

INHIBIDORES DE LAS CINASAS RAF

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

[001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente de Estados Unidos No. 62/925,596, presentada el 24 de octubre de 2019; y la solicitud de patente de Estados Unidos No. 63/044,898, presentada el 26 de junio de 2020, las cuales se incorporan a la presente por referencia en su totalidad.

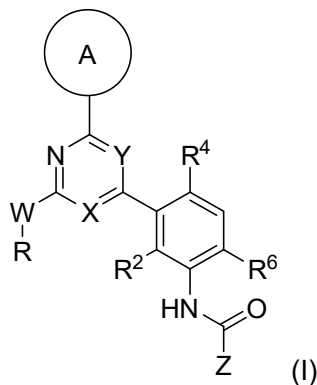
ANTECEDENTES

[002] La cinasa RAF funciona en la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno Ras-Raf-MEK-ERK (MAPK) (también conocida como vía MAPK/ERK) al fosforilar y activar MEK. Al alterar los niveles y actividades de los factores de transcripción, la MAPK conduce a la transcripción alterada de genes que son importantes para el ciclo celular. La desregulación de la actividad de MAPK se presenta con frecuencia en tumores. Por consiguiente, se desean terapias que se dirijan a la actividad de la cinasa RAF para uso en el tratamiento de cáncer y otros trastornos caracterizados por señalización de vía MAPK/ERK anormal.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[003] En la presente se proporcionan inhibidores del efector Raf (RAF) del receptor tirosina cinasa, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para usar estos compuestos para el tratamiento de enfermedades.

[004] Una modalidad proporciona un compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la Fórmula (I):



en donde,

el anillo A es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros, o heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros;

W es NH, NR⁷, u O;

X es N, C-H, C-F o C-CN;

Y es N, C-F o C-H;

R es H, C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido, (C1-C8 alquileno opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C3-C6 cicloalquileno

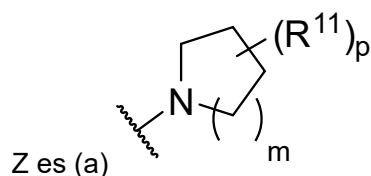
opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C4-C8 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, (C3-C6 cicloalquilalquilenio opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C3-C6 heterociclilo opcionalmente sustituido, (C3-C6 heterociclilo opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C3-C6 heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, (C3-C6 heterociclilalquilo opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂ o C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido-CO-;

R² es H, D o F;

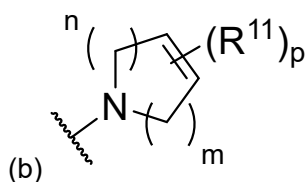
R⁴ es halógeno, C1-C3 alquilo opcionalmente sustituido, -CD₃ o C1-C3 alcoxi opcionalmente sustituido;

R⁶ es H, D, Cl o F;

R⁷ es C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido; o R no es H, y R y R⁷ opcionalmente se unen para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido;



cada R¹¹ se selecciona independientemente de amino, alquilamino, dialquilamino, -OH, halógeno, C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, C1-C6 alcoxi opcionalmente sustituido, C2-C6 alquinilo opcionalmente sustituido, -S-alquilo opcionalmente sustituido, -SO₂alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilaquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido; o dos grupos R¹¹ conjuntamente forman un oxo; o



cada R¹¹ se selecciona independientemente de amino, alquilamino, dialquilamino, -OH, halógeno, C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, C1-C6 alcoxi opcionalmente sustituido, C2-C6 alquinilo opcionalmente sustituido, -S-alquilo opcionalmente sustituido, -SO₂alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido; o dos grupos R¹¹ conjuntamente forman un oxo.

[005] Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[006] Una modalidad proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (I),

o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra modalidad proporciona el método en donde la enfermedad o trastorno es cáncer.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[007] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta descripción se incorporan a la presente por referencia para los propósitos específicos identificados en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[008] Como se usa en la presente y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “un”, “una” y “la”, “el” incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De esta manera, por ejemplo, la referencia a “un agente” incluye una pluralidad de estos agentes, y la referencia a “la célula” incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de estas conocidas por los expertos en la técnica, y así sucesivamente. Cuando se utilizan intervalos en la presente para propiedades físicas, tal como peso molecular, o propiedades químicas, tal como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y modalidades específicas en los mismos. El término “aproximadamente” cuando se refiere a un número o un intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y por lo tanto el número o intervalo numérico, en algunos casos, variará entre 1% y 15% del número o intervalo numérico indicado. El término “que comprende” (y términos relacionados tal como “comprende” o “comprenden” o “que tiene” o “que incluye”) no pretende excluir que en otras ciertas modalidades, por ejemplo, una modalidad de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similar, descrita en la presente, “consiste de” o “consiste esencialmente de” las características descritas.

Definiciones

[009] Como se usa en la descripción y reivindicaciones anexas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado a continuación.

[0010] “Amino” se refiere al radical -NH₂.

[0011] “Cyano” se refiere al radical -CN.

[0012] “Nitro” se refiere al radical -NO₂.

[0013] “Oxa” se refiere al radical -O-.

[0014] “Oxo” se refiere al radical =O.

[0015] “Thioxo” se refiere al radical =S.

[0016] “Imino” se refiere al radical =N-H.

