60-8.46 (2H, m), 7.78 (2H, d), 7.74-7.59 (2H, m), 7.13 (2H, d), 4.43 (1H, s), 2.04-1.95 (1H, m), 1.92-1.81 (1H, m), 0.82 (3H, t).[M+H]+ 348	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 4-trifluoromethyl-phenyl boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
176	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.65 (2H, s), 7.71-7.59 (2H, m), 7.48-7.39 (2H, m), 7.01-6.91 (2H, m), 4.40 (1H, s), 2.08-1.96 (1H, m), 1.92-1.79 (1H, m), 0.81 (3H, t).[M+H]+ 314	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 4-chlorophenyl boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
177	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.54-7.47 (1H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.67 (1H, dd), 4.01-3.83 (2H, m), 3.75-3.60 (1H, m), 2.78-2.67 (1H, m), 2.67-2.58 (1H, m), 2.32-2.17 (1H, m), 2.12-1.96 (1H, m), 1.41-1.36 (3H, m), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 422	As Example 28, using glycinamide hydrochloride in step 2.
178	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.89 (2H, dd), 3.53-3.41 (1H, m), 2.75-2.58 (2H, m), 2.26-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 422	As Example 177
179	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55 (1H, dd), 7.42 (1H, t), 7.36 (2H, d), 6.93 (2H, d), 4.51 (1H,	As Example 132, step 1 using Key

	dd), 3.88 (2H, s), 2.18-1.91 (2H, m), 0.97 (3H, t).[M+H]+ 319	Intermediate 3 and (4-cyanomethylphenyl) boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
180	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.09 (1H, d), 7.41 (2H, d), 7.31-7.21 (2H, m), 4.10 (1H, t), 2.51 (3H, s), 1.86-1.68 (2H, m), 0.89 (3H, t).[M+H]+ 295	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 6-methylpyridine-3-boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
181	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.06-7.98 (2H, m), 7.42 (2H, d), 7.11-7.02 (2H, m), 4.15-4.06 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.61 (1H, s), 1.90-1.68 (2H, m), 0.91 (3H, t).[M+H]+ 362	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 4-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-phenylboronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
182	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.37-7.27 (2H, m), 6.77 (4H, d), 4.07 (1H, t), 2.87 (6H, s), 1.85-1.67 (2H, m), 0.88 (3H, t).	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 4-(dimethylamino)-phenylboronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
183	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.63 (2H, s), 7.69-7.56 (2H, m), 7.30 (2H, d), 6.86 (2H, d), 5.15 (1H, t), 4.45 (2H, d), 4.40 (1H, dd), 2.08-1.95 (1H, m), 1.92-1.78 (1H, m), 0.81 (3H, t).	As Example 111 starting from key intermediate 3, using (4-hydroxymethylphenyl)boronic acid in Step1
184	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.44 (1H, dd), 7.38 (1H, dd), 7.34-7.23 (2H, m), 6.91-6.81 (2H, m), 4.33 (1H, q), 4.26 (1H, t), 3.21 (3H, s), 1.94-1.78 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 338	Example 184
185	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.82-7.72 (2H, m), 7.63 (1H, dd), 7.54 (1H, dd), 7.14-7.05 (2H, m), 4.68 (1H, dd), 3.71-3.59 (1H, m), 2.72-2.51 (2H, m), 2.31-2.18 (1H, m), 2.13-1.99 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.94 (3H, t).[M+H]+ 390	As Example 79 using Example 158. Separation of diastereomers by preparative hplc.
186	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.81-7.72 (2H, m), 7.66-7.50 (2H, m), 7.15-7.06 (2H, m), 4.67 (1H, dd), 3.49-3.41 (1H, m), 2.70-2.52 (2H, m), 2.29-2.02 (2H, m), 1.43-1.34 (3H, m), 0.99-0.87 (3H, m). [M+H]+ 390	As Example 185
187	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52 (1H, dd), 7.43-7.33 (1H, m), 7.21-7.17 (1H, m), 7.17-7.12 (1H, m), 6.84-6.75 (2H, m), 4.50 (1H, dd), 3.54-3.47 (1H, m), 2.63 (2H, q), 2.14-1.95 (2H, m), 1.28-1.15 (3H, m), 0.97 (3H, t).[M+H]+ 308	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 4-ethylphenylboronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6
188	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.45 (1H, dd), 7.39 (1H, t), 7.33 (2H, d), 6.84 (2H, d), 4.82 (1H, q), 4.32 (1H, s), 2.04-1.79 (2H, m), 1.43 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 324	Example 184
189	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.85 (2H, d), 7.58 (1H, d), 7.52-7.42 (1H, m), 7.09 (2H, d), 4.85 (27H, s), 4.53 (1H, t), 3.33 (41H, s), 2.55 (4H, s), 2.16-1.96 (3H, m), 1.45-1.28 (1H, m), 1.27-1.13	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 4-methylamino-

	(2H, m), 1.03-0.90 (4H, m).[M+H]+ 373	sulfonyl-phenylboronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6
190	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.61 (3H, s), 7.70-7.56 (2H, m), 7.39 (1H, t), 7.23 (1H, t), 7.10-7.00 (1H, m), 6.91-6.81 (1H, m), 5.03 (2H, s), 4.40 (1H, dd), 2.92-2.79 (2H, m), 2.07-1.95 (1H, m), 1.91-1.78 (1H, m), 0.94-0.85 (1H, m), 0.82 (3H, t), 0.44-0.38 (1H, m), 0.37 (1H, d), 0.19-0.07 (2H, m). [M+H]+ 425	Example 190
191	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, d), 7.51-7.32 (4H, m), 7.08 (1H, dd), 4.09 (1H, t), 3.61 (2H, t), 2.79 (2H, t), 1.89-1.66 (2H, m), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 376	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 3-(2-cyanoethyl-aminocarbonyl)-benzene-boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
192	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.61 (2H, s), 7.70-7.57 (2H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 6.98-6.88 (2H, m), 4.40 (1H, dd), 2.08-1.95 (1H, m), 1.92-1.78 (1H, m), 1.76-1.67 (2H, m), 1.51-1.41 (2H, m), 0.81 (3H, t).	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 1-(4-borono-phenyl)-cyclo-propane carbo-nitrile followed by Key Intermediate 1, Step 6.
193	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.50 (1H, dd), 7.36 (1H, dd), 6.82 (1H, s), 6.69-6.56 (2H, m), 4.60-4.44 (3H, m), 3.18 (2H, t), 2.14-1.94 (2H, m), 0.96 (3H, t).[M+H]+ 322	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
194	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.62 (3H, s), 7.69-7.56 (2H, m), 7.33-7.23 (2H, m), 6.80 (2H, d), 4.65 (1H, t), 4.39 (1H, dd), 3.48 (2H, d), 2.08-1.95 (1H, m), 1.92-1.79 (1H, m), 0.93-0.75 (6H, m), 0.75-0.63 (2H, m).	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 4-(1-(hydroxy-methyl)cyclo-propyl)-phenyl boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
195	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (2H, d), 7.52-7.44 (1H, m), 6.86 (1H, d), 6.43 (1H, dd), 4.53 (1H, dd), 3.95 (3H, s), 2.20-1.97 (2H, m), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 335	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 4-cyano-3-methoxyphenyl boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
196	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.94-9.88 (1H, m), 9.55-9.34 (1H, m), 9.34-9.13 (1H, m), 7.76-7.64 (3H, m), 7.35-7.26 (1H, m), 7.22-7.15 (1H, m), 6.95 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.62 (1H, dd), 4.59-4.50 (1H, m), 3.29-3.20 (1H, m), 3.03-2.95 (3H, m), 2.63-2.53 (1H, m), 2.44 (1H, dd), 2.20-2.10 (1H, m), 2.02-1.92 (1H, m), 1.30-1.16 (3H, m), 0.76 (3H, t). [M+H]+ 458/460	As Example 88, using Example 151.
197	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.57 (3H, s), 8.34-8.25 (2H, m), 7.77-7.62 (2H, m), 7.22-7.13 (2H, m), 4.43 (1H, t), 2.07-1.95 (1H, m), 1.93-1.81 (1H, m), 0.83 (3H, t).	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 4-nitrophenyl boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
198	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53 (1H, dd), 7.45-7.36 (1H, m), 7.28 (2H, d), 6.90-6.81 (2H, m), 4.50 (1H, dd), 4.33 (2H, s), 2.15-1.95 (5H, m), 0.96 (3H, t). [M+H]+ 351	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and (4-acetamidomethyl-phenyl)-boronic acid followed by Key

		Intermediate 1, Step 6.
199	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.59 (3H, s), 7.73-7.55 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.37-7.27 (1H, m), 4.41 (1H, dd), 2.09-1.93 (1H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 0.83 (3H, t).	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 3-cyanophenyl-boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
200	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.55 (3H, m), 7.46 (1H, t), 7.29 (1H, s), 7.26-7.19 (1H, m), 4.55-4.48 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.13-1.97 (2H, m), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 373	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 3-methylamino-sulfonyl-phenyl boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
201	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.52 (1H, s), 9.26-9.16 (1H, m), 8.33-8.24 (2H, m), 7.84-7.73 (2H, m), 7.73-7.64 (1H, m), 7.27-7.16 (3H, m), 4.56 (1H, s), 3.28 (1H, s), 2.65-2.55 (1H, m), 2.49-2.39 (1H, m), 2.21-2.10 (1H, m), 2.00 (1H, q), 1.23 (3H, d), 0.78 (3H, t).	As Example 88, using Example 197
202	[M+H]+ 410/412	As Example 201
203	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.84-8.66 (3H, m), 8.42 (1H, s), 7.78-7.70 (2H, m), 7.70-7.65 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.04 (2H, d), 4.40 (1H, s), 2.11-1.98 (1H, m), 1.94-1.80 (1H, m), 0.82 (3H, t). [M+H]+ 347	Example 203
204	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 11.14 (1H, br s), 8.68 (3H, s), 8.11 (1H, s), 8.00 (1H, d), 7.72-7.63 (2H, m), 7.60 (1H, d), 6.96 (2H, dd), 4.46-4.35 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.93-1.81 (1H, m), 0.82 (3H, t). [M+H]+ 323	Example 204
205	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 4.08-3.94 (1H, m), 3.70-3.57 (1H, m), 3.52 (1H, dd), 3.47 (1H, dd), 2.69-2.49 (2H, m), 2.31-2.17 (1H, m), 2.12-1.98 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.22-1.11 (3H, m), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 423	As Example 28 using (S)-2-amino-propan-1-ol in step 2.
206	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 4.03-3.92 (1H, m), 3.56-3.40 (3H, m), 2.67-2.50 (2H, m), 2.27-2.04 (2H, m), 1.37 (3H, d), 1.20-1.08 (3H, m), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 423	As Example 205
207	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 4.03-3.91 (1H, m), 3.54-3.39 (3H, m), 2.66-2.49 (2H, m), 2.26-2.05 (2H, m), 1.36 (3H, d), 1.14 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 423	As Example 28 using (R)-2-amino-propan-1-ol in step 2.
208	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 4.07-3.94 (1H, m), 3.72-3.58 (1H, m), 3.58-3.43 (2H, m), 2.70-2.48 (2H, m), 2.31-2.16 (1H, m), 2.14-1.97 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.15 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 423	As Example 207
209	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67-7.50 (3H, m), 6.87 (1H, d), 6.46 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.95 (3H, s), 3.69-3.60 (1H, m), 2.68-2.53 (2H, m), 2.29-2.19 (1H, m), 2.10-2.00 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t).M M+H]+ 420	As Example 132, step 1 using 4-cyano-3-methoxyphenyl boronic acid. Then as Example 88.

210	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.66-7.51 (3H, m), 6.85 (1H, d), 6.49 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.98-3.88 (3H, m), 3.52-3.41 (1H, m), 2.70-2.53 (2H, m), 2.24-2.06 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 420	As Example 209.
211	[1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.55 (1H, m), 7.55-7.46 (1H, m), 7.36 (2H, d), 6.98-6.90 (2H, m), 4.65 (1H, dd), 3.88 (2H, s), 3.48-3.39 (1H, m), 2.70-2.49 (2H, m), 2.30-1.98 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t).M M+H]+ 404	As Example 88 using Example 179. Separation of diastereomers by preparative hplc.
212	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, d), 7.52-7.46 (1H, m), 7.37 (2H, d), 6.94 (2H, d), 4.68-4.62 (1H, m), 3.89 (2H, s), 3.69-3.54 (1H, m), 2.80-2.46 (2H, m), 2.30-2.15 (1H, m), 2.13-1.94 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.93 (3H, t).M M+H]+ 404	As Example 211
213	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.79 (1H, dd), 7.64 (1H, dd), 7.59 (1H, dd), 7.04 (1H, dd), 6.95 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.72-3.60 (1H, m), 2.73-2.52 (2H, m), 2.32-2.19 (1H, m), 2.14-1.99 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.94 (3H, t).	As Example 88 using Example 166. Separation of diastereomers by preparative hplc.
214	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.79 (1H, dd), 7.68-7.54 (2H, m), 7.05 (1H, dd), 6.96 (1H, dd), 4.67 (1H, dd), 3.53-3.40 (1H, m), 2.72-2.53 (2H, m), 2.28-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.99-0.87 (3H, m).	As Example 213
215	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55 (1H, dd), 7.51-7.39 (3H, m), 6.88 (2H, d), 4.50 (1H, dd), 3.48-3.41 (1H, m), 2.13-1.97 (2H, m), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 304	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and using 4-(dihydroxy-borophenyl)-acetylene followed by Key Intermediate 1, Step 6.
216	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.36 (1H, t), 7.10 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 6.87 (1H, s), 4.65 (1H, dd), 4.21 (2H, s), 3.47-3.38 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.67 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 2.25-2.05 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t).	As Example 88 using Example 157. Separation of diastereomers by preparative hplc.
217	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.36 (1H, t), 7.12 (1H, d), 6.96-6.86 (2H, m), 4.67 (1H, dd), 4.22 (2H, s), 3.66-3.56 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.65 (1H, dd), 2.60 (1H, dd), 2.29-2.16 (1H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.94 (3H, t).	As Example 216
218	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.66 (3H, d), 7.71-7.65 (2H, m), 7.47 (1H, d), 6.16 (1H, dd), 5.34 (1H, d), 4.45-4.35 (1H, m), 2.10-1.97 (1H, m), 1.94-1.80 (1H, m), 0.81 (3H, t). [M+H]+ 297	Example 218
219	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.25 (1H, s), 7.79-7.70 (2H, m), 7.60 (1H, dd), 7.53 (1H, dd), 7.47 (1H, s), 7.03 (2H, d), 4.67 (1H, dd), 3.53-3.40 (1H, m), 2.71-2.54 (2H, m), 2.26-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.93 (3H, t).	As Example 88 using Example 203. Separation of diastereomers by preparative hplc.
220	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.27 (1H, s), 7.80-7.70 (2H, m), 7.61 (1H, dd), 7.53 (1H, dd), 7.48 (1H, s), 7.07-6.98 (2H, m), 4.68 (1H, dd), 3.71-3.60 (1H, m), 2.66 (1H, dd), 2.59 (1H, dd), 2.32-2.19 (1H, m), 2.14-1.99 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.94 (3H, t).	As Example 219
221	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.52-7.42 (1H, m), 6.97 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 4.52 (1H, dd), 2.52 (3H, s), 2.16-1.96 (2H, m), 0.98 (3H, t). [M+H]+ 319	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 4-cyano-3-methyl-phenyl boronic acid followed by Key

		Intermediate 1, Step 6.
222	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.54 (1H, m), 7.54-7.44 (1H, m), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 4.20-4.12 (1H, m), 3.78-3.58 (4H, m), 3.53-3.41 (1H, m), 2.74-2.56 (2H, m), 2.28-2.05 (2H, m), 1.45-1.34 (3H, m), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 421	As Example 28 using oxetan-3-amine in step 2.
223	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.49 (2H, m), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.68 (1H, dd), 3.76-3.62 (1H, m), 3.58-3.41 (2H, m), 3.09 (2H, t), 2.70 (2H, dd), 2.36-2.20 (1H, m), 2.16-2.03 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 408	Example 223
224	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (2H, d), 7.35 (2H, dd), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.67 (1H, dd), 3.55-3.42 (3H, m), 3.07 (2H, t), 2.80-2.61 (2H, m), 2.31-2.05 (2H, m), 1.45-1.35 (3H, m), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 408	Example 223
225A	MS: [M+H]+ 372.	Example 225
225B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.19 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.44-7.31 (2H, m), 7.26-7.15 (1H, m), 7.06-6.96 (3H, m), 6.92 (1H, dd), 4.66 (2H, s), 2.40 (3H, s). [M+H]+ 342.0	Example 225
226	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.53-9.43 (1H, m), 9.23-9.14 (1H, m), 7.74 (2H, s), 7.70-7.52 (4H, m), 7.31 (1H, d), 7.17 (1H, s), 4.54 (1H, s), 3.40-3.33 (1H, m), 2.64-2.55 (1H, m), 2.47-2.39 (1H, m), 2.20-2.10 (1H, m), 2.05-1.94 (1H, m), 1.22 (3H, d), 0.77 (3H, t).	As Example 88 using Example 199.
227	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.50-7.39 (1H, m), 7.34-7.18 (3H, m), 4.52 (1H, dd), 2.16-1.95 (2H, m), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 341	Example 227
228	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.31 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.57 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 7.33 (1H, s), 6.90 (1H, d), 6.82 (1H, dd), 4.53 (1H, dd), 2.46 (3H, s), 2.17-1.95 (2H, m), 0.98 (3H, t)	As Example 203 using 4-formyl-3-methylphenyl boronic acid in step 1
229	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (2H, s), 7.46 (2H, d), 6.90 (2H, d), 4.72-4.60 (1H, m), 3.61 (1H, d), 3.45 (1H, s), 2.65 (2H, d), 2.34-2.18 (1H, m), 2.16-1.99 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 389	Example 229
230	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.51 (2H, m), 7.46 (2H, d), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.53-3.40 (2H, m), 2.67 (2H, d), 2.31-2.18 (1H, m), 2.18-2.03 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 389	As Example 229
231	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.61 (1H, d), 8.09 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.57 (1H, dd), 4.95 (2H, s), 4.56 (1H, dd), 2.18-1.98 (2H, m), 0.99 (3H, t).	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 6-hydroxymethyl-pyridine-3-boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
232	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55 (1H, dd), 7.42 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 6.70-6.57 (2H, m), 4.64 (1H, dd), 4.55 (2H, t), 3.69-3.59 (1H, m), 3.18 (2H, t), 2.71-2.51 (2H, m), 2.28-2.17 (1H, m), 2.10-1.99 (1H, m), 1.36 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 407	As Example 88 using Example 193. Separation of diastereomers by preparative hplc.
233	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 6.84 (1H, s), 6.69-6.57 (2H, m), 4.64	As Example 232