[0017] “Oximo” se refiere al radical =N-OH.

[0018] “Hydrazino” se refiere al radical =N-NH₂.

[0019] “Alquilo” se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a

quince átomos de carbono (por ejemplo, C1-C15 alquilo). En ciertas modalidades, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, C1-C13 alquilo). En ciertas modalidades, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, C1-C8 alquilo). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, C1-C5 alquilo). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, C1-C4 alquilo). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, C1-C3 alquilo). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, C1-C2 alquilo). En otras modalidades, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, C1 alquilo). En otras modalidades, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, C5-C15 alquilo). En otras modalidades, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, C5-C8 alquilo). En otras modalidades, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, C2-C5 alquilo). En otras modalidades, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, C3-C5 alquilo). En otras modalidades, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propilo (n-propilo), 1-metiletilo (iso-propilo), 1-butilo (nbutilo), 1-metilpropilo (sec-butilo), 2-metilpropilo (isobutilo), 1,1-dimetiletilo (terc-butilo), 1-pentilo (n-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula por un enlace individual. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -ORa, -SRa, -OC(O)-Ra, -N(Ra)₂, -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)N(Ra)₂, -N(Ra)C(O)ORa, -OC(O)-N(Ra)₂, -N(Ra)C(O)Ra, -N(Ra)S(O)tRa (donde t es 1 o 2), -S(O)tORa (donde t es 1 o 2), -S(O)tRa (donde t es 1 o 2) y -S(O)tN(Ra)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada Ra es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

[0020] "Alcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-alquilo, donde alquilo es una cadena de alquilo como se define anteriormente.

[0021] "Alquenilo" se refiere a un grupo radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas modalidades, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquenilo

comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula por un enlace individual, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -ORa, -SRa, -OC(O)-Ra, -N(Ra)₂, -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)N(Ra)₂, -N(Ra)C(O)ORa, -OC(O)-N(Ra)₂, -N(Ra)C(O)Ra, -N(Ra)S(O)tRa (donde t es 1 o 2), -S(O)tORa (donde t es 1 o 2), -S(O)tRa (donde t es 1 o 2) y -S(O)tN(Ra)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada Ra es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

[0022] "Alquinilo" se refiere a un grupo radical de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas modalidades, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquinilo comprende de dos a seis átomos de carbono. En otras modalidades, un alquinilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula por un enlace individual, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -ORa, -SRa, -OC(O)-Ra, -N(Ra)₂, -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)N(Ra)₂, -N(Ra)C(O)ORa, -OC(O)-N(Ra)₂, -N(Ra)C(O)Ra, -N(Ra)S(O)tRa (donde t es 1 o 2), -S(O)tORa (donde t es 1 o 2), -S(O)tRa (donde t es 1 o 2) y -S(O)tN(Ra)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada Ra es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

(opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

[0023] "Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consta únicamente de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace individual y al grupo radical a través de un enlace individual. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical son a través de un carbono en la cadena de alquileno o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. En ciertas modalidades, un alquileno comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, C1-C8 alquileno). En otras modalidades, un alquileno comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, C1-C5 alquileno). En otras modalidades, un alquileno comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, C1-C4 alquileno). En otras modalidades, un alquileno comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, C1-C3 alquileno). En otras modalidades, un alquileno comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, C1-C2 alquileno). En otras modalidades, un alquileno comprende un átomo de carbono (por ejemplo, C1 alquileno). En otras modalidades, un alquileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, C5-C8 alquileno). En otras modalidades, un alquileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, C2-C5 alquileno). En otras modalidades, un alquileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, C3-C5 alquileno). A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, una cadena de alquileno está opcionalmente sustituida por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -ORa, -SRa, -OC(O)-Ra, -N(Ra)₂, -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)N(Ra)₂, -N(Ra)C(O)ORa, -OC(O)-N(Ra)₂, -N(Ra)C(O)Ra, -N(Ra)S(O)tRa (donde t es 1 o 2), -S(O)tORa (donde t es 1 o 2), -S(O)tRa (donde t es 1 o 2) y -S(O)tN(Ra)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada Ra es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbocicliclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterocicliclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

[0024] "Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que tiene de dos

a doce átomos de carbono. La cadena de alquenileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace individual y al grupo radical a través de un enlace individual. En ciertas modalidades, un alquenileno comprende de dos a ocho átomos de carbono (por ejemplo, C2-C8 alquenileno). En otras modalidades, un alquenileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, C2-C5 alquenileno). En otras modalidades, un alquenileno comprende de dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, C2-C4 alquenileno). En otras modalidades, un alquenileno comprende de dos a tres átomos de carbono (por ejemplo, C2-C3 alquenileno). En otras modalidades, un alquenileno comprende dos átomos de carbono (por ejemplo, C2 alquenileno). En otras modalidades, un alquenileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, C5-C8 alquenileno). En otras modalidades, un alquenileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, C3-C5 alquenileno). A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, una cadena de alquenileno está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -ORa, -SRa, -OC(O)-Ra, -N(Ra)₂, -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)N(Ra)₂, -N(Ra)C(O)ORa, -OC(O)-N(Ra)₂, -N(Ra)C(O)Ra, -N(Ra)S(O)tRa (donde t es 1 o 2), -S(O)tORa (donde t es 1 o 2), -S(O)tRa (donde t es 1 o 2) y -S(O)tN(Ra)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada Ra es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

[0025] "Alquinileno" o "cadena de alquinileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, y que tiene de dos a doce átomos de carbono. La cadena de alquinileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace individual y al grupo radical a través de un enlace individual. En ciertas modalidades, un alquinileno comprende de dos a ocho átomos de carbono (por ejemplo, C2-C8 alquinileno). En otras modalidades, un alquinileno comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, C2-C5 alquinileno). En otras modalidades, un alquinileno comprende de dos a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, C2-C4 alquinileno). En otras modalidades, un alquinileno comprende de dos a tres átomos de carbono (por ejemplo, C2-C3 alquinileno). En otras modalidades, un alquinileno comprende dos átomos de carbono (por ejemplo, C2 alquinileno). En otras modalidades, un alquinileno comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, C5-C8 alquinileno). En

otras modalidades, un alquinileno comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, C3-C5 alquinileno). A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, una cadena de alquinileno está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -ORa, -SRa, -OC(O)-Ra, -N(Ra)₂, -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)N(Ra)₂, -N(Ra)C(O)ORa, -OC(O)-N(Ra)₂, -N(Ra)C(O)Ra, -N(Ra)S(O)tRa (donde t es 1 o 2), -S(O)tORa (donde t es 1 o 2), -S(O)tRa (donde t es 1 o 2) y -S(O)tN(Ra)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada Ra es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, carbociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), carbociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo).

[0026] "Arido" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillos de hidrocarburo monocíclicos o multicíclicos aromático mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de anillo. El sistema de anillos de hidrocarburo monocíclicos o multicíclicos aromáticos contiene solo hidrógeno y carbono de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico, deslocalizado $(4n+2)$ π -electrón de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillos del cual se derivan los grupos arilo incluye, pero no se limita a, grupos tal como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -Rb-ORa, -Rb-OC(O)-Ra, -Rb-OC(O)-ORa, -Rb-OC(O)-N(Ra)₂, -Rb-N(Ra)₂, -Rb-C(O)Ra, -Rb-C(O)ORa, -Rb-C(O)N(Ra)₂, -Rb-O-Rc-C(O)N(Ra)₂, -Rb-N(Ra)C(O)ORa, -Rb-N(Ra)C(O)Ra, -Rb-N(Ra)S(O)tRa (donde t es 1 o 2), -Rb-S(O)tRa (donde t es 1 o 2), -Rb-S(O)tORa (donde t es 1 o 2) y -Rb-S(O)tN(Ra)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada Ra es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con

halógeno, hidroxí, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxí, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxí, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxí, metoxi o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxí, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxí, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxí, metoxi o trifluorometilo), cada Rb es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquilenos recta o ramificada, y Rc es una cadena de alquilenos o alquilenos recta o ramificada, y cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

[0027] "Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula -Rc-arilo donde Rc es una cadena de alquilenos como se define anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquilenos del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describe anteriormente por una cadena de alquilenos. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.

[0028] "Aralquilenilo" se refiere a un radical de la fórmula -Rd-arilo donde Rd es una cadena de alquilenos como se define anteriormente. La parte arilo del radical aralquilenilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquilenos del radical aralquilenilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo alquilenilo.

[0029] "Aralquínilo" se refiere a un radical de fórmula -Re-arilo, donde Re es una cadena de alquínilo como se define anteriormente. La parte arilo del radical aralquínilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquínilo del radical aralquínilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por una cadena de alquínilo.

[0030] "Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-Rc-arilo donde Rc es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquilenos del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describe anteriormente por una cadena de alquilenos. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente para un grupo arilo.

[0031] "Carbociclilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En ciertas modalidades, un carbociclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras modalidades, un carbociclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula por un enlace individual. El carbociclilo está saturado (es decir, solo contiene enlaces C-C individuales) o insaturado (es decir, contiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces). Un radical carbociclilo completamente saturado también se denomina "cicloalquilo". Los

ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se denomina "cicloalquenilo". Los ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales carbociclilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. A menos que se señale de otro modo específicamente en la especificación, el término "carbociclilo" pretende incluir radicales carbociclilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -Rb-ORa, -Rb-OC(O)-Ra, -Rb-OC(O)-ORa, -Rb-OC(O)-N(Ra)₂, -Rb-N(Ra)₂, -Rb-C(O)Ra, -Rb-C(O)ORa, -Rb-C(O)N(Ra)₂, -Rb-O-Rc-C(O)N(Ra)₂, -Rb-N(Ra)C(O)ORa, -Rb-N(Ra)C(O)Ra, -Rb-N(Ra)S(O)tRa (donde t es 1 o 2), -Rb-S(O)tRa (donde t es 1 o 2), -Rb-S(O)tORa (donde t es 1 o 2) y -Rb-S(O)tN(Ra)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada Ra es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada Rb es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquenileno recta o ramificada, y Rc es una cadena de alquilenos o alquenileno recta o ramificada, y cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