	(1H, dd), 4.55 (2H, t), 3.46-3.41 (1H, m), 3.24-3.12 (2H, m), 2.69-2.53 (2H, m), 2.22-2.03 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 407	
234	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.51 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.75-4.61 (2H, m), 4.35-4.23 (2H, m), 4.23-4.13 (2H, m), 3.56-3.44 (1H, m), 2.78-2.61 (2H, m), 2.32-2.04 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 420	As Example 28 using 1-Boc-3-aminoazetidine in step 2 followed by Example 223, Step 2.
235	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.51 (2H, m), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.67 (1H, dd), 3.92-3.72 (4H, m), 3.54-3.42 (1H, m), 3.37-3.17 (4H, m), 2.94 (1H, dd), 2.83 (1H, dd), 2.28-2.06 (2H, m), 1.43 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 434	As Example 28 using N-Boc-piperazine in step 2 followed by Example 223, Step 2.
236	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.55 (1H, m), 7.55-7.49 (1H, m), 7.34 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.68 (1H, dd), 3.96-3.21 (7H, m), 2.91 (1H, dd), 2.86-2.73 (1H, m), 2.26-2.00 (4H, m), 1.43 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 448	As Example 28 using N-Boc-homopiperazine in step 2 followed by Example 223, Step 2.
237	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.74-7.55 (3H, m), 6.99 (1H, s), 6.88 (1H, dd), 4.66 (1H, dd), 3.52-3.42 (1H, m), 2.79-2.59 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.34-2.20 (1H, m), 2.20-2.02 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 404	As Example 88 using Example 221. Separation of diastereomers by preparative hplc.
238A	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67 (1H, dd), 7.64-7.55 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.01 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 3.58-3.40 (4H, m), 3.09 (2H, t), 2.85-2.63 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.33-2.06 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). MS: $[M+H]^+$ 339.	Example 238
238B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67 (1H, dd), 7.64-7.55 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.01 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 3.58-3.40 (4H, m), 3.09 (2H, t), 2.85-2.63 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.33-2.06 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 437	Example 238
239	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.69-7.55 (2H, m), 7.39 (1H, d), 7.01 (1H, d), 6.88 (1H, dd), 4.70 (1H, dd), 3.80-3.69 (1H, m), 3.51 (2H, t), 3.11 (2H, t), 2.82-2.64 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.38-2.22 (1H, m), 2.18-1.98 (1H, m), 1.40 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 437	As Example 238
240	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.48 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.53-3.41 (1H, m), 3.36-3.23 (2H, m), 2.96 (2H, t), 2.75-2.59 (2H, m), 2.29-2.04 (2H, m), 1.93-1.79 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 422	As Example 28 using N-Boc-1,3-propanediamine in step 2 followed by Example 223, Step 2.
241	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.54 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.67 (1H, dd), 3.60-3.41 (3H, m), 3.14 (2H, t), 2.80-2.61 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.29-2.08 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 422	As Example 28 using N-Boc-N-methyl-ethylenediamine in step 2 followed by Example 223, Step 2.
242	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.52 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.69-3.58 (1H, m), 3.58-3.45 (2H, m), 3.26 (2H, t), 2.91 (6H, s), 2.80-2.62 (2H, m), 2.28-2.09 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 436	As Example 28 using N,N-dimethylethylenediamine in step 2
243	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.87 (1H, d), 3.81 (1H, d), 3.53-3.42 (1H, m), 3.25 (2H, q), 2.75-2.57 (2H,	As Example 28 using 2-amino-N-ethylacetamide in step 2

	m), 2.26-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 1.14 (3H, t), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 450	
244	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, dd), 4.65 (1H, dd), 3.48-3.38 (1H, m), 2.69-2.52 (2H, m), 2.28-2.01 (8H, m), 1.37 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 436	Example 244
245	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.47 (2H, m), 7.25 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.70 (1H, dd), 4.66 (1H, dd), 3.70-3.57 (1H, m), 2.73-2.54 (2H, m), 2.35-2.20 (4H, m), 2.16 (3H, s), 2.12-1.96 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 436	As Example 244
246	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.54 (1H, d), 7.97-7.87 (1H, m), 7.70-7.57 (2H, m), 7.52 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.56-3.41 (1H, m), 2.73-2.56 (2H, m), 2.32-2.00 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 391	As Example 112 steps 1 & 3 using 2-cyano-5-chloro-pyridine in step 1. Followed by Example 88. Separation of diastereomers by preparative hplc.
247	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.53 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.71-7.57 (2H, m), 7.50 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 3.72-3.59 (1H, m), 2.73-2.54 (2H, m), 2.33-2.18 (1H, m), 2.16-2.00 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.94 (3H, t). [M+H]+ 391	As Example 246
248	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.42 (1H, d), 8.13 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 7.59 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 3.72-3.61 (1H, m), 2.73-2.53 (2H, m), 2.33-2.19 (1H, m), 2.15-2.00 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.94 (3H, t). [M+H]+ 409	Example 248
249	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.44 (1H, d), 8.14 (1H, d), 7.68-7.53 (2H, m), 7.47 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.50-3.41 (1H, m), 2.72-2.55 (2H, m), 2.28-2.01 (2H, m), 1.40 (3H, d), 1.02-0.88 (3H, m). [M+H]+ 409	As Example 248
250	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.49 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 4.46-4.34 (1H, m), 3.56-3.41 (3H, m), 3.41-3.35 (1H, m), 3.28 (1H, dd), 2.75-2.59 (2H, m), 2.37-1.97 (4H, m), 1.38 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 434	As Example 28 using (S)-1-benzyl-3-(Boc-amino)-pyrrolidine in step 2 followed by Example 223, Step 2.
251	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.52 (2H, m), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 4.21-4.07 (1H, m), 3.54-3.41 (1H, m), 3.05 (1H, dd), 2.95 (1H, dd), 2.78 (1H, dd), 2.63 (1H, dd), 2.30-2.07 (2H, m), 1.39 (3H, d), 1.23 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 422	As Example 28 using (S)-1-N-Boc-propane-1,2-diamine in step 2 followed by Example 223, Step 2.
252	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (2H, d), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.53-3.40 (1H, m), 3.27 (2H, dd), 2.78-2.59 (2H, m), 2.30-2.07 (2H, m), 1.47-1.35 (9H, m), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 436	As Example 28 using tert-Butyl-2-amino-2-methylpropylcarbamate in step 2 followed by Example 223, Step 2.
253	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.94 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.60-7.51 (1H, m), 6.93 (1H, d), 6.48 (1H, dd), 4.67 (1H, dd), 3.95 (3H, s), 3.51-3.40 (1H, m), 2.70-2.53 (2H, m), 2.25-2.03 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.93 (3H, t). $[M+H]^+$ 440	As Example 248 using 3-methoxy-4-nitro-fluorobenzene in step 1
254	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.61 (1H, dd), 7.56 (1H, dd), 7.33 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.46 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.99 (3H, s), 3.71-3.60 (1H, m), 2.71-2.57 (2H, m), 2.31-2.20 (1H, m), 2.12-1.99 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.92 (3H, t). $[M+H]^+$ 410	As Example 253, followed by Example 238 step 3. Separation of diastereomers by column chromatography
255	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52 (1H, dd), 7.44 (1H, dd), 6.71 (1H, d), 6.61 (1H, d), 6.20 (1H,	As Example 254

	dd), 4.66-4.51 (2H, m), 3.83 (3H, s), 2.63-2.54 (2H, m), 2.22-2.10 (1H, m), 2.10-1.98 (1H, m), 1.34 (3H, d), 0.89 (3H, t). $[M+H]^+$ 410	
256	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (1H, dd), 7.54 (1H, dd), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.77 (1H, dd), 3.95-3.82 (2H, m), 3.49-3.39 (1H, m), 3.39-3.20 (2H, m), 2.63 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 2.23-2.09 (1H, m), 2.06-1.93 (1H, m), 1.72-1.60 (1H, m), 1.54-1.43 (1H, m), 1.43-1.28 (6H, m). [M+H]+ 435.2	As Example 277, step 1 and step 2 then as Example 223 using ammonium chloride
257	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.60 (1H, dd), 7.53 (1H, dd), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.83-4.76 (1H, m), 3.96-3.80 (2H, m), 3.69-3.55 (1H, m), 3.40-3.23 (2H, m), 2.65 (1H, dd), 2.56 (1H, dd), 2.12-2.04 (2H, m), 1.73-1.61 (1H, m), 1.57-1.47 (1H, m), 1.42-1.29 (6H, m). [M+H]+ 435.2	As Example 256
258	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (1H, dd), 7.54 (1H, dd), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.77 (1H, dd), 3.95-3.82 (2H, m), 3.53-3.37 (1H, m), 3.37-3.21 (2H, m), 2.63 (1H, dd), 2.59 (1H, dd), 2.23-2.11 (1H, m), 2.10-1.94 (1H, m), 1.72-1.60 (1H, m), 1.54-1.42 (1H, m), 1.42-1.28 (6H, m). [M+H]+ 435.2	As Example 277, step 1 and step 2 using Example 276B then as Example 223 using ammonium chloride
259	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 6.97 (1H, dd), 6.91-6.81 (2H, m), 4.63 (1H, d), 3.63 (1H, s), 2.65 (1H, dd), 2.55 (1H, dd), 2.28-2.17 (1H, m), 2.08-1.97 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.90 (3H, t). $[M+H]^+$ 448	As Example 248 using 3-trifluoromethyl-4-nitro-fluorobenzene in step 1. Followed by Example 238, step 3. Separation of diastereomers by column chromatography after reductive amination step.
260	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.47 (1H, dd), 6.98 (1H, dd), 6.92-6.81 (2H, m), 4.65 (1H, dd), 3.47-3.37 (1H, m), 2.70-2.52 (2H, m), 2.26-2.00 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.89 (3H, t). $[M+H]^+$ 448	As Example 259
261	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.62 (2H, br s), 7.84 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.37 (2H, t), 7.10 (1H, t), 6.82 (2H, d), 4.58 (1H, s), 2.09-1.97 (1H, m), 1.94-1.82 (1H, m), 0.84 (3H, t). [M+H]+ 296	Example 261
262	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.71 (2H, br s), 7.83 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.36 (2H, t), 7.10 (1H, t), 6.82 (2H, d), 4.57 (1H, s), 2.11-1.98 (1H, m), 1.95-1.81 (1H, m), 0.84 (3H, t). [M+H]+ 296	As Example 261, using minor diastereoisomer in final step
263	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.48 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 4.48-4.36 (1H, m), 3.56-3.43 (3H, m), 3.43-3.35 (1H, m), 3.27-3.12 (1H, m), 2.67 (2H, d), 2.39-2.28 (1H, m), 2.28-2.16 (1H, m), 2.16-1.97 (3H, m), 1.39 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 434	As Example 28 using (R)-1-benzyl-3-(Boc-amino)pyrrolidine in step 2 followed by Example 223, Step 2.
264	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.50 (2H, m), 7.34 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, dd), 4.72-4.54 (2H, m), 4.00 (1H, d), 3.53-3.37 (2H, m), 3.25-3.11 (1H, m), 2.92-2.81 (1H, m), 2.81-2.67 (2H, m), 2.28-1.99 (4H, m), 1.69-1.44 (2H, m), 1.41 (3H, dd), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 448	As Example 28 using N-Boc-4-aminopiperidine in step 2 followed by Example 223, Step 2.
265	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.52 (3H, m), 7.52-7.45 (3H, m), 7.42 (1H, dd), 7.38-7.27 (2H, m), 7.10 (1H, t), 6.88 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 4.25 (2H, dd), 3.65-3.42 (3H, m), 3.20 (2H, t), 2.80-2.60 (2H, m), 2.28-2.08 (2H, m), 1.38 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 498	As Example 28 using 1-Benzyl-1,3-propanediamine in step 2 followed by Example 223, Step 2.
266A	-	Example 266, Step1

266B	-	Example 266, Step 1.
266C	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.66-7.52 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.03 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.53-3.41 (1H, m), 2.70-2.59 (2H, m), 2.27-2.16 (1H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 414	Example 266
267	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67-7.60 (1H, m), 7.57 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.03 (1H, dd), 4.85 (23H, s), 4.68 (1H, dd), 3.73-3.62 (1H, m), 3.39-3.28 (22H, m), 2.72-2.56 (2H, m), 2.32-2.20 (1H, m), 2.13-1.99 (1H, m), 1.39 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 414	As Example 266
268	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.90-3.78 (1H, m), 3.71-3.59 (1H, m), 3.26 (1H, dd), 3.15 (1H, dd), 2.67 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 2.31-2.16 (1H, m), 2.14-1.98 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.16 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 423	As Example 28 using (R)-1-Amino-2-propanol in step 2.
269	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.70-3.52 (3H, m), 2.62 (1H, dd), 2.58-2.44 (1H, m), 2.31-2.16 (1H, m), 2.10-2.02 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.29 (6H, s), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 437	As Example 28 using 2-Amino-2-methyl-1-propanol in step 2.
270	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.49 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.06 (1H, d), 6.93 (1H, dd), 4.53 (1H, dd), 3.68 (2H, s), 2.16-2.06 (1H, m), 2.05-1.97 (1H, m), 1.45 (3H, s), 1.44 (3H, s), 0.97 (3H, t). [M+H]+ 349	As Example 132, step 1 using Key Intermediate 3 and 1-(tert-butoxycarbonyl)-3,3-dimethylindolin-5-yl-5-boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6.
271	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.57 (2H, br s), 8.08 (3H, br s), 7.70 (1H, t), 7.62 (1H, dd), 7.43-7.32 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.22 (2H, s), 3.10 (1H, s), 2.98 (1H, s), 2.20 (2H, d), 2.04 (2H, d), 1.53 (2H, q), 1.39 (2H, q). [M+H]+ 349.0	Example 271
272	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.44 (2H, s), 8.09 (3H, s), 7.54 (1H, t), 7.41-7.31 (2H, m), 7.27 (1H, d), 7.08 (1H, t), 6.88 (2H, d), 4.24-4.13 (2H, m), 3.13-2.91 (2H, m), 2.26-2.12 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.11-1.97 (2H, m), 1.53 (2H, q), 1.39 (2H, q). [M+H]+ 329.3	Example 272
273B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.49 (1H, br s), 8.07 (3H, br s), 7.84-7.73 (1H, m), 7.65 (1H, d), 7.38 (2H, t), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.57-4.46 (1H, m), 4.35-4.23 (1H, m), 3.29-3.06 (3H, m), 3.06-2.92 (1H, m), 2.25-1.99 (4H, m), 1.84-1.63 (2H, m), 1.52-1.32 (2H, m), 1.27 (3H, t). [M+H]+ 377.0	Example 273
274	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.64 (2H, br s), 7.72-7.58 (2H, m), 6.95-6.85 (1H, m), 6.73 (1H, s), 6.66 (1H, dt), 4.47 (2H, s), 4.45-4.35 (1H, m), 2.09-1.95 (1H, m), 1.93-1.78 (1H, m), 0.82 (3H, t). [M+H]+ 328.0	Example 274
275	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 12.14 (2H, s), 8.66 (1H, d), 7.52 (1H, dd), 7.43-7.31 (3H, m), 7.11 (1H, t), 6.97 (2H, s), 6.90 (2H, d), 4.86 (1H, dd), 1.93-1.78 (2H, m), 0.94 (3H, t). [M+H]+ 346.0	Example 275
276A	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55 (1H, dd), 7.46 (1H, dd), 7.41-7.26 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.70 (1H, dd), 3.97-3.81 (2H, m), 3.41-3.23 (2H, m), 2.08-1.86 (2H, m), 1.67 (1H, d), 1.56 (1H, d), 1.51-1.24 (3H, m). [M+H]+ 350.0	Example 276

276B	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.46 (1H, dd), 7.39-7.29 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.71 (1H, dd), 3.97-3.86 (2H, m), 3.41-3.24 (2H, m), 2.10-1.87 (2H, m), 1.73-1.62 (1H, m), 1.62-1.51 (1H, m), 1.51-1.26 (3H, m). [M+H]+ 350.0	Example 276
277	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.69-7.55 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.79 (1H, dd), 3.95-3.82 (2H, m), 3.55-3.41 (3H, m), 3.37-3.20 (2H, m), 3.07 (2H, t), 2.79-2.60 (2H, m), 2.27-2.14 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.66 (1H, d), 1.47 (1H, d), 1.43-1.27 (6H, m). [M+H]+ 478.2	Example 277
278	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.66-7.55 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.86-4.78 (1H, m), 3.89 (2H, t), 3.72-3.60 (1H, m), 3.57-3.42 (2H, m), 3.39-3.22 (2H, m), 3.09 (2H, t), 2.69 (2H, dd), 2.11 (2H, t), 1.68 (1H, d), 1.49 (1H, d), 1.45-1.29 (6H, m). [M+H]+ 478.2	Example 277
279	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.56 (3H, s), 7.68-7.57 (1H, m), 7.54-7.47 (1H, m), 7.47-7.39 (2H,d), 7.02 (2H, d), 4.40 (1H, dd), 2.07-1.95 (1H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 0.82 (3H, t). $[MH]^+$ = 298/300	Example 279
280	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.47 (1H, t), 7.40 (2H, t), 7.28 (1H, d), 7.24-7.13 (2H, m), 7.13-6.98 (3H, m), 4.25 (2H, s), 3.29-3.11 (2H, m), 2.34 (2H, d), 2.21 (2H, d), 1.59 (4H, septet). [M+H]+ 297.25	As Example 5/6 using 3-phenoxy-benzylamine in step 1. Separation of diastereomers by preparative hplc.
281	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.47 (1H, t), 7.40 (2H, t), 7.32 (1H, d), 7.24 (1H, s), 7.18 (1H, t), 7.12-6.97 (3H, m), 4.27 (2H, s), 3.54-3.43 (1H, m), 3.40-3.32 (1H, m), 2.19-1.82 (8H, m). [M+H]+ 297.25	As Example 280
282	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59-7.50 (1H, m), 7.40-7.32 (2H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 7.12 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.37 (2H, s), 3.38-3.27 (1H, m), 3.26-3.16 (1H, m), 2.38 (2H, d), 2.22 (2H, d), 1.61 (4H, septet). [M+H]+ 333.0	As Example 5/6 using 2,4-difluoro-3-phenoxy-benzylamine hydrochloride (Example 110, Step 3) in step 1. Separation of diastereomers by preparative hplc.
283	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.49 (2H, br s), 8.13 (3H, br s), 7.78-7.67 (1H, m), 7.49-7.33 (3H, m), 7.14 (1H, t), 7.02 (2H, d), 4.31-4.20 (2H, m), 3.34-3.18 (2H, m), 2.06-1.82 (6H, m), 1.75 (2H, d). [M+H]+ 333.0	As Example 282
284	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.35 (1H, t), 7.31-7.26 (1H, m), 7.17-7.10 (1H, m), 6.99-6.91 (1H, m), 6.91-6.83 (1H, m), 6.69 (1H, dd), 3.86 (2H, s), 2.95 (3H, s), 2.88-2.74 (1H, m), 2.52-2.40 (1H, m), 2.08-2.00 (2H, m), 2.00-1.93 (2H, m), 1.37-1.17 (4H, m). [M+H]+ 426.0	As Key Intermediate 6 using (3-methylsulfonylamino-phenyl)-boronic acid in step 1 then as Example 5/6. Separation of diastereomers by preparative hplc.
285	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.43-7.32 (1H, m), 7.28 (1H, t), 7.19-7.07 (1H, m), 6.94 (1H, dd), 6.88 (1H, t), 6.69 (1H, dd), 3.85 (2H, s), 3.09-2.98 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.77-2.67 (1H, m), 1.78-1.61 (8H, m). [M+H]+ 426.0	As Example 284
286	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.48-7.37 (2H, m), 7.33-7.26 (3H, m), 7.22-7.12 (1H, m), 6.97-6.90 (2H, m), 6.73 (1H, dd), 6.30 (1H, d), 5.86-5.78 (1H, m), 4.50 (2H, s), 2.96 (3H, s).	As Key Intermediate 6 using (3-methylsulfonylamino-phenyl)-boronic acid in step 1 then Example 113 step 2 using