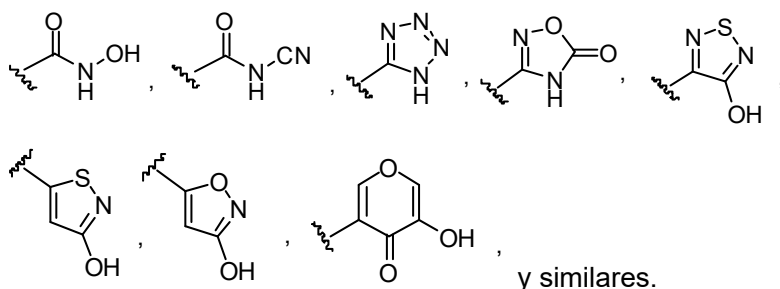
[0032] "Carbociclilo" se refiere a un radical de la fórmula -Rc-carbociclilo donde Rc es una cadena de alquilenos como se define anteriormente. La cadena de alquilenos y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

[0033] "Carbociclilalquinilo" se refiere a un radical de la fórmula -Rc-carbociclilo donde Rc es una cadena de alquinileno como se define anteriormente. La cadena de alquinileno y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

[0034] "Carbociclilo" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-Rc-carbociclilo donde Rc es una cadena de alquilenos como se define anteriormente. La cadena

de alquileo y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

[0035] Como se usa en la presente, "bioisótero de ácido carboxílico" se refiere a un grupo o porción funcional que exhibe propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares a una porción de ácido carboxílico. Los ejemplos de bioisósteros de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a,



[0036] "Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes de bromo, cloro, fluoro o yodo.

[0037] "Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales fluoro, como se define anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2- fluoroetilo y similares. En algunas modalidades, la parte alquilo del radical fluoroalquilo está opcionalmente sustituida como se define anteriormente por un grupo alquilo.

[0038] "Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el radical heterociclilo es un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, que opcionalmente incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados. Los heteroátomos en el radical heterociclilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. El heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del o de los anillos. Los ejemplos de estos radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se señale de otro modo específicamente en la especificación, el término "heterociclilo" pretende incluir radicales heterociclilo como se define anteriormente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente

sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -Rb-ORa, -Rb-OC(O)-Ra, -Rb-OC(O)-ORa, -Rb-OC(O)-N(Ra)₂, -Rb-N(Ra)₂, -Rb-C(O)Ra, -Rb-C(O)ORa, -Rb-C(O)N(Ra)₂, -Rb-O-Rc-C(O)N(Ra)₂, -Rb-N(Ra)C(O)ORa, -Rb-N(Ra)C(O)Ra, -Rb-N(Ra)S(O)tRa (donde t es 1 o 2), -Rb-S(O)tRa (donde t es 1 o 2), -Rb-S(O)tORa (donde t es 1 o 2) y -Rb-S(O)tN(Ra)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada Ra es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo) o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada Rb es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileo recta o ramificada, y Rc es una cadena de alquileo o alquenileo recta o ramificada, y cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

[0039] "N-heterociclilo" o "heterociclilo unido a N" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente por radicales heterociclilo. Los ejemplos de estos radicales N-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

[0040] "C-heterociclilo" o "heterociclilo unido a C" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente por radicales heterociclilo. Los ejemplos de estos radicales C-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo y similares.

[0041] "Heterociclilo" se refiere a un radical de la fórmula -Rc-heterociclilo donde Rc es una cadena de alquileo como se define anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por una cadena de alquileo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo heterociclilo.

[0042] "Heterocicilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-Rc-heterocicililo donde Rc es una cadena de alquileo como se define anteriormente. Si el heterocicililo es un heterocicililo que contiene nitrógeno, el heterocicililo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterocicilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por una cadena de alquileo. La parte heterocicililo del radical heterocicilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo heterocicililo.

[0043] "Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en la presente, el radical heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico, deslocalizado $(4n+2)$ π -electrón de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados. El o los heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del o de los anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoaxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octaidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c] piridinilo y tiofenilo (es decir,

tenilo). A menos que se indique lo contrario específicamente en la especificación, el término "heteroarilo" pretende incluir radicales heteroarilo como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -Rb-ORa, -Rb-OC(O)-Ra, -Rb-OC(O)-ORa, -Rb-OC(O)-N(Ra)₂, -Rb-N(Ra)₂, -Rb-C(O)Ra, -Rb-C(O)ORa, -Rb-C(O)N(Ra)₂, -Rb-O-Rc-C(O)N(Ra)₂, -Rb-N(Ra)C(O)ORa, -Rb-N(Ra)C(O)Ra, -Rb-N(Ra)S(O)tRa (donde t es 1 o 2), -Rb-S(O)tRa (donde t es 1 o 2), -Rb-S(O)tORa (donde t es 1 o 2) y -Rb-S(O)tN(Ra)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada Ra es independientemente hidrógeno, alquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), fluoroalquilo, cicloalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cicloalquilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), arilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), aralquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heterociclilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi, o trifluorometilo), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), o heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, metoxi o trifluorometilo), cada Rb es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquilenos recta o ramificada, y Rc es una cadena de alquilenos o alquilenos recta o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

[0044] "N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente por radicales heteroarilo.

[0045] "C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente por radicales heteroarilo.

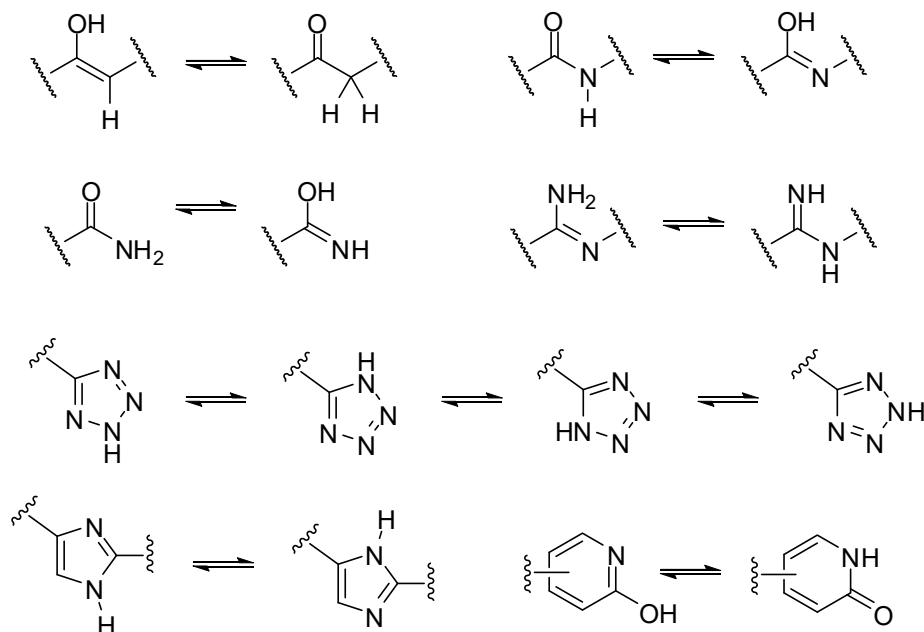
[0046] "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -Rc-heteroarilo, donde Rc es una cadena de alquilenos como se define anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquilenos del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió

anteriormente por una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo heteroarilo.

[0047] "Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-Rc-heteroarilo, donde Rc es una cadena de alquileo como se define anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo heteroarilo.

[0048] Los compuestos descritos en la presente, en algunas modalidades, contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. A menos que se indique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos descritos en la presente se contemplen en la presente descripción. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces de alqueno, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que la presente descripción incluya ambos isómeros geométricos E y Z (por ejemplo, cis o trans.) Igualmente, también se pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas. El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros geométricos E o Z (por ejemplo, cis o trans) de un doble enlace de alqueno. El término "isómero de posición" se refiere a isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tal como isómeros orto-, meta- y para- alrededor de un anillo de benceno.

[0049] Un "tautómero" se refiere a una molécula donde es posible un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en la presente, en ciertas modalidades, existen como tautómeros. En circunstancias donde la tautomerización es posible, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo estado físico, temperatura, solvente y pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



[0050] Los compuestos descritos en la presente, en algunas modalidades, se utilizan en diferentes formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en el contenido de 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C y/o ^{14}C . En una modalidad particular, el compuesto se deutera en al menos una posición. Estas formas deuteradas se pueden hacer mediante el procedimiento descrito en las patentes de Estados Unidos No. 5,846,514 y 6,334,997. Como se describe en las patentes de Estados Unidos No. 5,846,514 y 6,334,997, la deutерación puede mejorar la estabilidad metabólica y/o la eficacia, aumentando de esta manera la duración de la acción de los fármacos.

[0051] A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C se encuentran dentro del alcance de la presente descripción.

[0052] Los compuestos de la presente descripción contienen opcionalmente proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen estos compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden etiquetar con isótopos, tal como, por ejemplo, deuterio (2H), tritio (3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Se contempla la sustitución isotópica con 2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{125}I . En algunas modalidades, se contempla la sustitución isotópica con ^{18}F . Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, están comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

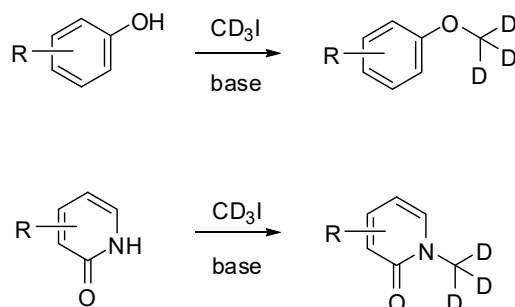
[0053] En ciertas modalidades, los compuestos descritos en la presente tienen algunos o todos los átomos de ^1H reemplazados con átomos de ^2H . Los métodos de síntesis para compuestos

que contienen deuterio se conocen en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo no limitante solamente, los siguientes métodos sintéticos.

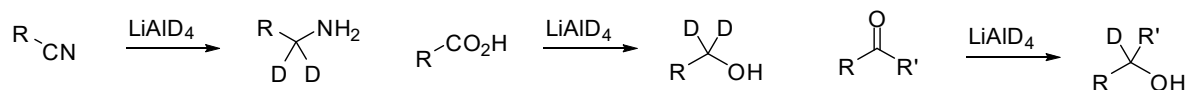
[0054] Los compuestos sustituidos con deuterio se sintetizan usando varios métodos tal como se describe en: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; and Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

[0055] Los materiales de partida deuterados se encuentran fácilmente disponibles y se someten a los métodos sintéticos descritos en la presente para proporcionar la síntesis de compuestos que contienen deuterio. Gran cantidad de reactivos y bloques de construcción que contienen deuterio están disponibles comercialmente de proveedores químicos, tales como Aldrich Chemical Co.