		4-chloro-2-nitropyridine followed by Example 19 step 2
287	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.32 (1H, q), 7.18 (1H, t), 6.62-6.46 (3H, m), 4.60 (2H, s), 3.72 (2H, s), 2.61 (1H, s), 2.27 (1H, d), 2.01 (3H, s), 1.86 (2H, s), 1.76 (2H, s), 1.20-0.94 (4H, m).	As Key Intermediate 5, Step1 using 5-fluoro 2-nitrotoluene, Example 5/6 Example 19 step 2 followed by separation of diastereomers by prep hplc and deprotection as Example 5/6 step 2
288	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.40-7.28 (1H, m), 7.24-7.13 (1H, m), 6.62-6.47 (3H, m), 4.65-4.55 (2H, m), 3.71 (2H, s), 2.71 (1H, d), 2.01 (3H, s), 1.65-1.31 (8H, m).	As Example 287
289	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.44 (2H, br s), 8.03 (3H, br s), 7.73 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.37 (2H, t), 7.12 (1H, t), 6.94 (2H, d), 4.20 (2H, s), 3.00-2.87 (1H, m), 2.87-2.76 (2H, m), 1.97 (2H, d), 1.88 (2H, d), 1.79-1.65 (1H, m), 1.30 (2H, q), 1.04 (2H, q). [M+H]+ 363.27	As Example 271 using tert-butyl(trans-4-amino-methylcyclohexyl)carbamate
290	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.54 (2H, br s), 8.10 (3H, br s), 7.82 (1H, dd), 7.59 (1H, t), 7.43-7.32 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.93 (2H, d), 4.36-4.24 (2H, m), 3.22-3.08 (1H, m), 3.06-2.93 (1H, m), 2.25 (2H, d), 2.06 (2H, d), 1.58 (2H, q), 1.42 (2H, q). [M+H]+ 349.0	As Example 271 using 1-bromomethyl-2-chloro-4-fluoro-3-phenoxy-benzene in step 1
291	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.45-7.29 (4H, m), 7.13 (1H, t), 6.96 (2H, d), 6.83 (1H, dd), 6.28 (1H, d), 6.15 (1H, t), 4.44 (1H, dd), 4.21 (1H, d), 4.16-4.08 (1H, m), 2.25-2.15 (1H, m), 2.06-1.96 (1H, m), 0.88 (3H, t).	As Example 5/6 using Pyrrole-2-carboxaldehyde in Step 1.
292	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.60-7.47 (3H, m), 7.35 (2H, t), 7.31-7.24 (1H, m), 7.11 (1H, t), 6.93 (2H, d), 4.41-4.30 (2H, m), 4.25 (1H, d), 2.21-2.08 (1H, m), 2.05-1.89 (1H, m), 0.92 (3H, t).	As Example 5/6 using imidazole-2-carboxaldehyde in Step 1.
293	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52-7.41 (1H, m), 7.41-7.30 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.49 (1H, dd), 3.03 (1H, dd), 2.82 (1H, dd), 2.29-2.12 (2H, m), 2.11-1.97 (1H, m), 1.97-1.83 (2H, m), 1.76-1.57 (4H, m), 1.32-1.15 (2H, m), 0.89 (3H, t).	As Example 5/6 using cyclopentane-carboxaldehyde in Step 1.
294	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.56 (3H, s), 7.62-7.49 (2H, m), 7.45-7.34 (2H, m), 7.19-7.09 (1H, m), 6.95 (2H, d), 4.83 (1H, br s), 4.44 (1H, dd), 3.51-3.39 (1H, m), 3.31 (1H, m), 2.21-2.08 (1H, m), 2.05-1.93 (1H, m). LC/MS $[M+NH_2]^+$ = 263	Example 294
295	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.11 (2H, s), 7.43-7.36 (2H, m), 7.36-7.30 (2H, m), 7.18-7.08 (1H, m), 6.93 (4H, dd), 4.57 (1H, dd), 3.46-3.36 (2H, m), 2.52-2.32 (2H, m).	Made using methods described herein
296	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.41-7.28 (3H, m), 7.21-7.03 (2H, m), 6.91 (2H, d), 3.96-3.83 (2H, m), 3.67 (1H, t), 3.55-3.41 (1H, m), 2.94-2.77 (1H, m), 2.77-2.41 (3H, m), 1.94-1.82 (1H, m), 1.73-1.61 (1H, m), 0.84 (3H, t).	As Example 5/6 using 1-BOC-3-azetidine-carboxaldehyde in Step 1.
297	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.53 (3H, s), 8.87 (1H, s), 8.72 (1H, dd), 8.22-8.15 (1H, m), 7.76-7.66 (2H, m), 7.56-7.49 (1H, m), 7.42-7.32 (2H, m), 7.16-7.10 (1H, m), 6.97 (2H, d), 6.06 (1H, s), 5.33-5.06 (2H,br). [M+H] +313	Made using methods described herein
299	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.44-7.26 (4H, m), 7.07 (1H, t), 6.85 (2H, d), 4.03-3.84 (3H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 3.40-3.34 (1H, m), 2.90-2.77 (1H, m), 2.26 (2H, d), 2.00 (1H, d), 1.88 (1H, d), 1.43-1.19 (3H, m), 1.06 (3H, d).	As for example 79 but using Example 356 as the starting material. The diastereo-isomers were separated by preparative

		LC/MS.
300	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.60 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 7.35 (2H, t), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.80 (1H, t), 3.96-3.82 (2H, m), 3.70-3.55 (1H, m), 3.40-3.22 (2H, m), 2.66 (1H, dd), 2.57 (1H, dd), 2.13-2.03 (2H, m), 1.67 (1H, d), 1.51 (1H, d), 1.42-1.29 (6H, m). [M+H]+ 435.2	As Example 277, step 1 and step 2 using Example 276B then as Example 223 using ammonium chloride
301	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52-7.41 (1H, m), 7.40-7.28 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.96 (2H, d), 4.54 (1H, dd), 3.82-3.74 (1H, m), 3.74-3.68 (1H, m), 2.30-2.17 (1H, m), 2.16-2.01 (1H, m), 1.02-0.85 (3H, m).	Example 53 using key intermediate 1 and 2-bromoacetamide
302	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 10.71-10.38 (1H, m), 9.14 (2H, br m), 7.66 (1H, q), 7.47 (1H, t), 7.39 (2H, t), 7.14 (1H, t), 6.99 (2H, d), 4.45 (1H, d), 3.12 (1H, s), 3.02 (1H, br s), 2.44 (2H, s), 2.23-2.10 (1H, m), 2.02-1.88 (1H, m), 0.79 (3H, t).	As Example 91 steps 1-2 using Key Intermediate 1 and step 3 using O-(tertbutyldimethylsilyl)-hydroxylamine
303	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.69 (1H, s), 7.57 (1H, dd), 7.42 (1H, dd), 7.38-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.88 (2H, d), 4.34 (1H, q), 4.04 (1H, dd), 2.17-2.03 (1H, m), 1.99 (3H, s), 1.94-1.80 (1H, m), 1.62 (3H, d), 0.81 (3H, t).	As Example 148
304	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.34 (2H, t), 7.10 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.64 (1H, dd), 3.96 (1H, septet), 3.49-3.39 (1H, m), 2.62-2.46 (2H, m), 2.27-2.03 (2H, m), 1.36 (3H, d), 1.13 (6H, dd), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 407.0	As Example 28, step 2 using isopropylamine.
305	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 4.00 (1H, septet), 3.63 (1H, dd), 2.59 (1H, dd), 2.50 (1H, dd), 2.30-2.16 (1H, m), 2.12-1.97 (1H, m), 1.35 (3H, d), 1.16 (6H, dd), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 407.0	As Example 304
306	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.65-7.50 (2H, m), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.70 (1H, dd), 3.74-3.61 (1H, m), 2.86 (1H, dd), 2.72 (1H, dd), 2.35-2.20 (1H, m), 2.17-2.04 (1H, m), 1.40 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 380.0	As Example 28, step 2 using hydrazine dihydrochloride.
307	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.59 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.68 (1H, dd), 3.79-3.70 (3H, m), 3.70-3.57 (1H, m), 2.56-2.42 (1H, m), 2.32-2.17 (1H, m), 2.14-1.99 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 395.0	As Example 28, step 2 using O-methylhydroxylamine hydrochloride.
308	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.34 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.98 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.65 (1H, d), 2.76-2.56 (2H, m), 2.30-2.15 (1H, m), 2.12-1.97 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 437.2	As Example 28, step 2 using glycine methyl ester hydrochloride.
309	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, d), 7.52-7.42 (1H, m), 7.42-7.29 (2H, m), 7.19-7.06 (1H, m), 6.91 (2H, d), 4.80-4.70 (1H, m), 2.91-2.74 (2H, m), 2.74-2.62 (1H, m), 2.31-2.15 (1H, m), 2.15-1.99 (1H, m), 1.16-1.01 (1H, m), 1.01-0.83 (3H, m), 0.83-0.67 (2H, m), 0.48-0.31 (2H, m).	As example 134 using 3-Cyclopropyl-3-oxo-propionitrile in step 1
310	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.72-3.59 (1H, m), 3.23 (2H, s), 2.70 (1H, dd), 2.60 (1H, dd), 2.31-2.16 (1H, m), 2.13-1.98 (1H, m), 1.37 (3H, d), 1.19 (6H, s), 0.93 (3H, t). [M+H]+ 437.2	As Example 28, step 2 using 1-amino-2-methyl-propan-2-ol.
311	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.38-7.31 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.65 (1H, dd), 3.53-3.39 (1H, m), 3.26-3.16 (2H, m), 2.74-2.54 (2H, m), 2.28-2.05 (2H, m), 1.38 (3H, d), 1.17 (6H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ 437.2	As Example 310

312	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.90 (1H, s), 9.55-9.47 (1H, m), 9.31-9.22 (1H, m), 7.79-7.66 (3H, m), 7.30 (1H, t), 7.19 (1H, s), 6.95 (1H, dd), 6.82 (1H, t), 6.61 (1H, dd), 4.56 (1H, d), 3.41 (1H, d), 3.00 (3H, s), 2.58-2.52 (1H, m), 2.44-2.33 (1H, m), 2.22-2.11 (1H, m), 2.00-1.89 (1H, m), 1.24 (3H, d), 0.77 (3H, t). [MH]+ = 458/460	As Example 88, using Example 151.
313	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.09 (1H, d), 7.45-7.35 (2H, m), 7.33-7.19 (2H, m), 4.06 (1H, dd), 2.88-2.77 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.29-2.20 (2H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 1.75-1.61 (1H, m), 1.07 (3H, d), 0.85 (3H, t).	As Example 88, using Example 180. Separation of diastereomers by prep hplc.
314	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 7.40-7.31 (3H, m), 7.13 (1H, t), 6.90 (2H, d), 6.29 (1H, t), 4.28 (1H, dd), 4.21 (1H, q), 2.28-2.16 (1H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.63 (3H, d), 0.86 (3H, t). [M+H]+ 401	Example 314 – first eluting isomer.
315	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64 (1H, dd), 7.52-7.44 (2H, m), 7.41 (1H, dd), 7.37-7.29 (2H, m), 7.15-7.07 (1H, m), 6.87 (2H, d), 6.44 (1H, t), 4.51-4.40 (2H, m), 2.31-2.20 (1H, m), 2.13-2.04 (1H, m), 1.66 (3H, d), 0.84 (3H, t). [M+H]+ 401	Example 314 – second eluting isomer.
316	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.52 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.59-3.41 (3H, m), 3.19-2.98 (4H, m), 2.80-2.61 (2H, m), 2.28-2.08 (2H, m), 1.39 (3H, d), 1.34 (3H, t), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 436.2	As Example 223 using N-t-butyloxycarbonyl-N-ethyl-ethylenediamine hydrochloride
317	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.31 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.60 (1H, dd), 7.52 (1H, dd), 7.33 (1H, s), 6.91 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 4.67 (1H, dd), 3.53-3.40 (1H, m), 2.71-2.55 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.26-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.93 (3H, t).	As Example 203 using 4-formyl-3-methyl-phenylboronic acid then as Example 88. Separation of diastereomers by prep hplc.
318	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.29 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 7.52 (1H, dd), 7.32 (1H, s), 6.92 (1H, d), 6.83 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.72-3.61 (1H, m), 2.66 (1H, dd), 2.59 (1H, dd), 2.46 (3H, s), 2.32-2.19 (1H, m), 2.14-2.03 (1H, m), 1.38 (3H, d), 0.94 (3H, t).	As Example 317
319	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.52 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.64 (1H, dd), 4.54-4.41 (1H, m), 3.95-3.83 (1H, m), 3.50-3.40 (1H, m), 2.72-2.58 (2H, m), 2.58-2.38 (4H, m), 2.29-2.00 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 434.2	As Example 223 using trans tert-butyl 3-amino-cyclobutylcarbamate
320	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.52 (1H, dd), 7.41-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.64 (1H, dd), 4.18-4.04 (1H, m), 3.60-3.40 (2H, m), 2.81-2.67 (2H, m), 2.63 (2H, d), 2.28-2.05 (4H, m), 1.37 (3H, d), 0.91 (3H, t). [M+H]+ 434.2	As Example 223 using cis-tert-butyl 3-aminocyclobutyl-carbamate
321	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.63-7.52 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.66 (1H, dd), 3.61-3.45 (3H, m), 3.25 (2H, t), 2.85-2.61 (3H, m), 2.28-2.07 (2H, m), 1.39 (3H, d), 1.01-0.83 (7H, m). [M+H]+ 448.2	As Example 223 using trans tert-butyl-(2-amino-ethyl)-cyclopropyl-carbamate
322	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.66-7.49 (2H, m), 7.38 (1H, d), 7.07-6.99 (1H, m), 6.98-6.89 (1H, m), 4.67 (1H, dd), 3.69-3.62 (2H, m), 3.49-3.42 (1H, m), 2.73-2.52 (2H, m), 2.26-2.01 (2H, m), 1.43 (6H, s), 1.38 (3H, d), 0.95-0.88 (3H, m).	As Example 88 using Example 270, then deprotection as Example 5/6 step 2 followed by separation of diastereomers by prep hplc.
323	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67-7.50 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.08 (1H, d), 6.95 (1H, dd), 4.68 (1H, dd), 3.67 (2H, s), 3.37 (1H, s), 2.71-2.57 (2H, m), 2.31-2.20 (1H, m), 2.11-1.99 (1H, m), 1.45	As Example 322

	(6H, d), 1.39 (3H, d), 0.92 (3H, t).	
324	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.80 (1H, s), 9.43 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.35 (2H, t), 7.16 (1H, s), 7.09 (1H, t), 6.83 (2H, d), 4.70 (1H, d), 3.38 (1H, s), 2.55 (1H, d), 2.46-2.33 (1H, m), 2.25 (1H, d), 2.06-1.94 (1H, m), 1.26 (3H, d), 0.77 (3H, t).[MH]+ = 381/383	As Example 79 using Example 261
325	[MH]+ = 381/383	As Example 324
326	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55-7.46 (1H, m), 7.40-7.23 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.40 (2H, s), 3.77-3.67 (1H, m), 2.78-2.61 (2H, m), 1.46 (3H, d).	As Example 88 using 2,4-difluoro-3-phenoxy-benzylamine hydrochloride (Example 110, Step 3) Separation of diastereomers by by prep hplc.
327	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.56-7.45 (1H, m), 7.40-7.23 (3H, m), 7.12 (1H, t), 6.97 (2H, d), 4.40 (2H, s), 3.77-3.67 (1H, m), 2.78-2.61 (2H, m), 1.46 (3H, d).	As Example 326
328	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.57-7.44 (2H, m), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.40 (2H, s), 3.77-3.65 (1H, m), 2.79-2.59 (2H, m), 1.46 (3H, d).	As Example 107 using (S)-3-amino-butyric acid ethyl ester hydrochloride in step1 and ammonium chloride in step 3
329	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52 (2H, d), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.44-4.37 (2H, m), 3.80-3.71 (1H, m), 3.57-3.45 (2H, m), 3.09 (2H, t), 2.74 (2H, d), 1.46 (3H, d).	As Example 107 using (S)-3-amino-butyric acid ethyl ester hydrochloride in step1
330	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8.39 (2H, s), 8.31 (2H, s), 8.19 (1H, d), 7.49-7.33 (4H, m), 7.10 (1H, t), 6.86 (2H, d), 5.15-5.03 (1H, m), 3.83 (2H, d), 1.95-1.82 (1H, m), 1.82-1.68 (1H, m), 0.90 (3H, t). [M+H]+ 387	As Example 8 using Example 77
331	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9.99 (1H, s), 9.64 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.98 (3H, s), 7.84-7.74 (1H, m), 7.68 (1H, d), 7.39 (2H, t), 7.13 (1H, t), 6.93 (2H, d), 4.31 (1H, s), 3.81 (1H, d), 3.21-3.08 (2H, m), 2.80 (2H, s), 2.22 (1H, d), 2.07-1.96 (1H, m), 1.77-1.66 (2H, m), 1.40 (3H, d), 0.70 (3H, t). [M+H]+ 407	As Example 9 using (2-amino-propyl)-carbamic acid tert-butyl ester
332	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 10.07 (1H, s), 9.25 (1H, s), 7.77-7.67 (1H, m), 7.63 (1H, d), 7.38 (2H, t), 7.12 (1H, t), 6.95 (2H, d), 4.45 (1H, s), CH obscured by water at 4.3ppm, 2.95 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.35-2.21 (1H, m), 2.11-1.97 (1H, m), 1.41 (3H, d), 0.67 (3H, t). [M+H]+ 379	As Example 9 using dimethylamine
333	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.71-7.58 (2H, m), 7.51 (1H, dd), 7.09-6.98 (1H, m), 6.68 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 3.54-3.40 (1H, m), 2.72-2.60 (2H, m), 2.29-2.18 (1H, m), 2.18-2.06 (1H, m), 1.40 (3H, d), 0.93 (3H, t). [M+H]+ = 398/400	Prepared in a manner analogous to example 266 starting from 2,4-difluoro-1-nitrobenzene
334	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.66-7.52 (2H, m), 7.48-7.37 (1H, m), 7.05 (1H, dd), 6.87 (1H, ddd), 4.67 (1H, dd), 3.53-3.40 (1H, m), 2.71-2.58 (2H, m), 2.28-2.06 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.92 (3H, t). [M+H]+ = 398/400	Example 333
335	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58-7.46 (2H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 3.79-3.59 (1H, m), 3.30-3.20 (1H, m), 2.68-2.54 (2H, m), 1.74 (3H, d), 1.38 (3H, d).	As synthesis of key intermediate 1 using 6-chloro-2-fluoro-3-methyl phenol and MeLi in step 5 followed by Example 131, step 1 and Example 28, using ammonium

		chloride.
336	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.58-7.46 (2H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 3.79-3.59 (1H, m), 3.30-3.20 (1H, m), 2.68-2.54 (2H, m), 1.74 (3H, d), 1.38 (3H, d).	Example 335
337	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.59 (3H, s), 7.69-7.58 (2H, m), 7.43-7.32 (2H, m), 7.17-7.07 (1H, m), 6.91 (2H, d), 4.58 (1H, dd), 3.43-3.35 (1H, m), 3.15 (4H, s), 2.33-2.20 (1H, m), 2.14-2.01 (1H, m). [M+H]+ 310.	Example 337
338	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.60 (2H, s), 7.68-7.57 (2H, m), 7.43-7.32 (2H, m), 7.17-7.07 (1H, m), 6.92 (2H, d), 4.79 (1H, s), 4.62 (1H, t), 3.53-3.37 (1H, m), 3.31 (1H, s), 2.23-2.11 (1H, m), 2.07-1.94 (1H, m). [M+H]+ = 296/298.	Example 338
339	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.62-7.47 (2H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 3.57-3.41 (4H, m), 3.07 (2H, t), 2.67 (2H, s), 1.77 (3H, d), 1.45-1.25 (4H, m).	As synthesis of key intermediate 1 using 6-chloro-2-fluoro-3-methyl phenol and MeLi in step 5 followed by Example 131, step 1 and Example 223
340	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.61-7.51 (2H, m), 7.35 (2H, t), 7.11 (1H, t), 6.91 (2H, d), 3.79-3.67 (1H, m), 3.58-3.43 (3H, m), 3.09 (2H, t), 2.75-2.64 (2H, m), 1.77 (3H, d), 1.40 (3H, d).	As Example 339
341	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52 (1H, dd), 7.49-7.40 (1H, m), 7.40-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.76 (1H, q), 1.69 (3H, d).	As synthesis of key intermediate 1 using 6-chloro-2-fluoro-3-methyl phenol and MeLi in step 5
342	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.52 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 7.38-7.29 (2H, m), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.75 (1H, q), 1.68 (3H, d).	As Example 341
343	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.57 (3H, s), 7.68-7.60 (2H, m), 7.43-7.32 (2H, m), 7.17-7.07 (1H, m), 6.92 (2H, d), 4.79 (1H, s), 4.63 (1H, s), 3.53-3.43 (1H, m), 3.32 (1H, m), 2.22-2.10 (1H, m), 2.07-1.94 (1H, m).	Prepared as for Example 338 4 using (S)-3-(4-chloro-2-fluoro-3-phenoxy-phenyl)-3-((R)-2-methyl-propane-2-sulfinylamino)-propionic acid.
344	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.71 (3H, s), 7.70-7.56 (2H, m), 7.38 (2H, t), 7.12 (1H, t), 6.92 (2H, d), 4.29 (1H, d), 3.93 (1H, d), 3.79 (1H, d), 3.28-3.14 (2H, m), 2.14 (1H, s), 1.83 (1H, d), 1.43-1.27 (1H, m), 1.17 (2H, s).	As for Example 61 using tetrahydropyran-4-carboxaldehyde and (S)-2-methyl-2-propane sulfonamide in step 2 and tert-butyl-(2-chloro-6-fluoro-phenoxy)-dimethyl-silane in step 3.
345	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.63 (3H, s), 8.09 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.67-7.58 (1H, m), 7.12 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 4.31 (1H, d), 3.94 (1H, d), 3.80 (1H, d), 3.28-3.16 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.17-2.06 (1H, m), 1.81 (1H, d), 1.42-1.31 (1H, m), 1.18 (2H, s).	As for Example 344, using 2-nitro-5-fluorotoluene, K_2CO_3, DMSO in step 5/1.
346	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53 (1H, dd), 7.45-7.29 (3H, m), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.49 (1H, d), 2.04-1.90 (1H, m), 1.74-1.47 (2H, m), 1.47-1.30 (1H, m), 1.28-1.11 (1H, m), 1.02 (3H, t), 0.85 (3H, t). [M+H]+ 322.0	As Key Intermediate 1 using 6-chloro-2-fluoro-3-methylphenol in step 1 and 3-pentylmagnesium bromide in step 5. Separation of diastereomers at step 5 by column chromatography.

347	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.53 (1H, dd), 7.44-7.29 (3H, m), 7.11 (1H, t), 6.89 (2H, d), 4.49 (1H, d), 2.04-1.91 (1H, m), 1.73-1.47 (2H, m), 1.46-1.30 (1H, m), 1.28-1.11 (1H, m), 1.02 (3H, t), 0.85 (3H, t). [M+H]+ 322.0	As Example 346
348	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.45 (2H, br d), 7.77 (2H, s), 7.70 (1H, d), 7.36 (2H, t), 7.33-7.24 (1H, m), 7.12 (1H, t), 6.92 (2H, d), 4.54 (1H, s), 3.93 (1H, d), 3.80 (1H, d), 3.30-3.16 (2H, m), 2.46-2.27 (3H, m), 1.97 (1H, d), 1.43-1.07 (6H, m).	As Example 79 using Example 344.
349	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.12-9.06 (1H, m), 7.69 (3H, d), 7.37 (2H, t), 7.30-7.22 (1H, m), 7.12 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.56-4.48 (1H, m), 3.93 (1H, d), 3.81 (1H, d), 3.28 (6H, d), 2.70-2.60 (1H, m), 2.32 (1H, d), 1.94 (1H, d), 1.42-1.32 (1H, m), 1.17 (4H, s).	As Example 348
350	^{1}H NMR (400 MHz, Me-d_3-OD): 7.57 (1H, dd), 7.52 (1H, dd), 7.40-7.28 (2H, m), 7.16-7.05 (1H, m), 6.90 (2H, d), 4.91 (1H, dd), 3.78-3.68 (1H, m), 3.68-3.57 (1H, m), 3.56-3.42 (1H, m), 2.68 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 2.48-2.35 (1H, m), 2.27-2.14 (1H, m), 1.37 (3H, d).	As Example 79 from Example 338. Separation of diastereomers by preparative hplc
351	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.69-7.55 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.79 (1H, dd), 3.89 (2H, t), 3.56-3.41 (3H, m), 3.41-3.19 (2H, m), 3.07 (2H, t), 2.79-2.60 (2H, m), 2.27-2.14 (1H, m), 2.14-1.98 (1H, m), 1.73-1.59 (1H, m), 1.55-1.43 (1H, m), 1.42-1.29 (6H, m). [M+H]+ 478.2	As Example 277 using Example 276B in step 1
352	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.67-7.56 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 7.12 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.88-4.79 (1H, m), 3.89 (2H, t), 3.66 (1H, dd), 3.58-3.42 (2H, m), 3.42-3.22 (2H, m), 3.09 (2H, t), 2.77-2.62 (2H, m), 2.12 (2H, t), 1.74-1.60 (1H, m), 1.57-1.44 (1H, m), 1.41-1.29 (6H, m). [M+H]+ 478.2	As Example 277 using Example 276B in step 1
353	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.42-7.25 (4H, m), 7.08 (1H, t), 6.85 (2H, d), 5.09 (1H, t), 3.26 (1H, dd), 3.01 (1H, dd), 2.46 (1H, s), 2.15-2.03 (1H, m), 1.94-1.78 (2H, m), 1.10-0.93 (9H, m).	As Example 79 using Example 343. Separation of diastereomers by by prep hplc.
354	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 7.53-7.43 (2H, m), 7.43-7.31 (3H, m), 7.15-7.05 (1H, m), 6.92-6.80 (3H, m), 4.47 (1H, t), 2.47-2.35 (2H, m), 1.10 (2H, s). [M+H]+309	Made using methods described herein
355	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.06 (1H, d), 7.86-7.73 (2H, m), 7.60 (1H, dd), 7.50 (1H, t), 4.53 (1H, dd), 2.25 (3H, s), 2.17-2.02 (3H, m), 0.98 (3H, t).	As Example 112 using 5-chloro-2-nitropyridine in step 1, then as Example 106
356	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 8.74 (3H, s), 7.69-7.57 (2H, m), 7.37 (2H, t), 7.12 (1H, t), 6.92 (2H, d), 4.29 (1H, d), 3.93 (1H, d), 3.79 (1H, d), 3.29-3.14 (2H, m), 2.21-2.08 (1H, m), 1.84 (1H, d), 1.43-1.28 (1H, m), 1.23-1.13 (2H, m).	As for Example 344, but starting from (S)-2-methyl-propane-2-sulfinic acid amide
357	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.54 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 7.39-7.29 (2H, m), 7.16-7.06 (1H, m), 6.90 (2H, d), 4.80 (1H, dd), 4.74-4.64 (0.5H, m), 4.63-4.47 (1H, m), 4.46-4.36 (0.5H, m), 2.60-2.27 (2H, m). {M+H]+ 298.	Example 357
358	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.60-7.49 (2H, m), 7.34 (2H, dd), 7.10 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.94 (1H, dd), 3.77-3.68 (1H, m), 3.63-3.49 (1H, m), 3.49-3.38 (1H, m), 2.71-2.54 (2H, m), 2.42-2.20 (2H, m), 1.38 (3H, d).	As Example 79 using Example 343. Separation of diastereomers by by prep hplc.

359	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): 9.83-9.41 (2H, m), 7.78-7.69 (1H, m), 7.67 (1H, dd), 7.43-7.32 (2H, m), 7.17-7.07 (1H, m), 6.93 (2H, d), 4.53 (1H, dd), 3.42-3.33 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.11-3.00 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.46-2.35 (1H, m), 2.20-2.07 (1H, m).	Made using methods described herein
360	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 7.29-7.22 (4H, m), 6.82 (2H, m), 4.12 (1H, t), 1.75-1.62 (2H, m), 0.89 (3H, t).	Example 360
361	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 9.96 (2H, br s), 8.75 (3H, br s),7.69-7.61 (2H, m), 7.31 (2H, d), 7.01 (2H, d), 4.35 (1H, br s), 2.07-1.98 (1H, m), 1.90-1.80 (1H, m), 0.80 (3H, t). MS: 278 ($[M\text{-}NH_2]H^+$)	Example 361
362	^{1}H NMR >95%, 2.27 mmol, 74% yield). 1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.83 (3H, s), 8.29-8.23 (2H, m), 7.78-7.67 (2H, m), 7.22-7.16 (2H, m), 4.38 (1H, q), 2.01-1.81 (2H, m), 0.83 (3H, t).	Example 362
363	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 9.98 (1H, br s), 8.66 (3H, br s), 7.64-7.59 (2H, m), 7.53 (2H, m), 6.84 (2H, m), 4.37 (1H, br s), 2.06-1.96 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.90-1.77 (1H, m), 0.79 (3H, t). MS: 337 (MH^+)	Example 363
364	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.60 (3H, br s), 8.27 (1H, br s), 7.64-7.54 (2H, m), 7.39 (2H, m), 6.78 (2H, m), 4.38 (1H, br s), 2.89 (6H, s), 2.05-1.95 (1H, m), 1.90-1.77 (1H, m), 0.79 (3H, t). MS: 366 (MH^+)	Example364
365	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.63 (3H, s), 7.65-7.58 (2H, m), 6.87 (1H, d), 6.56-6.51 (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.42-4.37 (1H, m), 3.17 (1H, s), 2.05-1.82 (2H, m), 0.80 (3H, t). MS: 334.2 ($[M\text{-}NH_3]^+$), 351.2 (MH^+)	Example 365
366	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.71 (3H, s), 7.67-7.59 (2H, m), 6.95 (1H, d), 6.49-6.37 (2H, m), 4.43-4.30 (1H, s), 4.25 (2H, bs), 3.44-3.33 (4H, m), 2.07-1.77 (2H, m), 0.79 (3H, t). MS: 320.1 ($[M\text{-}NH_3]^+$), 337.1 (MH^+)	Example 366
367	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.57 (3H, br s), 7.64-7.55 (2H, m), 6.83 (1H, m), 6.38 (2H, m), 4.38 (1H, dd), 4.22-4.18 (4H, m), 2.05-1.95 (1H, m), 1.90-1.76 (1H, m), 0.78 (3H, t). MS: 337 (MH^+)	Example 367
368	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.73 (2H, d), 8.70 (3H, bs), 7.73 (2H, dd), 7.40 (2H, d), 4.39 (1H, q), 2.10-1.80 (2H, m), 0.81 (3H, t). MS: 281.0 (MH^+).	Example 368
369	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.71 (3H, br s), 8.06 (1H, dd), 7.93 (1H, ddd), 7.66-7.56 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.18 (1H, d), 4.42-4.34 (1H, m), 2.06-1.98 (1H, m), 1.90-1.76 (1H, m), 0.79 (3H, t). MS: 281 (MH^+)	Example 369
370	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.81 (3H, bs), 8.02 (1H, d), 7.93 (2H, bs), 7.80-7.70 (2H, m), 6.77 (1H, dd), 6.41 (1H, dd), 4.41 (1H, bs), 2.10-1.82 (2H, m), 0.81 (3H, t). MS: 279.0 ($[M\text{-}NH_3]^+$), 296.1 (MH^+).	Example 370
371	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 10.80 (1H, s), 8.70 (3H, bs), 8.25 (1H, d), 7.80-7.65 (2H, m), 7.62 (1H, d), 6.72 (1H, dd), 4.39 (1H, bq), 2.20-1.70 (2H, m), 2.10 (3H, s), 0.79 (3H, t). MS: 321.2 ($[M\text{-}NH_3]^+$), 338.3 (MH^+).	Example 371

372	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.70 (3H, br s), 7.80-7.76 (2H, m), 7.72 (1H, d), 7.64 (2H, m), 6.94 (2H, d), 6.66 (1H, d), 4.41 (1H, m), 2.08-1.98 (1H, m), 1.90-1.79 (1H, m), 0.80 (3H, t). MS: 345 ($[M-NH_2]H^+$)	Example 372
373	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.78 (3H, br s), 7.77-7.58 (4H, m), 7.31 (1H, t), 7.15-6.99 (2H, m), 4.38 (1H, br s), 2.08-1.95 (1H, m), 1.85-1.78 (1H, m), 0.78 (3H, t). MS: 341 (MH^+)	Example 373
374	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.63 (3H, br s), 8.33 (1H, br s), 7.69-7.61 (2H, m), 7.32 (1H, t), 7.15-7.09 (1H, m), 7.04-7.01 (1H, m), 4.39 (1H, dd), 2.72 (3H, d), 2.03-1.95 (1H, m), 1.89-1.79 (1H, m), 0.78 (3H, t). MS: 355 (MH^+)	Example 374
375	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.73 (3H, br s), 7.70-7.62 (2H, m), 7.32 (1H, t), 7.08-7.02 (1H, m), 6.97 (1H, dd), 4.38 (1H, br s), 3.61 (4H, br s), 3.51 (2 H, br m), 3.23 (2 H, br m), 2.07-1.94 (1H, m), 1.92-1.75 (1H, m), 0.79 (3H, t). MS: 411 (MH^+)	Example 375
376	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.72 (3H, br s), 7.69-7.62 (2H, m), 7.31 (1H, t), 7.07-7.01 (1H, m), 6.90 (1H, dd), 4.38 (1H, dd), 2.95 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.07-1.98 (1H, m), 1.90-1.78 (1H, m), 0.78 (3H, t). MS: 369 (MH^+)	Example 376
377	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.82 (1H, d), 8.78 (1H, s), 8.60 (3H, bs), 7.65 (2H, dd), 7.46 (1H, d), 4.40 (1H, q), 2.05-1.75 (2H, m), 0.80 (3H, t). MS: 264.9 ($[M-NH_3]^+$).	Example 377
378	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.64 (3H, bs), 8.07 (1H, s), 7.60 (2H, dd), 7.40-7.10 (2H, bs), 4.40 (1H, q), 2.10-1.40 (2H, m), 0.81 (3H, t). MS: 280.0 ($[M-NH_3]^+$), 297.0 (MH^+).	Example 378
379	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 9.08 (1H, s), 8.86 (3H, bs), 7.88 (1H, dd), 7.80-7.60 (3H, m), 4.38 (1H, q), 2.15-1.70 (2H, m), 0.79 (3H, t). MS: 264.9 ($[M-NH_3]^+$), 282.0 (MH^+).	Example 379
380	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.85 (3H, s), 8.80 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.21-8.15 (1H, m), 7.77-7.61 (2H, m), 4.39-4.38 (1H, m), 2.10-1.74 (2H, m), 0.79 (3H, t). MS: 265.0 ($[M-NH_3]^+$)	Example 380
381	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.62 (3H, bs), 8.00 (1H, d), 7.57 (2H, dd), 7.36 (1H, d), 4.37 (1H, q), 2.10-1.70 (2H, m), 0.78 (3H, t). MS: 280.1 ($[M-NH_3]^+$), 297.1 (MH^+).	Example 381
382	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.79 (3H, s), 8.67 (2H, d), 7.72-7.59 (2H, m), 7.37 (1H, t), 4.38 (1H, q), 2.09-1.78 (2H, m), 0.80 (3H, t). MS: 264.8 ($[M-NH_3]^+$), 281.8 (MH^+)	Example 382
383	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.79 (3H, bs), 8.11 (2H, dd), 7.70-7.50 (2H, m), 5.82 (2H, bs + H_2O), 4.36 (1H, q), 2.10-1.70 (2H, m), 0.78 (3H, t). MS: 280.0 ($[M-NH_3]^+$), 297.0 (MH^+).	Example 383

384	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.81 (3H, bs), 8.02 (1H, d), 7.83-7.63 (3H, m), 7.46-7.35 (2H, m), 4.44 (1H, q), 2.12-1.76 (2H, m), 0.81 (3H, t). MS: 319.7 ($[M-NH_3]^+$), 336.7 (MH^+)	Example 384
385	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.89 (3H, bs), 8.07 (1H, d), 7.86-7.69 (2H, m), 7.61 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 4.43 (1H, bs), 2.09-1.82 (2H, m), 0.80 (3H, t). MS: 335.0 ($[M-NH_3]^+$), 352.0 (MH^+)	Example 385
386	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 9.24 (1H, s), 8.91 (3H, s), 8.62 (1H, dd), 7.90-7.72 (2H, m), 4.46-4.23 (1H, m), 2.12-1.83 (2H, m), 0.81 (3H, t). MS: 321.1 ($[M-NH_3]^+$), 338.2 (MH^+).	Example 386
387	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.63 (3H, bs), 7.73-7.67 (2H, m), 4.43 (1H, q), 2.62 (3H, s), 2.02-1.76 (2H, m), 0.78 (3H, t). MS: 285.0 ($[M-NH_3]^+$), 302.0 (MH^+)	Example 387
388	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 9.00 (3H, bs), 7.73-7.64 (1H, m), 7.36-7.28 (1H, m), 4.54 (1H, bs), 2.51 (3H, s) 2.26-1.91 (2H, m), 0.89 (3H, t). MS: 269.1 ($[M-NH_3]^+$), 286.1 (MH^+)	Example 388
389	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.69 (3H, bs), 7.74 (1H, d), 7.64 (2H, dd), 7.51 (1H, m), 6.90 (1H, d), 4.40 (1H, q), 3.11 (6H, s), 2.10-1.50 (2H, m), 0.81 (3H, t).MS: 323.8 (MH^+).	Example 389
390	1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$.MeOD-d_4): 7.76-7.73 (2H, m), 7.25-7.16 (2H, m), 6.86 (2H, d), 4.04 (1H, t), 1.74-1.63 (2H, m), 0.84 (3H, t).MS: 323 (MH^+)	Example 390
391	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 9.00-8.45 (3H, bs), 8.91 (1H, s), 8.74 (1H, s), 7.68 (2H, m), 4.42 (1H, q), 2.10-1.75 (2H, m), 0.80 (3H, t). MS: 309.0 ($[M-NH_3]^+$), 326.0 (MH^+).	Example 391
392	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.90-8.70 (3H, bs), 8.85 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.20 (1H, bs), 7.83 (1H, bs), 7.77-7.60 (2H, m), 4.40 (1H, bq), 2.15-1.65 (2H, m), 0.79 (3H, t). MS: 308.0 ($[M-NH_3]^+$), 325.0 (MH^+).	Example 392
397	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.92 (3H, bs), 7.95-7.55 (4H, m), 7.05 (1H, d), 3.76 (1H, m), 1.42 (1H, m), 0.75-0.60 (2H, m), 0.58-0.43 (1H, m), 0.35-0.23 (1H, m). MS: 291.0 ($[M-NH_3]^+$), 308.0 (MH^+).	Example 397
398	1H NMR (270 MHz, DMSO-d_6): 8.81 (3H, bs), 8.41 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.97 (1H, bs), 7.85-7.65 (2H, m), 7.62 (1H, bs), 7.45 (1H, dd), 3.82 (1H, m), 1.50-1.33 (1H, m), 0.80-0.45 (3H, m), 0.36-0.25 (1H, m). MS: 319.0 ($[M-NH_3]^+$), 336.1 (MH^+).	Example 398
399	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.60-7.45 (2H, m), 7.30 (2H, d), 6.90 (2H, d), 4.63 (1H, dd), 3.67-3.52 (1H, obs sextet), 2.70-2.50 (2H, 2xdd), 2.30-1.92 (2H, m), 1.35 (3H, d), 0.89 (3H, t). 99.4% by LCMS, 399.1 (MH^+). 98.8% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 360 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (6 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 5% MeOH/EtOAc+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 27 mg (20.7%).
400	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.60-7.42 (2h, m), 7.33 (2H, d), 6.90 (2H, d), 4.61 (1H, dd), 3.40 (1H, obs sextet), 2.68-2.47 (2H, 2xdd), 2.21-1.95 (2H, m), 1.34 (3H,d), 0.88 (3H, t). 100% by LCMS, 399.1 (MH^+). 89.0% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 360 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (6 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 5% MeOH/EtOAc+0.1% NH_3.