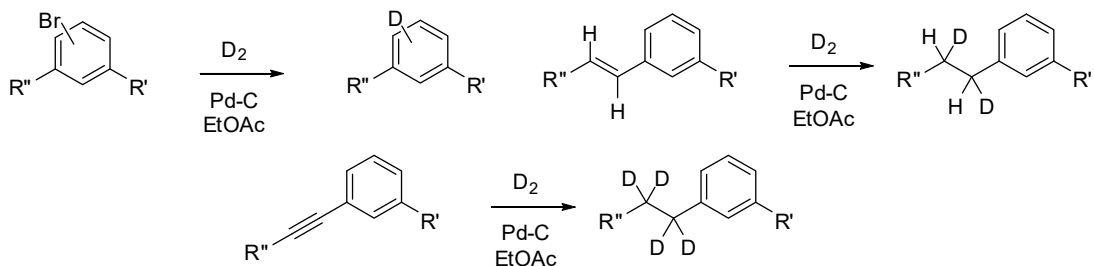
[0056] Los reactivos de transferencia de deuterio adecuados para su uso en reacciones de sustitución nucleofílica, tal como yodometano-d 3 (CD₃I), están fácilmente disponibles y se pueden emplear para transferir un átomo de carbono sustituido con deuterio en condiciones de reacción de sustitución nucleofílica al sustrato de reacción. El uso de CD₃I se ilustra, a modo de ejemplo solamente, en los esquemas de reacción posteriores.



[0057] Se emplean reactivos de transferencia de deuterio, tal como deuteruro de litio y aluminio (LiAlD₄), para transferir deuterio en condiciones de reducción al sustrato de reacción. El uso de LiAlD₄ se ilustra, a modo de ejemplo solamente, en los esquemas de reacción posteriores.



[0058] El gas de deuterio y catalizador de paladio se emplean para reducir los enlaces carbono-carbono insaturados y para realizar una sustitución reductora de enlaces halógeno-carbono de arilo como se ilustra, a modo de ejemplo solamente, en los esquemas de reacción posteriores.



[0059] En una modalidad, los compuestos descritos en la presente contienen un átomo de deuterio. En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente contienen dos átomos de deuterio. En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente contienen tres átomos de deuterio. En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente contienen cuatro átomos de deuterio. En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente contienen cinco átomos de deuterio. En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente contienen seis átomos de deuterio. En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente contienen más de seis átomos de deuterio. En otra modalidad, el compuesto descrito en la presente está completamente sustituido con átomos de deuterio y no contiene átomos de hidrógeno 1H no intercambiables. En una modalidad, el nivel de incorporación de deuterio se determina mediante métodos sintéticos en los cuales se utiliza un bloque de construcción sintético deuterado como material de partida.

[0060] "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácido y base. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos inhibidores de RAF heteroaromáticos descritos en la presente abarque cualquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en la presente son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

[0061] "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosfórico y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tal como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. De esta manera, las sales de ejemplo incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, fosfatos monoácidos, fosfatos diácidos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos,

malonatos, succinatos suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tal como arginatos, gluconatos y galacturonatos (ver, por ejemplo, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). En algunas modalidades, las sales de adición de ácido de compuestos básicos se preparan al poner en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con métodos y técnicas con las que un experto en la técnica está familiarizado.

[0062] "Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. En algunas modalidades, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinotérreos y alcalinos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, sales de aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluidas aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básico, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, N, N -dibencilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, N -metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas y similares. Ver Berge et al., *supra*.

[0063] "Solvato farmacéuticamente aceptable" se refiere a una composición de materia que es la forma de adición de solvente. En algunas modalidades, los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente y se forman durante el proceso de elaboración con solventes farmacéuticamente aceptables tal como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en la presente se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en la presente. Los compuestos proporcionados en la presente existen opcionalmente en formas no solvatadas así como solvatadas.

El término "sujeto" o "paciente" abarca mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de Mammalian: humanos, primates no humanos tal como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tal como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tal como conejos, perros y gatos; animales

de laboratorio incluidos roedores, tal como ratas, ratones y conejillos de indias y similares. En un aspecto, el mamífero es un humano.

[0064] Como se usa en la presente, “tratamiento” o “que trata”, o “paliar” o “mejorar” se usan indistintamente. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen pero no se limitan a un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por “beneficio terapéutico” se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de tal manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía está afectado con el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones se administran, en algunas modalidades, a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

La familia RAF de cinasas

[0065] Las cinasas RAF son una familia de serina/tronina-proteínas cinasas que constituyen componentes centrales de la cascada de señalización de la proteína cinasa activada por mitógeno RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK) (también conocida como vía MAPK/ERK), una vía que media las señales de los receptores de superficie celular al núcleo para regular el crecimiento, diferenciación y supervivencia celular. Las proteínas RAF están relacionadas con los oncogenes retrovirales y se conservan estructuralmente de metazoarios a mamíferos, al igual que la vía MAPK/ERK. Su desregulación conduce a la proliferación, supervivencia y dediferenciación celular incontrolada. En consecuencia, las cinasas RAF están alteradas o activadas de manera inapropiada en la mayoría de los cánceres.

[0066] La vía de señalización MAPK/ERK es una red de proteínas en la célula que comunica una señal de un receptor en la superficie de la célula al ADN en el núcleo de la célula. La señal comienza cuando una molécula de señalización se une al receptor en la superficie celular y termina cuando el ADN en el núcleo expresa una proteína y produce algún cambio en la célula, tal como la división celular. La vía incluye muchas proteínas, que se comunican mediante la adición de grupos fosfato a una proteína vecina, que actúa como un interruptor molecular de “encendido” o “apagado”, y en general la vía se puede dividir en 3 pasos: (i) activación de Ras, (ii) una cascada de transducción de señal de cinasa, y (iii) regulación de traducción y transcripción. En resumen, un mitógeno extracelular o una molécula de señalización se une al receptor de membrana. Esto permite a Ras (una GTPasa pequeña) intercambiar su GDP por un GTP y activarse. La Ras activada activa la actividad de proteína cinasa de la cinasa RAF. La cinasa RAF fosforila y activa MEK (MEK1 y MEK2). Luego, MEK fosforila y activa una MAPK (también conocida como ERK). La activación de MAPK regula las actividades de varios factores de transcripción y también altera la traducción de ARNm a proteínas. Al alterar los niveles y actividades de los factores de

transcripción, la MAPK conduce a la transcripción alterada de genes que son importantes para el ciclo celular.

[0067] Hay tres isoformas de RAF de mamíferos conocidas: C-RAF (también conocida como RAF-1, o c-RAF-1), B-RAF y A-RAF. Todas las cinasas RAF comparten una estructura modular común que consiste de 3 regiones conservadas (CR1, CR2 y CR3) con funciones distintas. CR1 contiene (i) un dominio de unión a Ras (RBD), que es necesario para la interacción con Ras y con fosfolípidos de membrana necesarios para el reclutamiento de membrana, y (ii) un dominio rico en cisteína (CRD), que es un sitio de unión a Ras secundario y también es necesario para la interacción de CR1 con el dominio cinasa para la autoinhibición de RAF. CR2 contiene importantes sitios de fosforilación inhibitoria que participan en la regulación negativa de la unión a Ras y la activación de RAF. CR3 presenta el dominio cinasa, incluido el segmento de activación, cuya fosforilación es crucial para la activación de cinasa.

[0068] Funcionalmente, la estructura de RAF se puede dividir en una región N-terminal reguladora, que contiene el RBD, que es fundamental para la activación, así como sitios de fosforilación inhibitoria, y una región C-terminal catalítica, que incluye sitios de fosforilación necesarios para la activación de la cinasa. El dominio regulador restringe la actividad del dominio cinasa, y su eliminación da como resultado la activación oncogénica constitutiva. Sin embargo, la actividad del dominio de cinasa C-RAF aislado se somete a regulación adicional y se puede estimular mediante ésteres de forbol, v-Src y fosforilación.

[0069] El paso común y clave en la activación de las 3 isoformas de la cinasa RAF es el reclutamiento en membrana por una proteína de la familia Ras. Las cinasas RAF se encuentran en el citosol en su estado inactivo cuando se unen a proteínas 14-3-3. En presencia de Ras activa, se translocan a la membrana plasmática. La translocación a la membrana desencadena eventos de activación adicionales, tal como la unión de PP2A para desfosforilar el sitio pS259 inhibitor en RAF-1 (y presumiblemente los sitios correspondientes en A-RAF y B-RAF) y la co-localización con las cinasas responsables de las múltiples fosforilaciones de activación. Las secuencias que forman la interfaz de unión están bien conservadas en la familia RAF, así como Ras, lo que indica que varios miembros de la familia Ras tienen la capacidad de unirse a las cinasas RAF. H-Ras, N-Ras y K-Ras estimulan las 3 isoformas de RAF y son las únicas proteínas Ras que activan B-RAF. Por el contrario, A-RAF también se activa por R-Ras3, mientras que C-RAF responde débilmente a R-Ras3, Rit y TC21 también. Pero, todas las cinasas RAF comparten cinasas MEK1/2 como sustratos. MEK1/2 a su vez activa ERK1/2, y esta vía regula muchas funciones celulares tal como proliferación, diferenciación, migración o apoptosis celular.

C-RAF

[0070] C-RAF se identificó primero y es una isoforma expresada de manera ubicua. En humanos, C-RAF se codifica por el gen RAF1. C-RAF también tiene una variante de empalme conocida expresada preferentemente en el músculo y cerebro. C-RAF juega un papel crítico en la mediación

de los efectos celulares de señales del factor de crecimiento. En el estado inactivo, C-RAF existe en una conformación cerrada en la que la región reguladora del extremo N se pliega y ocluye la región catalítica. Esta conformación se estabiliza mediante una unión de dímero 14-3-3 a un sitio N-terminal, fosfo-S259 (pS259), y un sitio C-terminal, pS621. La desfosforilación de pS259 en la membrana celular por fosfatasas específicas (PP2A, PP1) libera 14-3-3 de su sitio de unión al extremo N en C-RAF, permitiendo de esta manera que se presenten cambios conformacionales que desenmascaran los dominios RBD y CRD en la región CR1 para permitir la unión a Ras y el reclutamiento en membrana.