		2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 12 mg (9.2%).
401	Completion check: LC Isolated purity: 96.9% by HPLC.	From Example 362 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (22g). Eluent: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. Gave 30 mg (4% yield).
402	Completion check: LC Isolated purity: 97.0% by HPLC.	From Example 362 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (22g). Eluent: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. Gave 40 mg (6% yield).
403	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.53-7.43 (2H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 7.03-697 (2H, m), 4.57 (1H, q), 3.54 (1H, obs sextet), 2.61-2.49 (2H, m), 2.24-1.87 (2H, m), 1.29 (3H, d), 0.82 (3H, t). 99.4% by LCMS, 380.1 (MH^+), 99.7% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 401 using General Method 4 Purification on silica (3g). Eluent: 10%MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/ EtOAc/Et_2O gave 20.2 mg (69% yield).
404	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.35-7.46 (2H, m), 7.33 (2H, d), 7.00 (2H, d), 4.57 (1H, q), 3.32 (1H, obs sextet), 2.56 (2H, d), 2.16-1.90 (2H, m), 1.28 (3H, d), 0.80 (3H, t). 98.0% by LCMS,380.1 (MH^+), 97.6% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 402 using General Method 4 Purification on silica (3g). Eluent: 10%MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/ Et_2O gave 14.2 mg (33% yield).
405	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.45 (2H, d), 7.38-7.26 (2H, m), 6.78 (2H, d), 4.03 (1H, dd), 2.82 (1H, m), 2.22 (2H, d), 2.09 (3H, s), 1.90-1.75 (1H, m), 1.74-1.55 (1H, m), 1.04 (3H, d), 0.81 (3H, t). 95.8% by LCMS, 422.3 (MH^+). 99.0% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 363 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (1 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 10% MeOH/EtOAc+1% NH_3 gave 11 mg (18.4%).
406	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.55 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 7.32-7.26 (2H, m), 6.84-6.78 (2H, d), 4.62 (1H, dd), 3.64-3.57 (1H, m), 3.00 (6H, s), 2.67-2.48 (2H, 2xdd), 2.24-2.16 (1H, m), 2.05-1.98 (1H, m), 1.33 (3H, d), 0.89 (3H, t). 94.5% by LCMS, 451.2 (MH^+). 99.8% d.e, 1H NMR >95%.	From Example 364 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (10 g 1:1 mix

		normal/TLC). Eluent: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 in MeOH 90:10:2. 2M HCl/EtO Ac/Et_2O gave 18 mg (15%).
407	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.54 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 7.33-7.27 (2H, m), 6.83-6.77 (2H, d), 4.62 (1H, dd), 3.44-3.37 (1H, m), 3.00 (6H, s), 2.64-2.53 (2H, 2xdd), 2.19-2.07 (2H, m), 1.35 (3H, d), 0.88 (3H, t). 95.0% by LCMS, 451.2 (MH^+). 99.2% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 364 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (10 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 in MeOH 90:10:2. 2M HCl/EtO Ac/Et_2O gave 27 mg (22%).
408	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.60-7.51 (2H, m), 7.34 (1H, d), 6.69 (1H, dd), 6.57 (1H, d), 4.65 (1H, q), 4.47-4.44 (2H, m), 3.73-3.52 (3H, m), 2.70-2.53 (2H, m), 2.32-1.94 (2H, m), 1.36 (3H, d), 0.89 (3H, t). MS: 422.2 (MH^+), 99.4% d.e., 94.3% by LCMS, 1H NMR >95%.	From Example 366 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (20 g 2:1 mix normal/TLC). Eluent: 5% MeOH/EtOAc + 0.1% NH_3. 2.1M HCl/EtOAc/Et_2O gave 22 mg (12% yield).
409	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.59-7.50 (2H, m), 7.28 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 6.54 (1H, d), 4.64 (1H, q), 4.45-4.41 (2H, m), 3.70-3.66 (2H, m) 3.42 (1H, obs sextet), 2.69-2.53 (2H, m), 2.24-1.94 (2H, m), 1.36 (3H, d), 0.88 (3H, t). MS: 422.2 (MH^+), 98.4% d.e., 99.2% by LCMS, 1H NMR >95%.	From Example 366 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (20 g 2:1 mix normal/TLC). Eluent: 5% MeOH/EtOAc + 0.1% NH_3. 2.1M HCl/EtOAc/Et_2O gave 24 mg (13% yield).
410	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.56-7.35 (2H, m), 6.75 (1H, m), 6.35 (2H, m), 4.57 (1H, m), 4.20 (4H, obs bs), 3.36 (1H, m), 2.63-2.42 (2H, m), 2.20-1.93 (2H, m), 1.32 (3H, d), 0.87 (3H, t). 99.0% by LCMS, 423.1 (MH^+). 96.1% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 367 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (2 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 10% MeOH/EtOAc+1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 12 mg (9.4%).
411	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.84 (2H, m), 7.69 (4H, m), 4.68 (1H, dd), 3.48 (1H, obs sextet), 2.71-2.55 (2H, 2xdd), 2.30-2.05 (2H, m), 1.39 (3H, d), 0.92 (3H, t). 95.5% by LCMS, 366.0 (MH^+). 68.2% d.e., 1H NMR >85%.	From Example 368 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (10 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 10%

		MeOH/EtOAc+0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 17 mg (19.6%).
412	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.02-8.00 (1H, m), 7.88 (1H, ddd), 7.54-7.42 (2H, m), 7.17-7.12 (2H, m), 4.63 (1H, dd), 3.69-3.60 (1H, m), 2.69-2.48 (2H, 2xdd), 2.24-2.17 (1H, m), 2.07-2.00 (1H, m), 1.29 (3H,d), 0.92 (3H, t). 98.4% by LCMS, 366.1 (MH^+). 99.9% d.e, 1H NMR >95%.	From Example 369 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (20 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 in MeOH 95:5:2. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 63 mg (24%).
413	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.02-7.95 (1H, m), 7.92-7.82 (1H, m), 7.54-7.43 (2H, m), 7.17-7.11 (2H, m), 4.65-4.59 (1H, m), 3.47-3.41 (1H, m), 2.64-2.59 (2H, m), 2.18-2.00 (2H, m), 1.22 (3H, d), 0.92 (3H, t). 96.2% by LCMS, 366.1 (MH^+). 98.3% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 369 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (20 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 in MeOH 95:5:2. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 58 mg (22%).
414	96.8% by LCMS, 381.2 (MH^+). 56% S-diastereomer, 44% R-diastereomer by chiral HPLC.	From Example 370 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (10 g 2:1 mix normal/TLC). Eluent: 5-10% MeOH/EtOAc+0.1% NH_3. Isolated 44 mg mixed diastereomers (14.6%).
415	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.18 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 7.50 (2H, m), 6.71 (1H, m), 4.32 (1H, dd), 3.16-3.05 (1H, m), 2.41 (2H, d), 2.10 (3H, s), 2.06-1.76 (2H, m), 1.19 (3H, d), 0.86 (3H, t). 88.5% by LCMS, 423.2 (MH^+). 56% S-diastereomer, 44% R-diastereomer by chiral HPLC. 1H NMR >85%.	From Example 371 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (6 g 2:1 mix normal/TLC). Eluent: 5-10% MeOH/EtOAc+0.1% NH_3. Isolated 26 mg mixed diastereomers (42.3%).
416	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.91 (1H, m), 7.81-7.76 (2H, m), 7.57 (1H, dd), 7.50 (1H, dd), 7.04-6.98 (2H, m), 6.82 (1H, d), 4.65 (1H, dd), 3.66-3.55 (1H, obs sextet), 2.69-2.51 (2H, 2xdd), 2.26-2.19 (1H, m), 2.07-1.98 (1H, m), 1.36 (3H, d), 0.91 (3H, t). 99.2% by LCMS, 431.2 (MH^+). 98.9% d.e.,1H NMR >95%.	From Example 372 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (20g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 in MeOH 90:8:2. 2M HCl/ EtOAc/Et_2O gave 33.7 mg (32%).
417	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.84 (1H, m), 7.79-7.74 (2H, m), 7.58 (1H, dd), 7.49 (1H, dd),	From Example 372 using General

	7.01-6.96 (2H, m), 6.76 (1H, d), 4.64 (1H, dd), 3.50-3.38 (1H, m), 2.66-2.51 (2H, 2xdd), 2.20-2.02 (2H, m), 1.36 (3H, d), 0.90 (3H, t). 97.4% by LCMS, 431.2 (MH^+). 96.9% d.e.,1H NMR >95%.	Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (20g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 in MeOH 90:8:2. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 25.9 mg (24%).
418	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.62-7.43 (2H, m), 7.30-7.15 (3H, m), 4.62 (1H, dd), 3.68-3.55 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.30-2.12 (1H, m), 2.10-1.95 (1H, m), 1.33 (3H, d), 0.90 (3H, t). 97.1% by LCMS, 426.2 (MH^+). 99.8% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 373 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (10 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 5-10% MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/DCM/Et_2O gave 15 mg (4.5%).
419	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.61-7.46 (2H, m), 7.28-7.18 (3H, m), 4.63 (1H, dd), 3.46-3.36 (1H, m), 2.58 (2H, m), 2.25-2.02 (2H, m), 1.35 (3H, d), 0.89 (3H, t). 98.8% by LCMS, 426.2 (MH^+). 88.0% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 373 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (10 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 5-10% MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/DCM/Et_2O gave 55 mg (16.4%).
420	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.60-7.49 (2H, m), 7.28-7.09 (3H, m), 4.65 (1H, dd), 3.68-3.52 (1H, obs sextet), 2.90 (3H, s), 2.69-2.51 (2H, 2xdd), 2.31-2.18 (1H, m), 2.12-1.98 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.90 (3H, t). 89.7% by LCMS, 440.2 (MH^+). 99.6% d.e.,1H NMR >95%.	From Example 374 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (50g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 5%MeOH/CH_2Cl_2+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 82 mg (19%).
421	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.59-7.48 (2H, m), 7.27-7.13 (3H, m), 4.62 (1H, dd), 3.44-3.35 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.68-2.52 (2H, m), 2.23-2.00 (2H, m), 1.35 (3H, d), 0.89 (3H, t). 97.9% by LCMS, 440.2 (MH^+). 74.7% d.e.,1H NMR >95%.	From Example 374 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (50g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 5%MeOH/CH_2Cl_2+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 51 mg (12%).
422	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.57 (1H, dd), 7.49 (1H, dd), 7.22 (1H, t), 7.09-7.03 (1H, m), 6.94 (1H, m), 4.63 (1H, dd), 3.72 (4H, br s), 3.67-3.58 (3H, m), 3.40-3.33 (2H, m), 2.70-2.46 (2H, 2xdd), 2.32-2.13 (1H, m), 2.12-1.90 (1H, m), 1.28 (3H, d), 0.90 (3H, t). 98.7% by LCMS, 496.3 (MH^+). 99.9% d.e.,	From Example 375 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (24g 1:1 mix

	1H NMR >95%.	normal/TLC). Eluent: 5%MeOH/CH_2Cl_2+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 96mg.
423	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.57-7.45 (2H, m), 7.22 (1H, t), 7.12-7.06 (1H, m), 6.95 (1H, m), 4.60 (1H, dd), 3.72 (4H, br s), 3.66-3.58 (2H, m), 3.50-3.20 (3H, m), 2.69-2.45 (2H, m), 2.25-2.02 (2H, m), 1.32 (3H, d), 0.90 (3H, t). 97.4% by LCMS, 496.3 (MH^+). 95.7% d.e.,1H NMR >95%.	From Example 375 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (24g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 5%MeOH/CH_2Cl_2+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 73mg.
424	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.59-7.47 (2H, m), 7.21 (1H, t), 7.09-7.03 (1H, m), 6.90 (1H, m), 4.64 (1H, dd), 3.66-3.57 (1H, observed sextet), 3.08 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2.68-2.51 (2H, 2xdd), 2.27-2.17 (1H, m), 2.06-1.96 (1H, m), 1.35 (3H, d), 0.89 (3H, t). 94.7% by LCMS, 454.3 (MH^+). 99.0 % d.e.,1H NMR >95%.	From Example 376 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (50g 2:1 mix normal/TLC). Eluent: EtOAc:MeOH:NH_3 95:5:0.1. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 48 mg (14%).
425	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.57-7.46 (2H, m), 7.21 (1H, t), 7.11-7.05 (1H, m), 6.92 (1H, m), 4.62 (1H, dd), 3.49-3.37 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.93 (3H, s), 2.67-2.50 (2H, 2xdd), 2.23-2.03 (2H, m), 1.36 (3H, d), 0.88 (3H, t). 99.8% by LCMS, 454.3. 99.0% d.e.,1H NMR >95%.	From Example 376 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (50g 2:1 mix normal/TLC). Eluent: EtOAc:MeOH:NH_3 95:5:0.1. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 52 mg (15%).
426	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.65 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.57-7.46 (2H, m), 4.62-4.51 (1H, m), 3.60-3.56 (1H, m), 2.67-2.47 (2H, m), 2.25-1.98 (2H, m), 1.32 (3H, d), 0.91 (3H, t). 95.1% by LCMS, 367.2 (MH^+), 99.8% d.e., 1H NMR >95%	From Example 380 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (3 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 8.5 mg (4% yield).
427	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.64 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.10-8.09 (1H, m), 7.55-7.45 (2H, m), 4.71-4.62 (1H, m), 3.08-3.03 (1H, m), 2.54-2.51 (2H, m), 2.16-1.98 (2H, m), 1.30 (3H, d), 0.89 (3H, t). 98.8% by LCMS, 367.2 (MH^+), 98.1% d.e., 1H NMR >95%	From Example 380 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (3 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 4.1 mg (2% yield).

428	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.00 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.58-7.43 (2H, m), 4.64 (1H, dd), 3.62 (1H, m), 2.70-2.50 (2H, m), 2.30-2.15 (1H, m), 2.11-1.94 (1H, m), 1.34 (3H, d), 0.90 (3H, t). 99.4% by LCMS, 382.2 (MH^+). 99.8% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 381 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (6 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 5% MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 7.3 mg (7.0%).
429	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.99 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.55-7.43 (2H, m), 4.63 (1H, dd), 3.40 (1H, m), 2.60 (2H, m), 2.26-1.96 (2H, m), 1.34 (3H, d), 0.89 (3H, t). 94.9% by LCMS, 382.2 (MH^+). 1H NMR >90%.	From Example 381 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (6 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 5% MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 0.7 mg (0.7%).
430	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.55 (2H, d), 7.55-7.39 (2H, m), 7.22 (1H, t), 4.57 (1H, dd), 3.59-3.49 (1H, observed sextet), 2.55-2.43 (2H, 2xdd), 2.18-2.10 (1H, m), 1.98-1.92 (1H, m), 1.26 (3H, d), 0.82 (3H, t). 98.1% by LCMS, 367.2 (MH^+). 98.2% d.e.,1H NMR >95%.	From Example 382 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (30g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 10%MeOH/EtOAc+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 82mg (32%).
431	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.58-8.53 (2H, m), 7.48-7.40 (2H, m), 7.22 (1H, t), 4.57 (1H, dd), 3.36-3.27 (1H, m), 2.67-2.50 (2H, m), 2.13-1.89 (2H, m), 1.26 (3H, d), 0.81 (3H, t). 96.8% by LCMS, 367.3 (MH^+). 87.5% d.e.,1H NMR >95%.	From Example 382 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (30g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 10%MeOH/EtOAc+0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 37mg (15%).
432	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.95 (2H, s), 7.46-7.31 (2H, m), 4.55 (1H, q), 3.55 (1H, obs sextet), 2.62-2.39 (2H, m), 2.16-1.92 (2H, m), 1.26 (3H, d), 0.83 (3H, t). 94.7% by LCMS, 382.1 (MH^+), 98.4% d.e., 1H NMR >95%	From Example 383 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (11 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 5.5 mg (3% yield).
433	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.27 (2H, s), 7.48-7.39 (2H, m), 4.56 (1H, q), 3.38-3.29 (1H, m), 2.52 (2H, d), 2.10-1.90 (2H, m), 1.27 (3H, d), 0.81 (3H, t). 95.0% by LCMS, 382.1 (MH^+), 98.9% d.e., 1H NMR >95%	From Example 383 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (11 g 1:1 mix

		normal/TLC). Eluent: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 11.8 mg (6% yield).
434	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.78 (1H, d), 7.57-7.48 (3H, m), 7.38-7.25 (2H, m), 4.61 (1H, dd), 3.59 (1H, obs sextet), 2.64-2.43 (2H, 2 x dd), 2.20-1.91 (2H, m), 1.29 (3H, d), 0.87 (3H, t). 99.0% by LCMS, 422.1 (MH^+), 99.9% d.e., 1H NMR>95%	From Example 384 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (10 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 5% MeOH/EtOAc + 0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 14.5 mg (6% yield).
435	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.77 (1H, d), 7.56-7.49 (3H, m), 7.38-7.24 (2H, m), 4.61 (1H, dd), 3.39 (1H, obs sextet), 2.61-2.46 (2H, m), 2.15-2.01 (2H, m), 1.29 (3H, d), 0.85 (3H, t). 99.8% by LCMS, 422.1 (MH^+), 99.2% d.e., 1H NMR >95%	From Example 384 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (10 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 5% MeOH/EtOAc + 0.1% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 30.5 mg (14% yield).
436	LCMS: 437.2 (MH^+), 27% purity	From Example 385 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (5 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3 then purification on silica (6 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 5% MeOH/EtOAc + 0.1% NH_3. Gave 50 mg crude material.
437	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 9.19 (1H, br s), 8.68 (1H, d), 8.62 (1H, d), 7.74-7.65 (2H, m), 4.73 (1H, dd), 3.68-3.60 (1H, observed sextet), 2.69-2.56 (2H, 2xdd), 2.30-2.23 (1H, m), 2.13-2.00 (1H, m), 1.37 (3H, d), 0.92 (3H, t). 96.1% by LCMS, 423.2. 99.3% d.e.,1H NMR >95%.	From Example 386 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (20 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 in MeOH 90:10:2. 2M HCl/EtO Ac/Et_2O gave 59 mg (37%).
438	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 9.20 (1H, br s), 8.67 (1H, d), 8.62 (1H, d), 7.73-7.64 (2H, m), 4.72 (1H, dd), 3.49-3.39 (1H, observed sextet), 2.69-2.62 (2H, m), 2.25-2.10 (2H, m), 1.35 (3H, d), 0.92	From Example 386 using General Methods 1, 2 and 3.

	(3H, t). 97.7% by LCMS, 423.2 (MH^+). 95.7% d.e.,1H NMR >95%.	Purification on silica (20 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: EtOAc/MeOH/2% aq NH_3 in MeOH 90:10:2. 2M HCl/ EtOAc/Et_2O gave 26 mg(16%).
439	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.56-7.49 (2H, m), 4.60 (2H, q), 3.56 (1H, obs sextet), 2.64-2.42 (5H, m), 2.22-1.91 (2H, m), 1.28 (3H, d), 0.83 (3H, t). 98.9% by LCMS, 387.1 (MH^+), 99.9% d.e., 1H NMR >95	From Example 387 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (10 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 22 mg (13% yield).
440	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.55-7.47 (2H, m), 4.59 (1H, q), 3.32 (1H, obs sextet), 2.59 (3H, s), 2.53-2.50 (2H, m), 2.14-1.93 (2H, m), 1.28 (3H, d), 0.81 (3H, t). 99.4% by LCMS, 387.1 (MH^+), 96.1% d.e., 1H NMR >95%	From Example 387 using General Methods 1, 2 and 3.. Purification on silica (10 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 10% MeOH/EtOAc + 0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 18 mg (10% yield).
441	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.89 (1H, dd), 7.70-7.50 (3H, m), 7.28 (1H, d), 4.66 (1H, dd), 3.65-3.55 (1H, m), 3.27 (6H, s), 2.63 (2H, s), 2.30-1.95 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.89 (3H, t). 99.6% by LCMS, 409.2 (MH^+). 99.2% d.e., 1H NMR >95%	From Example 389 using General Methods 1, 2 and 3.. Purification on silica (21 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 10% MeOH/EtOAc+0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 39 mg (12.7%).
442	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.88 (1H, dd), 7.62-7.52 (3H, m), 7.26 (1H, d), 4.64 (1H, dd), 3.47-3.36 (1H, m), 3.26 (6H, s), 2.61 (2H, m), 2.27-2.00 (2H, m), 1.37 (3H, d), 0.89 (3H, t). 99.6% by LCMS, 409.2 (MH^+). 97.2% d.e., 1H NMR >95%	From Example 389 using General Methods 1, 2 and 3.. Purification on silica (21 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 10% MeOH/EtOAc+0.2% NH_3. 2M HCl/EtOAc/Et_2O gave 16 mg (5.2%).
443	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.89 (2H, d), 7.64-7.45 (2H, m), 6.96 (2H, d), 4.65 (1H, m), 3.56 (1H, m), 2.70-2.47 (2H, m), 2.30-2.14 (1H, m), 2.11-1.94 (1H, m), 1.34 (3H, d), 0.91 (3H, t).94.9% by LCMS, 408.3 (MH^+). 99.7% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 390 using General Methods 1, 2 and 3.. Purification on silica (20 g 2:1 mix normal/TLC). Eluent: 5-10% MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/DCM/Et_2O gave 5.0 mg (4.1%).
444	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.88 (2H, d), 7.62-7.46 (2H, m), 6.97 (2H, d), 4.63 (1H, dd), 3.42 (1H, m), 2.68-2.48 (2H, m), 2.26-2.00 (2H, m), 1.50 (3H, d), 0.90 (3H, t). 98.8% by LCMS, 408.3 (MH^+). 95.8% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 390 using General Methods 1, 2 and 3.. Purification on silica (20 g 2:1 mix normal/TLC). Eluent: 5-10%

		MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/DCM/Et_2O gave 12.1 mg (10.0%).
445	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 9.17 (1H, d), 9.00 (1H, dd), 8.68 (1H, ddd), 7.98 (1H, dd), 7.90 (1H, t), 7.63 (1H, d), 4.10 (1H, d), 3.86-3.76 (1H, observed sextet), 2.71-2.53 (2H, 2xdd), 1.59-1.53 (1H, m), 1.38 (3H, d), 1.07-0.91 (1H, m), 0.89-0.63 (2H, m), 0.49-0.31 (1H, m). 99.6% by LCMS, 390.2 (MH^+). 99.1% d.e.,1H NMR >95%.	From Example 393 using General Methods 1, 2 and 3.. Purification on silica (25 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: EtOAc/ MeOH/2% aq NH_3 in MeOH 90:8:2 2M HCl/EtOAc/ Et_2O gave 59 mg (18%).
453	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.88 (1H, dd), 7.65-7.55 (3H, m), 7.06 (1H, d), 4.08 (1H, d), 3.76 (1H, m), 2.72-2.53 (2H, m), 1.60-1.45 (1H, m), 1.38 (3H, d), 1.04-0.90 (1H, m), 0.84-0.62 (2H, m), 0.42-0.32 (1H, m).85.8% by LCMS, 97.1% d.e., 1H NMR >95%.	From KI-28 using General Method 3. Purification on silica (40g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 5%MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/DCM/Et_2O gave 19mg.
454	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 7.89 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7.62-7.52 (2H, m), 7.06 (1H, d), 3.95 (1H, d), 3.54-3.40 (1H, m), 2.63 (2H, d), 1.69-1.54 (1H, m), 1.35 (3H, d), 1.01-0.88 (1H, m), 0.80-0.64 (2H, m), 0.49-0.36 (1H, m). 100% by LCMS, 393.2 (MH^+). 94.8% d.e., 1H NMR >95%.	From KI-28 using General Method 3. Purification on silica (40 g 1:1 mix normal/TLC). Eluent: 5% MeOH/DCM+0.1% NH_3. 2M HCl/DCM/Et_2O gave 24 mg (8.7%).
455	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4): 8.40 (1H, d), 8.10 (1H, d), 7.62 (2H, m), 7.41 (1H, dd), 4.08 (1H, d), 3.83-3.70 (1H, m), 2.71-2.46 (2H, m), 1.60-1.46 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.02-0.90 (1H, m), 0.84-0.65 (2H, m), 0.46-0.34 (1H, m). 99.8% by LCMS, 421.2 (MH^+). 98.7% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 398 via intermediates KI-29 and KI-30 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (40 g 2:1 mix normal/TLC). Eluent: 5-7% MeOH/ DCM +0.1% NH_3. 2M HCl/DCM /Et_2O gave 38 mg (10.5%).
456	1H NMR (270 MHz, MeOD-d_4):8.42 (1H, d), 8.10 (1H, d), 7.64-7.56 (2H, m), 7.42 (1H, dd), 4.00 (1H, d), 3.57-3.44 (1H, m), 2.63 (2H, m), 1.68-1.55 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.01-0.90 (1H, m), 0.80-0.66 (2H, m), 0.52-0.36 (1H, m).100% by LCMS, 421.2 (MH^+). 90.1% d.e., 1H NMR >95%.	From Example 398 via intermediates KI-29 and KI-30 using General Methods 1, 2 and 3. Purification on silica (40 g 2:1 mix normal/TLC). Eluent: 5-7% MeOH/ DCM +0.1% NH_3. 2M HCl/DCM/ Et_2O gave 20 mg (5.5%).
457	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.64-7.52 (2H, m), 7.41-7.29 (2H, m), 7.17-7.06 (1H, m), 6.89 (2H, d), 4.64 (1H, d), 3.50 (2H, t), 3.47-3.39 (1H, m), 3.08 (2H, t), 2.80 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 2.19-2.06 (1H, m), 1.72-1.57 (2H, m), 1.57-1.42 (1H, m), 1.36 (3H, d), 1.24-1.10 (1H, m), 1.04 (3H, t), 0.88 (3H, t). m/z: 450.2 (Molecular ion)	As Example 277 using Example 346 in step1. Separation of diastereomers by preparative hplc.
458	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8.07 (1H, d), 7.99-7.82 (1H, m), 7.68-7.49 (3H, m), 4.66 (1H, dd),	Prepared analogously to Example 277

	3.49-3.42 (1H, m), 2.73-2.49 (2H, m), 2.27-2.05 (5H, m), 1.46-1.37 (3H, m), 0.92 (3H, t). m/z: 423 (Molecular ion)	using benzyamine from Example 355 in step 1
459	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.55 (2H, d), 7.40-7.29 (2H, m), 7.10 (1H, t), 6.90 (2H, d), 4.00 (1H, d), 3.56-3.43 (1H, m), 2.64 (2H, d), 1.60 (1H, s), 1.35 (3H, d), 1.02-0.89 (1H, m), 0.81-0.67 (2H, m), 0.50-0.38 (1H, m). m/z: 376 (Molecular ion)	Prepared analogously to Example 88 using benzyamine from Example 463
460	1H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 7.92 (1H, dd), 7.61 (1H, d), 7.60-7.54 (2H, m), 7.12 (1H, d), 4.66 (1H, dd), 2.67 (1H, d), 2.63 (1H, d), 2.25-2.07 (2H, m), 1.50 (3H, s), 1.39 (3H, s), 0.91 (3H, t). m/z: 395 (Molecular ion)	Example 460
461	m/z: 296 / 298 (Molecular ion)	As for 112 using 4-nitro-2-chloropyridine
462	m/z: 310 (Molecular ion)	As for Example 132, step 1 using Key Intermediate 3a and 6-(tert-butoxycarbonylmethyl-amino)-pyridine-3-boronic acid followed by Key Intermediate 1, Step 6
463	m/z: 274 (Fragment: $[M+H-NH3]^+$)	As for example 88 to step 6 but using a solution of cyclopropylmagnesium bromide in step 5.
464	m/z: 376 (Molecular ion)	As for example 88 but using a solution of cyclopropylmagnesium bromide in step 5.
465	m/z: 261 (Fragment: $[M+H-NH3]^+$)	As for example 88 to step 6 but using a solution of vinylmagnesium bromide in step 5.
466		Made using methods described herein
467		Made using methods described herein
468		Made using methods described herein
469		Made using methods described herein
470		Made using methods described herein
471		Made using methods described herein
472		Made using methods described herein

BIOLOGICAL ACTIVITY

EXAMPLE A

HCV NS3 Protease Assay

NS3 Protease Assay

The HCV NS3 protease functions have been extensively studied and are considered as potential targets for antiviral therapy: see for example the many references listed in the introductory section of this application. Therefore, the activity of the compounds of the invention as anti-HCV agents was assessed using a full length HCV NS3 protease.

The protease activity of the full length NS3/4a was measured using a FRET-based assay utilizing a peptide substrate derived from the NS4A/B cleavage site (Anaspec) and labelled at one end with a quencher (QXL520) and at the other with a fluorophore (5-FAMsp). NS3/4a (produced in-house by literature methods) was incubated with test compounds and peptide substrate in 50 mM Tris pH8, 20 mM DTT, 1% CHAPS, 10% glycerol and 5% DMSO. The reaction was followed by monitoring the change in fluorescence on a Molecular Devices Gemini plate reader for 30 minutes at room temperature. Initial rates were calculated from the progress curves using SoftMax Pro (Molecular Devices). IC_{50} values were then calculated from replicate curves using Prism GraphPad software.

The activities of compounds having IC_{50} values of 10μM or less and compounds exhibiting at least 40% inhibition at a concentration of 3 μM or lower are set out in the table below. In the table, "Ex" refers to the Example in which the compound is described.

Ex. No.	Activity IC_{50} (μM) or % inhibition	Ex. No.	Activity IC_{50} (μM) or % inhibition	Ex. No.	Activity IC_{50} (μM) or % inhibition
1	2.5	131A	1.2	229	1.7
2	2.2	132B	0.52	230	0.17
3	2.1	133	0.7	232	1.8
4	7	134B	0.084	233	0.11
5	2	135	9.7	234	57%@0.03 μM
8	0.33	136	1.1	235	0.43
9	40.5%@0.01 μM	137	0.45	236	50%@3 μM
10	1.8	138	0.63	237	0.087
11	2.2	139	1.3	238B	58%@0.03μM
12	1.2	140	1.3	239	41%@0.03μM
13	3.1	141	2.8	240	42%@0.01μM
14	1.7	143	0.54	241	47%@0.01 μM

16	4	144	0.4	242	3.9
19	9.8	145A	7.4	244	0.47
22	3.2	146	3.1	246	0.17
27	1	147	0.11	249	0.38
29	4.4	148	1.7	250	0.95
31	7.1	149	3	251	0.061
32	0.88	150	2	252	1.9
34	4	151	3.1	253	0.41
37	5.6	152	6.9	255	0.23
38	9.7	154	0.18	260	0.17
40	6.3	155	1.7	261	1.2
41	7.1	156	6.2	262	5.9
43	6.6	157	2.1	263	0.39
44	4.7	158	0.42	264	4.6
45	1.7	162	6.8	265	1.1
49	3.2	163	2.5	266C	0.087
52	1.8	164	0.27	267	0.48
53	5	166	2.1	270	1.6
54	1.4	167	6.1	271	0.26
56	1.1	168	3.7	272	0.88
58	1	169	4.8	273B	2.3
59B	2.1	170	2.3	275	0.41
62	7.2	171	7.7	277	0.11
64	0.43	172	3.7	278	3.9
65	2.1	173	3.5	280	5.3
66	0.75	174	6.2	281	10
67	3.4	176	1.7	282	0.73
69	6	178	2.2	283	0.75
70	0.73	179	0.61	284	1.4
71	0.95	180	3.7	285	2.4
72B	0.7	181	2.3	286	3
75	3.3	182	5.7	287	0.44
76	2.9	183	1.2	288	1.4
77	0.59	184	6.1	289	1.1
78	1.2	185	1.5	290	3.4
79	0.31	186	0.039	313	0.15
81	0.39	187	6.9	315	3.5
82	1.9	188	2.7	316	0.4
83	6.7	189	8.6	317	0.45
84	0.45	190	1.8	318	6.4
88	0.1	192	3.1	319	3.5
89	3.9	193	0.96	321	1.6

91	2.4	194	3.1	322	0.27
92	0.91	196	0.42	323	3.1
93	0.79	197	2.6	324	1.8
95B	0.41	198	1.6	326	3.9
96	6.7	199	3.8	328	1.4
97	0.84	201	0.2	329	57%@0.03μM
98	1.6	202	5.4	330	1.1
100	1.1	203	1.6	331	49.5%@0.03μM
101	1.3	204	0.72	333	0.061
107	0.22	207	0.21	336	1
108B	1.9	208	3.4	337	7.6
110	2.6	209	4.9	338	2
111	0.63	210	0.16	339	65%@0.01μM
112	0.16	211	0.072	340	0.08
113	0.68	212	0.82	342	2.7
114	1	213	0.13	343	6.3
115	1.8	215	0.61	344	1.5
116	0.13	216	0.97	345	1.8
118	1.7	218	8.2	346	5
119	0.32	219	0.22	347	2.7
121	0.21	220	4.6	348	10
122	1	221	0.43	350	2.6
123	1.6	222	0.37	351	6.4
124	0.11	223	0.081	352	0.32
125	0.23	224	65.5%@0.01 μM	356	6.4
127	0.11	225B	0.73	357	5.7
128	1.2	226	0.2	358	0.91
129	0.36	227	2.2		
130	1.3	228	1.6		

The compounds of Examples 6, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 28, 30, 33, 35, 36, 39, 42, 46, 48, 50, 51, 57, 59A, 60, 61, 73, 74A, 74B, 80, 85, 87B, 90, 94, 99, 102, 105B, 117, 120, 126, 131B, 142, 153, 159, 160, 161, 165, 175, 177, 191, 205, 206, 214, 217, 231, 236, 247, 248, 254, 257, 258, 259, 268, 269, 276A, 276B, 291, 292, 294, 299, 304, 307, 308, 314, 320, 325, 327, 332, 334, 335, 341, 353, 354, 355 and 359 all have IC_{50} values of 10-150 μM against the protease activity of the full length NS3/4a in the above assay or demonstrate at least 40% inhibition of protease activity of the full length NS3/4a at a concentration of 100 μM in the above assay.

The results demonstrate that compounds of the invention are good inhibitors of the protease activity of the full length NS3/4a of HCV and should therefore exhibit good antiviral activity.

EXAMPLE B

Replicon Assay

The activities of compounds of the invention against HCV in a cellular environment were analysed using a replicon assay as described below.

Thus, Huh-7 cells persistently infected with an HCV-RNA construct (Bartenschlager, R. Hepatitis C replicons: potential role for drug development. *Nature Rev. Drug Discov.* 1, 911-916 (2002)) comprising: 5' and 3' non-translated regions (NTR); the non-structural genes NS3 to NS5b; as well as the G418 drug resistance gene, neomycin, (for selection of cells carrying HCV replicon RNA) fused to the firefly Luciferase reporter gene (pFKI3889luc-ubi-neo/NS3-3'/ET), were used to determine the cell based antiviral activity of compounds using luciferase activity as an indirect readout of HCV RNA load. In this assay 4 x 10^{-3} huh-7 cells persistently infected with the HCV subgenomic replicon construct above were plated /well in a 96 well tissue culture plate. The cells were allowed to attach overnight in DMEM medium supplemented with 10% FBS 1% NEAA, and 250 µg/ml gentamicin. The following day the medium was replaced with 200 µl/well of fresh medium as described above lacking gentamicin. Semilog dilutions of compounds in medium were then added to triplicate wells (non-edge) of the cultured cells to give a 0.1% DMSO final concentration. Plates were then incubated at 37°C in an atmosphere of 5% CO2 and air for 72 h. Following the 72 h incubation, compound CC50 values were determined by adding 20 µl of Alamar Blue™ (Biosource International, Camarillo, CA, USA) to each well and incubating for 6 h at 37°C in an atmosphere of 5% CO_2 and air.The plate was then read at 535 nm (excitation) and 590 nm (emission) on a SpectraMax Gemini reader (Molecular Devices) to determine the number of viable cells by measuring the conversion of rezasurin (Alamar blue) to resorufin in response to mitochondrial activity. In order to determine the antiviral effect of these compounds EC_{50} values were determined by measuring the luciferase activity of the cells. Alamar blue solution was removed from the wells and replaced with 100 µl/well of medium along with 100 µl/well of Bright-Glo reagent and incubated at room temperature for 5 minutes before transfering 100 µl/well to a white bottom 96 well plate to read in a luminometer as described in the Bright-Glo Luciferase Assay System protocol (promega). The activities of compounds of the invention in the above assay, as defined by the EC_{50} values (EC_{50} luciferase readout), are set out in the table below.

Ex. No.	Activity EC_{50} (µM)	Ex. No.	Activity EC_{50} (µM)	Ex. No.	Activity EC_{50} (µM)	Ex. No.	Activity EC_{50} (µM)
1	15	2	2.4	3	22	4	13

5	0.13	6	0.14	8	10	9	10
11	0.8	12	10	13	2	14	2
16	0.58	17	2.8	18	1.6	19	10
21	>30	22	6.6	24	18	27	0.26
29	0.47	32	8	34	1.2	44	9.9
45	9.1	49	>30	50	23	52	9.4
53	26	56	11	57	29	58	27
59B	3	60	3	61	>30	62	>30
64	>25:18	65	28:12	66	>30:>30	67	>30:>30
70	33:27	71	>30:>30	72B	8.1:0.26	73	>30:>30
74A	>30:>30	75	9.6:4.8	76	15:6	77	13:12
78	11:9.6	79	>30:>10	80	>10:>10	81	13:11
82	17:0.79	83	26:17	84	>30:18	85	>30:18
87B	>10:3.9	88	>10:0.4	89	13:1.8	90	9.6:0.36
91	>10:>10	92	>30:>30	93	12:1.8	95B	19:0.16
96	6.3:0.24	97	>10:>10	98	>10:>10	100	>30:>18
101	18:0.23	107	>10:>10	110	4.6:2.3	112	>10:>10
114	>10:>10	115	>10:>10	116	27:0.19	118	4.9:4.4
119	3:3.4	123	>10:4.7	124	>10:0.28	125	28:0.38
127	>30:0.014	128	>10:>10	131A	>10:>10	134B	>10:0.4
137	5.4:7.8	143	9.9:6.2	145A	7.6:9.5	154	>10:17
155	>10:>10	163	0.75:0.94	164	3:2.3	165	>10:>10
178	19:8	186	>30:0.13	196	>10:0.27	201	>10:>10
207	>10:>10	210	none:0.2	211	>30:0.066	212	>10:>10
213	1.7:5.2	216	>10:>10	219	>10:0.32	221	>30:>30
222	>10:>10	223	>30:>30	224	4.5:0.0088	225B	0.82:0.68
226	3:2.9	230	>10:0.48	233	31:0.079	234	>3:7.3
235	2.4:0.6	236	6.2:1.7	237	>1:0.031	238B	3.8:0.03
239	6:0.97	240	3.7:8.9	241	24:0.98	242	3.4:0.89
243	>10:3.8	244	9.2:0.099	246	>10:>10	249	1.5:4.6
250	4.3:1	251	5:1.8	252	2.8:0.88	253	7.4:0.13
255	>10:0.012	260	2.7:0.043	263	4.5:1.6	264	0.7:0.6
265	0.95:0.47	266C	>1:0.023	267	>10:>10	271	2.1:0.34
272	6.3:5.3	273B	3:0.76	275	>10:>10	277	1.4:1
280	5.1:0.4	281	3.9:0.79	282	3.2:0.37	283	3.8:0.27
284	>10:>10	287	20:6.5	288	11:1.4	289	0.84:0.18
290	3.7:10	301	>30:26	302	>30:6.9	313	>10:>10
315	>10:>10	316	>10:>10	317	>10:2.7	319	6.7:8.6
322	>10:1.2	324	>10:>10	325	>10:>10	329	4.9:4
331	>10:>10	333	>30:0.057	400	>3:3	402	>10:>10

404	>3:0.023	405	>3:0.3	407	>3:0.11	409	>3:0.02
410	>3:0.31	413	>3:3	417	>3:0.91	419	>3:0.82
421	>3:0.4	423	>3:1.4	425	>3:0.35	429	>3:3
431	>3:>3	433	>3:1.6	435	>3:3	438	>3:>3
444	>3:0.82	446	>3:0.071	450	>3:0.009	454	>3:0.16
456	>3:>3	458	>30:3.5	459	>3:0.63	460	>3:0.13
464	>3:0.63	468	>3:>3	472	>3:>3	473	>3:0.13

EXAMPLE C

HCV Helicase Assay

The HCV NS3 NTPase/helicase functions have been extensively studied and are considered as potential targets for antiviral therapy: see for example the many references listed in the introductory section of this application. Therefore, the activity of the compounds of the invention as anti-HCV agents was assessed using an HCV helicase assay.

The helicase assay used is based on the method of Boguszewka-Chachulska, (Febs Letters 567 (2004) 253-258). The assay utilises a DNA substrate, labelled on the 5' end with Cy3 (Cy3-TAGTACCGCCACCCTCAGAACCTTTTTTTTTTTTT) annealed to a DNA oligo labelled on the 3' end with Black Hole Quencher (GGTTCTGAGGGTGGCGGTACTA-BHQ-2). When the labelled strands are separated, the fluorescence increases and the free quencher strand is prevented from re-annealing by binding to a complementary capture strand (TAGTACCGCCACCCTCAGAACC). Each well contains 50nM HCV NS3 enzyme, 0.25nM Fluorescence quench annealed DNA oligos, 3.125uM Capture strand, 2mM ATP in a buffer containing 30mM Tris, pH7.5, 10mM MnCl2, 0.1% Tween 20, 5% glycerol, 0.05% sodium azide. Fluorescence is continuously monitored at 580nm after excitation at 550nm.

Functional complex formation assays between the full length protease-helicase and RNA duplex substrates can also be performed by the method described by Ding et al. (Ding, S.C., et al. (2011) *J. Virol.* **85**(9), 4343-4353).

EXAMPLE D

Biological activities of combinations of compounds of the invention with other active agents

The replicon assay described in Example B above can be used to determmine the reduction in HCV RNA load arising from the use of combinations of compounds of the invention with other active agents. The methods used differed from those set out in Example B only with regard to the compound concentrations tested, where the tested compounds are combined

in an 8 x 8 matrix array using concentrations of 0, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, and 8.0 x the pre-determined EC_{50} of each respective compound tested. The EC_{50}s of the compounds of Examples 88 and 238B, Danoprevir and VX-222 were set as 300nM, 30 nM, 1.0 nM, and 3.0 nM respectively, in line with previous observations. Lower luminescence values, as a read-out for lower HCV replicon RNA levels were observed in a dose dependent fashion for all of the HCV inhibitors in combination with other compounds tested here (Figures 1a-d below). Synergy plots generated from this data using the Bliss Independence Model also demonstrated additivity or synergy for all compound combinations tested.

In order to directly determine HCV replicon RNA levels in HCV replicon bearing Huh-7 cells the cells were seeded at 100,000 cells/well, in 6 well tissue culture plates, and allowed to attach overnight before compound addition at a final DMSO concentration of 0.1%. At 72 hours post compound addition RNA was extracted from DMSO-only treated and compound-treated cells using a Qiagen RNeasy kit (Qiagen) according to the manufacturer's instructions. All samples were then normalized for total RNA concentration. Quantitative RT-PCR analysis was then carried out using the HCV NS5B gene specific primers: HCV5BF: CTCCATGGCCTTAGCGCATTT and HCV5BR: AAAAAACAGGATGGCCTATTGG in a one step reaction using the Quantitect SYBR Green RT-PCR kit (Qiagen) following the manufacturer's instructions. Briefly, sample RNA (2 ng) was combined with the NS5A primers listed above at a final concentration of 1μM and an equal volume of 2x Quantitect SYBR Green RT-PCR Master Mix. Reactions were transferred to a thin walled 96 well plate and the RT reaction was carried out using the MX3005p (Stratagene) instrument at 50°C for 30 minutes, followed by a denaturation step at 94°C for 15 min. The PCR amplification was conducted in 45 cycles, each of which was 94°C for 15 s followed by 59°C for 30 seconds, then 72°C for 2 minutes. Amplification of HPRT RNA for each sample was determined in separate reactions. The amount of input RNA from the untreated control sample was varied in order to generate a standard curve by which the relative levels of replicon RNA from each treated sample could be expressed as fold changes relative to the untreated control sample. HCV replicon GT1b levels reported as a $\log_{10}$ reduction from the untreated control. Values were calculated from the average of three independent experiments, where $\log_{10}$ HCV/GAPDH levels at day 3, 7, 10, and 14 post compound treatment were subtracted from $\log_{10}$ HCV/GAPDH RNA levels of the untreated control. Samples were treated at 10 x the EC_{50} of the stated compound used as indicated for the length of time indicated (Figure 2). The decline in HCV replicon RNA with the compound of Example 88 was comparable over time with Danoprevir and VX-222. The largest declines in HCV RNA replicon RNA were observed in samples treated with the compound of Example 88 in combination with either Danoprevir or VX-222.

The existence of compound resistant HCV replicon quasispecies was analysed using colony forming assays, where the emergence of compound resistant HCV replicon variants can allow production sufficient replicon encoded neomycin for cellular survival in medium containing 1 mg/ml Gentamicin (Life Technologies). 4,000 replicon bearing cells were plated/well on 12 well plates, or 20,000 replicon bearing cells/well in 10 cm dishes, and allowed to adhere overnight. Compounds were then added at the indicated concentrations either alone or in combination at 0.1% DMSO final concentration. The medium used also contained 1 mg/ml geneticin. Plates were then incubated at 37°C in an atmosphere of 5% CO2 and air for 24 days the medium/ compound solution with 1 mg/ml geneticin was replaced twice every 7 days, before staining surviving colonies with coomasie blue (Figure 3 a-d). The emergence of compound resistant colonies was more efficiently eliminated with compound combinations than with the use of any tested compound alone.

EXAMPLE E

PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

(i) Tablet Formulation

A tablet composition containing a compound of the formula (1) is prepared by mixing 50 mg of the compound with 197 mg of lactose (BP) as diluent, and 3 mg magnesium stearate as a lubricant and compressing to form a tablet in known manner.

(ii) Capsule Formulation

A capsule formulation is prepared by mixing 100 mg of a compound of the formula (I) with 100 mg lactose and filling the resulting mixture into standard opaque hard gelatin capsules.

(iii) Injectable Formulation I

A parenteral composition for administration by injection can be prepared by dissolving a compound of the formula (1) (e.g. in a salt form) in water containing 10% propylene glycol to give a concentration of active compound of 1.5 % by weight. The solution is then sterilised by filtration, filled into an ampoule and sealed.

(iv) Injectable Formulation II

A parenteral composition for injection is prepared by dissolving in water a compound of the formula (1) (e.g. in salt form) (2 mg/ml) and mannitol (50 mg/ml), sterile filtering the solution and filling into sealable 1 ml vials or ampoules.

v) Injectable formulation III

A formulation for i.v. delivery by injection or infusion can be prepared by dissolving the compound of formula (1) (e.g. in a salt form) in water at 20 mg/ml. The vial is then sealed and sterilised by autoclaving.

vi) Injectable formulation IV

A formulation for i.v. delivery by injection or infusion can be prepared by dissolving the compound of formula (1) (e.g. in a salt form) in water containing a buffer (e.g. 0.2 M acetate pH 4.6) at 20mg/ml. The vial is then sealed and sterilised by autoclaving.

(vii) Subcutaneous Injection Formulation

A composition for sub-cutaneous administration is prepared by mixing a compound of the formula (1) with pharmaceutical grade corn oil to give a concentration of 5 mg/ml. The composition is sterilised and filled into a suitable container.

viii) Lyophilised formulation

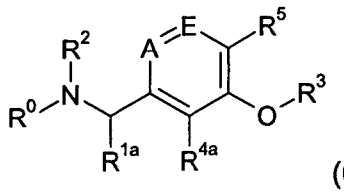
Aliquots of formulated compound of formula (I) are put into 50 ml vials and lyophilized. During lyophilisation, the compositions are frozen using a one-step freezing protocol at (–45 °C). The temperature is raised to –10 °C for annealing, then lowered to freezing at –45 °C, followed by primary drying at +25 °C for approximately 3400 minutes, followed by a secondary drying with increased steps if temperature to 50 °C. The pressure during primary and secondary drying is set at 80 millitor.

Equivalents

The foregoing examples are presented for the purpose of illustrating the invention and should not be construed as imposing any limitation on the scope of the invention. It will readily be apparent that numerous modifications and alterations may be made to the specific embodiments of the invention described above and illustrated in the examples without departing from the principles underlying the invention. All such modifications and alterations are intended to be embraced by this application.

CLAIMS

1. A compound of the formula (6):



(6)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

A is CH, CF or nitrogen;

E is CH, CF or nitrogen;

R^0 is hydrogen or C_{1-2} alkyl;

R^{1a} is selected from;

- $CONH_2$;
- CO_2H;
- an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O, S, NR^c, S(O) and SO_2, or two adjacent carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a group selected from $CONR^c$, NR^cCO, NR^cSO_2 and SO_2NR^c provided that in each case at least one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group remains; and
- a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2, 3 or 4 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a};

R^2 is selected from hydrogen and a group R^{2a};

R^{2a} is selected from an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^8 wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O and NR^c provided that at least one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group remains; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 ring members are heteroatom ring members selected from O, N and S; and a bicyclic heterocyclic group of 9 or 10 ring members, of which 1 or 2 ring members are nitrogen atoms, one of the rings of the bicyclic heterocyclic group being a non-aromatic nitrogen-containing ring; the monocyclic carbocyclic or heterocyclic

group and the bicyclic heterocyclic group each being optionally substituted with one or two substituents R^{7b};

wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen;

R^3 is a 3- to 10-membered monocyclic or bicyclic carbocyclic or heterocyclic ring containing 0, 1, 2 or 3 heteroatom ring members selected from N, O and S, and being optionally substituted with one or more substituents R^{13};

R^{4a} is selected from halogen; cyano; C_{1-4} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-4} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; hydroxy-C_{1-4} alkyl; and C_{1-2} alkoxy-C_{1-4} alkyl;

R^5 is selected from hydrogen and a substituent R^{5a};

R^{5a} is selected from C_{1-2} alkyl optionally substituted with one or more fluorine atoms; C_{1-3} alkoxy optionally substituted with one or more fluorine atoms; halogen; cyclopropyl; cyano; and amino;

R^6 is selected from hydroxy; fluorine; carbamoyl; mono- or di-C_{1-4} alkylcarbamoyl; nitro; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7c};

R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e} and R^{7f} are each independently selected from oxo; amino; halogen; cyano; hydroxy; C_{1-4} alkyl; hydroxy-C_{1-4} alkyl; amino-C_{1-4} alkyl; mono- and di-C_{1-4} alkylamino-C_{1-4} alkyl;

R^8 is selected from hydroxy; halogen; cyano; $C(=NH)NHR^9$; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a non-aromatic monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7d}; and an aromatic heterocyclic group selected from pyrrole, imidazole, pyrazole, indole and pyridone, the aromatic heterocyclic group being optionally substituted with 1 or 2 substituents R^{7e}; provided that the carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group which is attached directly to the moiety NR^0 cannot be substituted with hydroxy or an N-linked substituent;

R^9 is selected from hydrogen, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkanoyl;

R^{10} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl;

R^{11} is selected from hydrogen; hydroxy; C_{1-4} alkoxy; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; a monocyclic non-aromatic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O, N and S, the non-aromatic carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with

one or two substituents R^{7f}; and C_{1-6} alkyl, wherein the C_{1-6} alkyl is optionally substituted with 1, 2 or 3 substituents R^{12};

or $NR^{10}R^{11}$ forms a non-aromatic heterocyclic ring having a total of 4 to 7 ring members of which 1 or 2 are nitrogen atoms and the others are carbon atoms, the said non-aromatic heterocyclic ring being optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, amino and C_{1-4} alkyl;

R^{12} is selected from hydroxy; C_{1-4} alkoxy; cyano; C_{1-4}alkoxycarbonyl; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; C_{3-6}cycloalkylamino; $CONH_2$; $CONH(C_{1-4}alkyl)$; $CON(C_{1-4}alkyl)_2$ and a group –NH-CH_2-Cyc; where Cyc is a benzene, furan, thiophene or pyridine ring;

R^{13} is selected from halogen; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b; and is optionally further selected from oxo;

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, nitro, carboxy, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2;

the cyclic group R^d is a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2 or 3 are heteroatom ring members selected from O, N and S and oxidised forms thereof, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14}; but excluding the combination wherein R^a is a bond and R^b is hydrogen;

R^{14} is selected from oxo; halogen; cyano; and R^a-R^e;

R^e is hydrogen or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl; hydroxy; oxo; halogen; cyano; carboxy; amino; mono- or di-C_{1-4} alkylamino; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, S, SO, SO_2, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2;

X^1 is O or NR^c;

X^2 is =O or =NR^c; and

R^c is hydrogen or C_{1-4} alkyl.

2. A compound according to claim 1 wherein A is CH and E is CH.

3. A compound according to claim 1 or claim 2 wherein R^0 is hydrogen.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R^{1a} is selected from:
   - an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one substituent R^6, wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom O; and
   - a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3, 4, 5 or 6 ring members, of which 0, 1 or 2 are heteroatom ring members selected from O and N, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or two substituents R^{7a}.

5. A compound according to claim 4 wherein R^{1a} is ethyl.

6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein R^2 is selected from hydrogen and a group R^{2a} wherein R^{2a} is selected from a C_{1-8} alkyl group optionally substituted with a substituent R^8; cyclohexyl substituted with a substituent R^{7b}; pyridine optionally substituted with a substituent R^{7b}; and tetrahydroisoquinoline; wherein the substituent R^8 is selected from hydroxy; $C(=O)NR^{10}R^{11}$; piperidine; pyrrole and imidazole.

7. A compound according to claim 6 wherein R^2 is a group R^{2a} wherein R^{2a} is a C_{1-8} alkyl group optionally substituted with a substituent R^8; wherein the substituent R^8 is selected from hydroxy and $C(=O)NR^{10}R^{11}$.

8. A compound according to claim 6 wherein R^2 is hydrogen.

9. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein R^{4a} is fluorine.

10. A compound according to any one of claims 1 to 9 wherein R^5 is fluorine or chlorine.

11. A compound according to any one of claims 1 to 10 wherein R^3 is selected from 6-membered monocyclic aryl and heteroaryl groups containing 0, 1 or 2 nitrogen ring members and being optionally substituted with one or more substituents R^{13}; 9-membered bicyclic heteroaryl groups containing 1, 2, 3 or 4 heteroatom ring members selected from O, N and S and being optionally substituted with one or more substituents R^{13}; 9- and 10-membered partially aromatic bicyclic heterocyclic groups containing a benzene ring fused to a non-aromatic 5- or 6-membered heterocyclic ring containing 1 or 2 heteroatoms selected from O, N and S, the said partially

aromatic bicyclic heterocyclic groups being optionally substituted with one or more substituents selected from oxo and R^{13}.

12. A compound according to claim 11 wherein R^3 is selected from phenyl and pyridyl, each being optionally substituted with one or more substituents R^{13}; and 9-membered partially aromatic bicyclic heterocyclic groups containing a benzene ring fused to a non-aromatic 5-membered heterocyclic ring containing 1 or 2 heteroatoms selected from O and N, the said partially aromatic bicyclic heterocyclic groups being unsubstituted or being substituted with one or two substituents selected from C_{1-4} alkyl;.

13. A compound according to any one of claims 1 to 12 wherein the substituents R^{13} are selected from halogen; cyano; nitro; CH=NOH; and a group R^a-R^b;

R^a is a bond, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, SO_2, NR^c, SO_2NR^c or NR^cSO_2;

R^b is hydrogen; a cyclic group R^d; or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from hydroxy, oxo, halogen, cyano, amino, mono- or di-C_{1-4} alkylamino, and a cyclic group R^d; wherein one or two but not all of the carbon atoms of the acyclic C_{1-8} hydrocarbon group may optionally be replaced by O, NR^c, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ or $X^1C(X^2)X^1$; SO_2NR^c or NR^cSO_2 and wherein the cyclic group R^d is a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group having from 3 to 7 ring members, of which 0, 1, 2 or 3 are heteroatom ring members selected from O and N, the carbocyclic or heterocyclic group being optionally substituted with one or more substituents selected from R^{14}; but excluding the combination wherein R^a is a bond and R^b is hydrogen;

R^{14} is selected from cyano; and R^a-R^e;

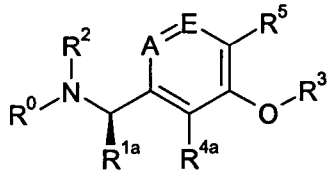
R^e is hydrogen or an acyclic C_{1-8} hydrocarbon group optionally substituted with one or more substituents selected from phenyl and hydroxy

X^1 is O or NR^c;

X^2 is =O or =NR^c; and

R^c is hydrogen or C_{1-4} alkyl.

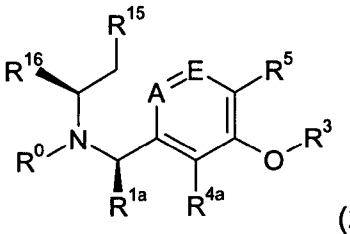
14. A compound according to any one of claims 1 to 13 having the isomeric form (6a):



(6a)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein A, E, R^0, R^{1a}, R^2, R^3, R^{4a} and R^5 are as defined in any one of claims 1 to 13.

15. A compound according to claim 14 having the formula (2a):



(2a)

or a salt, N-oxide or tautomer thereof, wherein:

R^{15} is selected from hydrogen; a substituent R^8; an acyclic C_{1-3} hydrocarbon group optionally substituted with one or two substituents R^8 wherein one carbon atom of the acyclic C_{1-3} hydrocarbon group may optionally be replaced by a heteroatom or group selected from O and NR^c provided that at least one carbon atom of the acyclic C_{1-3} hydrocarbon group remains; a monocyclic carbocyclic or heterocyclic group of 3 to 7 ring members, of which 0, 1 or 2 ring members are heteroatom ring members selected from O, N and S; and a bicyclic heterocyclic group of 9 or 10 ring members, of which 1 or 2 ring members are nitrogen atoms, one of the rings of the bicyclic heterocyclic group being a non-aromatic nitrogen-containing ring; the monocyclic carbocyclic or heterocyclic group and the bicyclic heterocyclic group each being optionally substituted with one or two substituents R^{7b};

R^{16} is selected from hydrogen and C_{1-4} alkyl; and

A, E, R^0, R^{1a}, R^3, R^{4a}, R^5 and R^8 are as defined in any one of claims 1 to 14.

16. A compound according to any one of claims 1 to 15 wherein

A is CH;

E is CH;

R^0 is hydrogen or ethyl;

R^{1a} is selected from:

- C_{1-5} alkyl unsubstituted or substituted with a substituent selected from:
  - amino;
  - hydroxy;
  - methoxy;
  - fluorine;
  - isopropylamino;

- pyridylaminocarbonyl; and
- $C(O)NH_2$;

- tetrahydropyridyl;
- pyridyl;
- piperidinyl;
- piperidinylmethyl;
- piperidinyl;
- cyclohexenyl;
- cyclopropyl;
- tetrahydrofuranyl;
- tetrahydropyranyl;
- tetrahydropyranylmethyl; and
- dihydroimidazolyl;

R^2 is selected from hydrogen and R^{2a};

R^{2a} is selected from:

- C_{1-3} alkyl optionally substituted with:
  - pyrrolyl;
  - pyrazolyl;
  - imidazolyl wherein the imidazolyl is optionally substituted with one or two methyl or ethyl groups;
  - cyclopropyl;
  - azetidinyl;
  - piperidinyl;
  - indolyl;
  - pyridyl;
  - hydroxy;
  - SH;
  - cyano; and
  - methoxy;
- allyl;
- dihydroxypropyl;
- cyclobutyl;
- cyclopentyl;
- aminocyclohexyl;
- aminocyclobutyl;

- piperidinyl;
- aminomethylpyrimidinyl;
- $CH(R^{17})(CH_2)_aC(O)NR^{18a}R^{18b}$ where a is 0 or 1; R^{17} is hydrogen, C_{1-3} alkyl or cyclopropyl; R^{18a} is hydrogen or methyl and R^{18b} is selected from:
  - hydrogen;
  - methyl;
  - cyclopropyl;
  - amino-C_{2-4} alkyl;
  - dimethylaminoethyl;
  - ethylaminoethyl;
  - cyanomethyl;
  - hydroxy-C_{2-4} alkyl;
  - pyridyl;
  - $CH_2C(O)OCH_3$;
  - $CH_2C(O)NH_2$;
  - amino;
  - methoxy;
  - oxetanyl;
  - azetidinyl;
  - aminocyclobutyl;
  - pyrrolidinyl;
  - piperidinyl;
  - benzylaminoethyl;

  or $NR^{18a}R^{18b}$ forms a piperazine or diazepine ring;
- pyridyl optionally substituted with amino;
- tetrahydroisoquinolinyl;
- dihydroisoindolyl; and
- imidazolyl;

wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen;

R^3 is selected from:

- unsubstituted phenyl;
- phenyl substituted with one substituent selected from:
  - $-(CH_2)_yNHSO_2CH_3$ where y is 0 or 1;
  - ethyl;
  - hydroxymethyl;
  - hydroxyethyl;

- methoxyethyl;
- pyrrolidinylcarbonyl;
- C(O)NHR[19]; where R[19] is hydrogen or cyanoethyl;
- C(O)NR[20]R[21] where R[20] is methyl and R[21] is pyrazol-4-ylmethyl or 1-benzylpyrazol-4-ylmethyl;
- -CH(CH$_3$)OC(O)NHCH$_2$CH$_3$;
- CH$_2$OC(O)NHCH$_2$Cyp where Cyp is cyclopropyl;
- fluorine;
- chlorine;
- nitro;
- cyano;
- dimethylamino;
- cyanomethyl;
- trifluoromethyl;
- methylsulphonyl;
- –NH(CO)NHCH$_2$CF$_3$;
- –CH$_2$NHC(O)CH$_3$;
- methyloxadiazolyl;
- oxazolyl;
- –SO$_2$NHCH$_3$;
- cyanocyclopropyl;
- hydroxymethylcyclopropyl;
- CH=N-OH;
- ethynyl;

- disubstituted phenyl wherein the two substituents are selected from cyano, fluorine, chlorine, methyl, methoxy, nitro, oxazolyl, C(O)NH$_2$, trifluromethyl, acetylamino and amino;
- pyridine unsubstituted or substituted with a substituent selected from amino, acetylamino, chlorine, cyano, methyl, C(O)NH$_2$ and hydroxymethyl;
- pyridazine substituted with chorine;
- dihydrobenzofuran;
- dihydroindole substituted with two methyl groups; and
- pyridone;

R[4] is selected from fluorine and chlorine; and

R[5] is selected from fluorine; chlorine; methyl and ethyl.

17. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 16 and a pharmaceutically acceptable excipient.

18. A compound as defined in any one of claims 1 to 16 for use in medicine, for example in the prophylaxis or treatment hepatitis C virus (HCV) infections.

19. A combination of a compound as defined in any one of claims 1 to 16 and (i) a further anti-hepatitis C virus agent or (ii) an anti-cancer agent

20. An invention as defined in any one of Embodiments 1.0, 1.00, 1.1 to 1.222, 2.1 to 2.3, 3.1 to 3.13 and 4.1 herein.

- piperidinyl;
- aminomethylpyrimidinyl;
- $CH(R^{17})(CH_2)_aC(O)NR^{18a}R^{18b}$ where a is 0 or 1; R^{17} is hydrogen, C_{1-3} alkyl or cyclopropyl; R^{18a} is hydrogen or methyl and R^{18b} is selected from:
  - hydrogen;
  - methyl;
  - cyclopropyl;
  - amino-C_{2-4} alkyl;
  - dimethylaminoethyl;
  - ethylaminoethyl;
  - cyanomethyl;
  - hydroxy-C_{2-4} alkyl;
  - pyridyl;
  - $CH_2C(O)OCH_3$;
  - $CH_2C(O)NH_2$;
  - amino;
  - methoxy;
  - oxetanyl;
  - azetidinyl;
  - aminocyclobutyl;
  - pyrrolidinyl;
  - piperidinyl;
  - benzylaminoethyl;

  or $NR^{18a}R^{18b}$ forms a piperazine or diazepine ring;
- pyridyl optionally substituted with amino;
- tetrahydroisoquinolinyl;
- dihydroisoindolyl; and
- imidazolyl;

wherein at least one of R^1 and R^2 is other than hydrogen;

R^3 is selected from:

- unsubstituted phenyl;
- phenyl substituted with one substituent selected from:
  - $-(CH_2)_yNHSO_2CH_3$ where y is 0 or 1;
  - ethyl;
  - hydroxymethyl;
  - hydroxyethyl;

- methoxyethyl;
- pyrrolidinylcarbonyl;
- $C(O)NHR^{19}$; where R^{19} is hydrogen or cyanoethyl;
- $C(O)NR^{20}R^{21}$ where R^{20} is methyl and R^{21} is pyrazol-4-ylmethyl or 1-benzylpyrazol-4-ylmethyl;
- $-CH(CH_3)OC(O)NHCH_2CH_3$;
- $CH_2OC(O)NHCH_2Cyp$ where Cyp is cyclopropyl;
- fluorine;
- chlorine;
- nitro;
- cyano;
- dimethylamino;
- cyanomethyl;
- trifluoromethyl;
- methylsulphonyl;
- $-NH(CO)NHCH_2CF_3$;
- $-CH_2NHC(O)CH_3$;
- methyloxadiazolyl;
- oxazolyl;
- $-SO_2NHCH_3$;
- cyanocyclopropyl;
- hydroxymethylcyclopropyl;
- CH=N-OH;
- ethynyl;

- disubstituted phenyl wherein the two substituents are selected from cyano, fluorine, chlorine, methyl, methoxy, nitro, oxazolyl, $C(O)NH_2$, trifluromethyl, acetylamino and amino;
- pyridine unsubstituted or substituted with a substituent selected from amino, acetylamino, chlorine, cyano, methyl, $C(O)NH_2$ and hydroxymethyl;
- pyridazine substituted with chorine;
- dihydrobenzofuran;
- dihydroindole substituted with two methyl groups; and
- pyridone;

R^4 is selected from fluorine and chlorine; and

R^5 is selected from fluorine; chlorine; methyl and ethyl.

17. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 16 and a pharmaceutically acceptable excipient.

18. A compound as defined in any one of claims 1 to 16 for use in medicine, for example in the prophylaxis or treatment hepatitis C virus (HCV) infections.

19. A combination of a compound as defined in any one of claims 1 to 16 and (i) a further anti-hepatitis C virus agent or (ii) an anti-cancer agent

20. An invention as defined in any one of Embodiments 1.0, 1.00, 1.1 to 1.222, 2.1 to 2.3, 3.1 to 3.13 and 4.1 herein.

Figure 1a

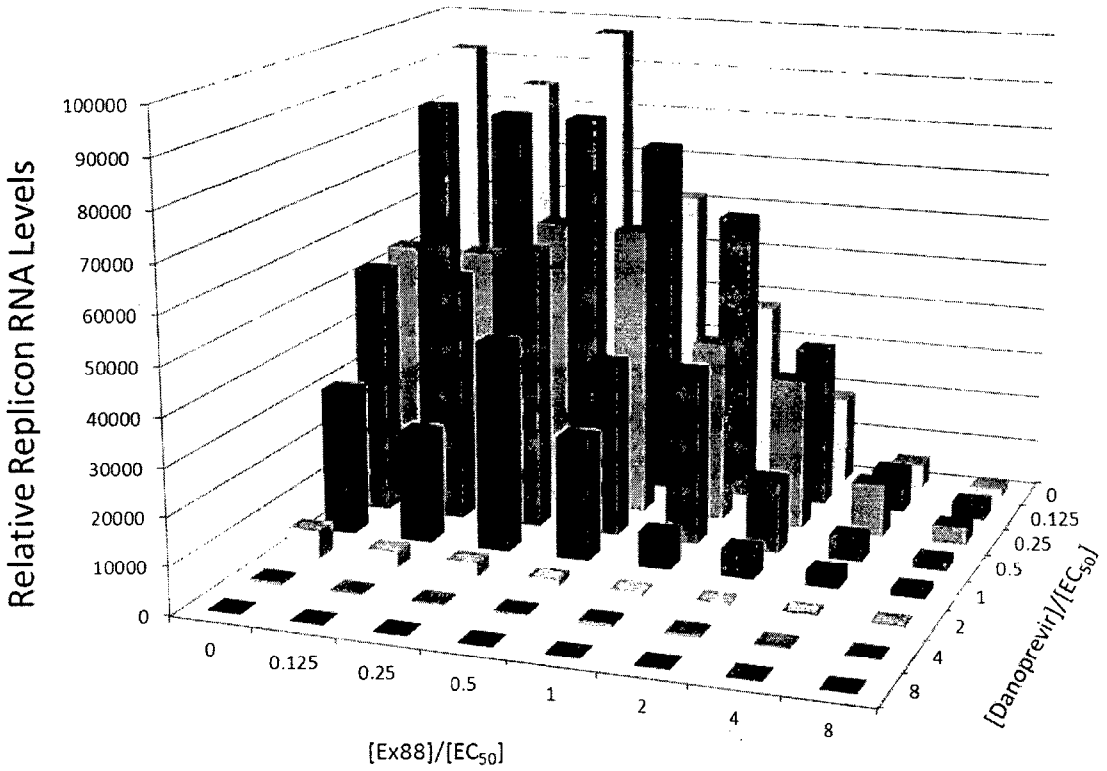


Figure 1b

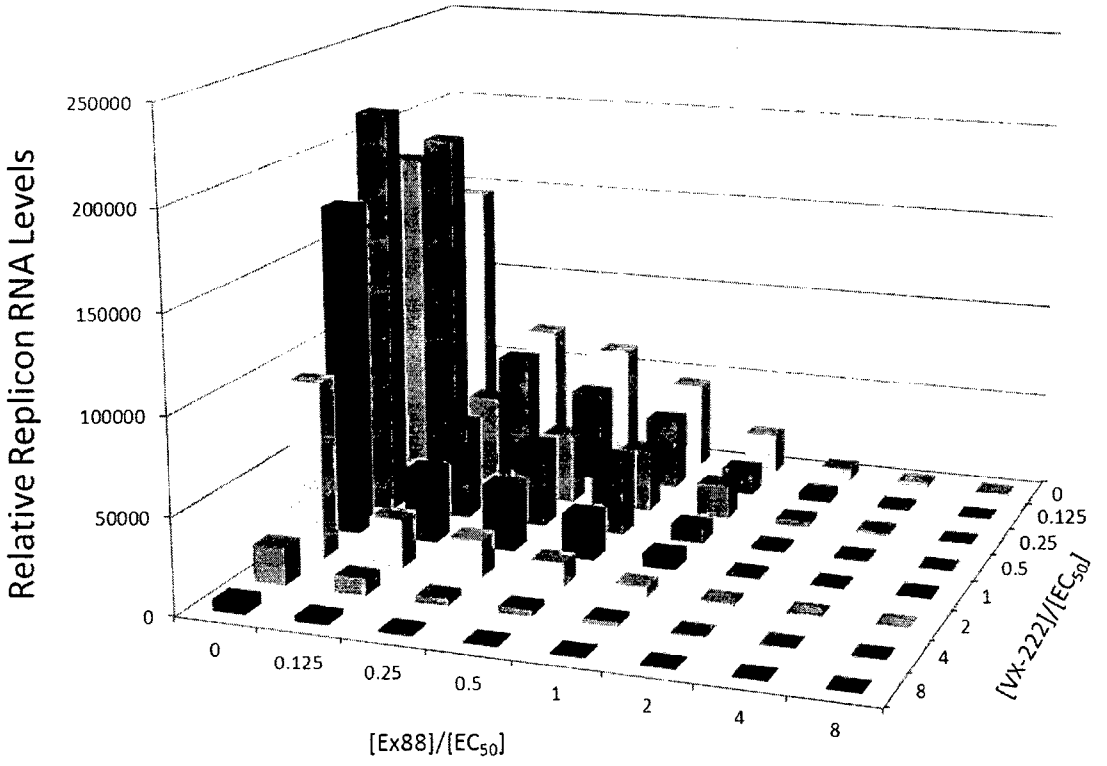


Figure 1c

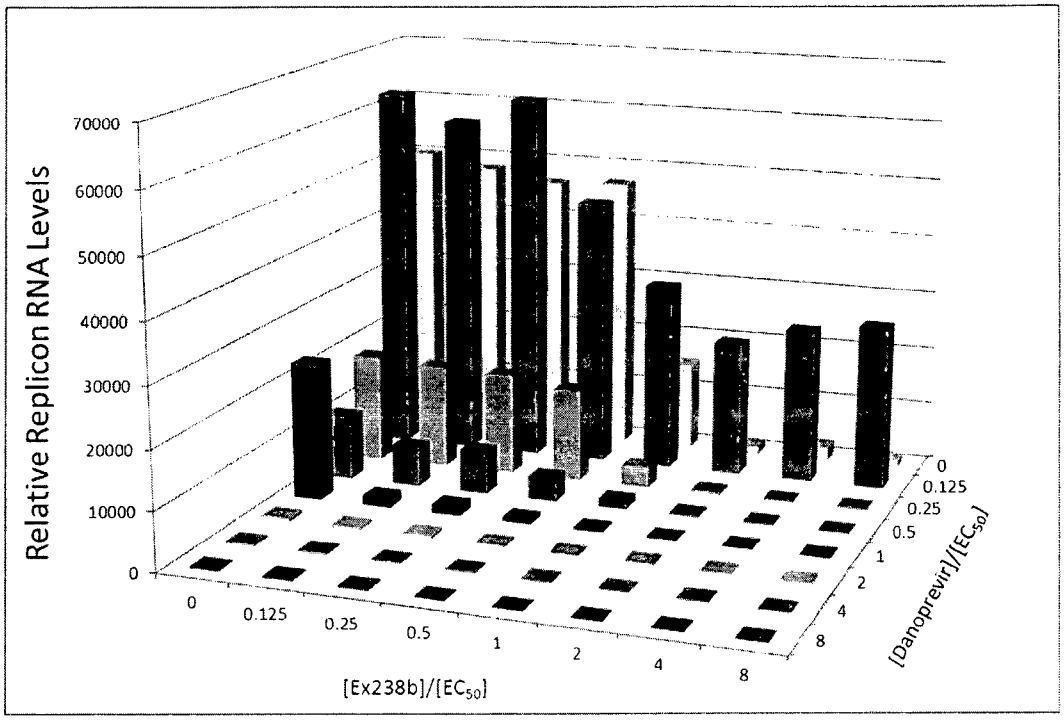


Figure 1d

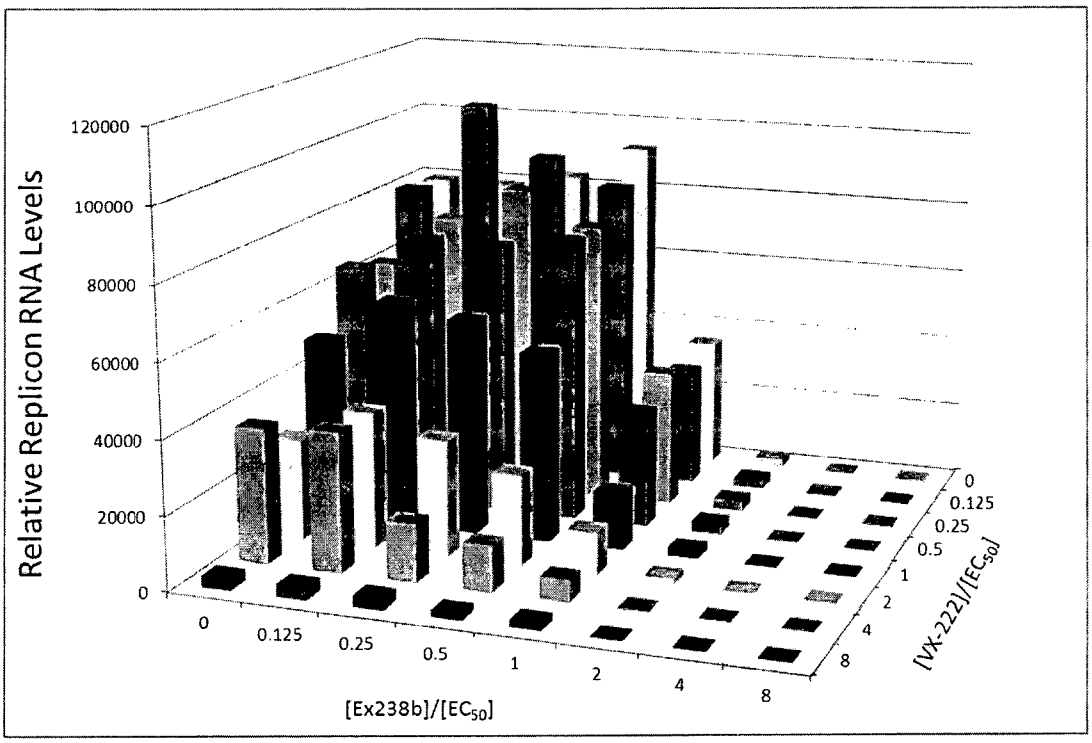
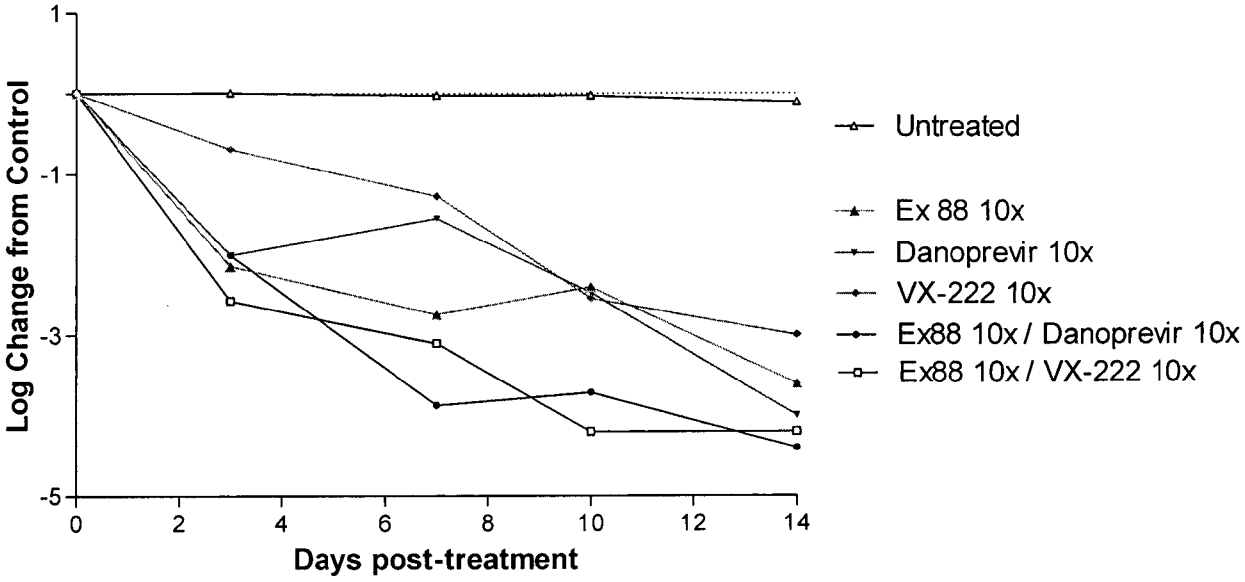


Figure 2


Log Change from Control
1
-1
-3
-5
0
2
4
6
8
10
12
14
Days post-treatment
Untreated
Ex 88 10x
Danoprevir 10x
VX-222 10x
Ex88 10x / Danoprevir 10x
Ex88 10x / VX-222 10x

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/071560

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D209/14 C07D213/75 C07D231/12 C07D233/24 C07D233/64
C07D295/02 C07D305/06 C07D305/08 C07D309/14 C07C217/58
A61P31/12 A61K31/137 A61K31/44 A61K31/415 A61K31/4164

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 March 2011 (2011-03-03), WALTER, HARALD ET AL: "N-alkoxy pyrazolecarboxamide derivatives as microbiocides and their preparation and use", XP002693247, retrieved from STN Database accession no. 2011:266858 abstract * CAS RNs 1268256-43-4, 1268256-44-5, 1268256-84-3 & WO 2011/023645 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG, SWITZ.) 3 March 2011 (2011-03-03) ----- -/--	1-5, 11-13, 17,20

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 March 2013	03/04/2013

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Eberhard, Michael

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/071560

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 5 September 2009 (2009-09-05), ONO, NAOYA ET AL: "Preparation of N-heterocyclylalkylbenzenesulfonamide derivatives as inhibitor of binding of Edg-1 (endothelial differentiation gene receptor type-1, S1P1)", XP002693248, retrieved from STN Database accession no. 2009:139916 abstract * CAS RN 1110734-74-1 * & WO 2009/017219 A1 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 5 February 2009 (2009-02-05) -----	1,3,4,6, 8,11-13, 17,20
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1982, UEDA, IKUO ET AL: "Phenylalkanoic acid derivatives and pharmaceutical compositions containing them", XP002693249, retrieved from STN Database accession no. 1982:6400 abstract * CAS RN 80002-32-0 * & EP 0 033 614 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 12 August 1981 (1981-08-12) -----	1-3,6,8, 11-13, 17,20
A	ZBINDEN K G ET AL: "Dose-dependent antithrombotic activity of an orally active tissue factor/factor VIIa inhibitor without concomitant enhancement of bleeding propensity", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 14, no. 15, 1 August 2006 (2006-08-01), pages 5357-5369, XP025133433, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2006.03.042 [retrieved on 2006-08-01] compound 5 tables 1-3 -----	1-20
A	WO 01/90051 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 29 November 2001 (2001-11-29) claims 1-33 -----	1-20

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/071560

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	SAALAU-BETHELL SUSANNE M ET AL: "Discovery of an allosteric mechanism for the regulation of HCV NS3 protein function", NATURE CHEMICAL BIOLOGY, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, NY, US, vol. 8, no. 11, 1 November 2012 (2012-11-01), pages 920-925, XP008160588, ISSN: 1552-4450, DOI: 10.1038/NCHEMBIO.1081 [retrieved on 2012-09-30] the whole document -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/071560

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0190051 A1	29-11-2001	AR 028596 A1	14-05-2003
		AU 8177401 A	03-12-2001
		AU 2001281774 B2	10-03-2005
		BR 0110998 A	08-04-2003
		CA 2408602 A1	29-11-2001
		CN 1430599 A	16-07-2003
		EC SP024360 A	31-03-2003
		EP 1289939 A1	12-03-2003
		HU 0302073 A2	29-09-2003
		JP 3842132 B2	08-11-2006
		JP 2003534311 A	18-11-2003
		MA 26905 A1	20-12-2004
		MX PA02011466 A	25-04-2003
		NO 20025590 A	21-11-2002
		NZ 522412 A	28-05-2004
		PE 13142001 A1	04-01-2002
		PL 361355 A1	04-10-2004
		US 2002004608 A1	10-01-2002
		UY 26721 A1	28-12-2001
		WO 0190051 A1	29-11-2001
		YU P83602 A	25-05-2006
		ZA 200208899 A	19-02-2004