B-RAF

[0071] B-RAF se codifica en humanos por el gen *BRAF*, también conocido como protooncogén B-RAF y homólogo del oncogén viral B del sarcoma murino v-RAF. El empalme alternativo da lugar a múltiples isoformas de B-RAF que se expresan diferencialmente en varios tejidos. Mientras que la activación de A-RAF y C-RAF requiere tanto la fosforilación como la desfosforilación de ciertos residuos, así como la unión a otras proteínas, B-RAF se activa inmediatamente después de la translocación a la membrana plasmática. B-RAF exhibe mayor actividad de cinasa basal que A-RAF y C-RAF. B-RAF requiere Ras y 14-3-3 para su activación y se inhibe o activa por PKA dependiendo de los niveles de expresión de 14-3-3, que deben ser altos para permitir la activación. La actividad de B-RAF también se regula por empalme. Las isoformas B-RAF que contienen el exón 8b están más fosforiladas en el sitio S365 inhibitorio, lo que conduce a una mayor interacción con 14-3-3 y fortalece la interacción inhibitoria entre el dominio regulador de extremo N y el dominio cinasa, lo que da como resultado una menor actividad cinasa.

A-RAF

[0072] La serina/treonina-proteína cinasa A-RAF o A-RAF es una enzima codificada por el gen *ARAF* en humanos. Hay 2 isoformas de empalme conocidas de A-RAF – DA-RAF1 y D-RAF2. Carecen del dominio cinasa y actúan como mutantes inhibidores dominantes de Ras y ARF GTPasas. DA-RAF1 es un regulador positivo de la diferenciación miogénica al mediar la inhibición de la vía ERK requerida para la diferenciación. Hay varias maneras en que A-RAF es diferente de las otras cinasas RAF. A-RAF es la única isoforma Raf regulada por la hormona esteroidea. Adicionalmente, la proteína A-RAF tiene sustituciones de aminoácidos en una región con carga negativa aguas arriba (en dirección 5') del dominio cinasa (región N), lo que contribuye a su baja actividad basal. A-RAF también se activa débilmente por H-Ras y Src oncogénicos y también muestra baja actividad de cinasa hacia MEK (la actividad de cinasa más baja hacia las proteínas MEK en la familia de cinasas Raf). Además de la fosforilación de MEK, A-RAF también inhibe MST2, un supresor tumoral y cinasa pro-apoptótica que no se encuentra en la vía MAPK. Al inhibir MST2, A-RAF evita que se produzca apoptosis. Sin embargo, esta inhibición solo se produce cuando el factor de empalme de ribonucleoproteína nuclear heterogénea H (hnRNP H) mantiene la expresión de una proteína A-RAF de longitud completa. Frecuentemente, las células tumorales

sobreexpresan hnRNP H que conduce a la expresión de longitud completa de A-Raf que luego inhibe la apoptosis, lo que permite que las células cancerosas que deben destruirse permanezcan vivas. A-RAF también se une a la piruvato cinasa M2 (PKM2), nuevamente fuera de la vía MAPK. PKM2 es una isoenzima de piruvato cinasa que es responsable del efecto Warburg en las células cancerosas. A-RAF regula por aumento la actividad de PKM2 al promover un cambio conformacional en PKM2. Esto provoca la transición de PKM2 de su forma dimérica de baja actividad a una forma tetramérica altamente activa. Esto hace que más carbonos de glucosa se conviertan en piruvato y lactato, produciendo energía para la célula, vinculando A-Raf a la regulación del metabolismo de la energía y transformación celular, las cuales son muy importantes en la tumorigénesis.

Inhibidores de la cinasa RAF

[0073] La activación anormal de la vía MAPK/ERK se encuentra con frecuencia en varios cánceres y es una diana para los productos terapéuticos contra cáncer. En particular, B-RAF se ha convertido en una de las dianas moleculares más atractivas para los productos terapéuticos contra cáncer porque con frecuencia se han encontrado mutaciones somáticas de B-RAF en tumores humanos. Aproximadamente el 20% de todas las muestras de cáncer analizadas hasta la fecha albergan mutaciones en B-RAF. B-RAF-V600E, una mutación de sentido erróneo en el dominio cinasa generada por la sustitución de ácido glutámico con valina en la posición 600 es la mutación B-RAF más común. C-RAF se muta en ~ 1% de los diversos tipos de tumores analizados y la tasa de mutaciones en A-RAF es incluso menor. B-RAF y C-RAF forman homodímeros y heterodímeros como parte de su mecanismo de activación y A-RAF estabiliza los complejos B-RAF:C-RAF para mantener la eficiencia de señalización. Además, es C-RAF, no B-RAF, que transmite señales de RAS oncogénico a MEK. Por lo tanto, en diferentes contextos, cada una de las isoformas de RAF actúan como una diana terapéutica potencial.

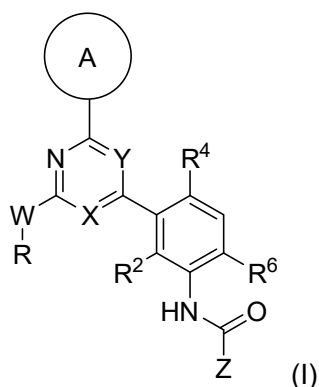
[0074] Sorafenib fue el primer inhibidor de RAF en entrar en ensayos clínicos. Sorafenib es un fármaco de especificidad amplia que inhibe cinasas adicionales, incluida la familia de receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2 y VEGFR-3), la familia de receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-b y KIT) y FLT3. Los ensayos clínicos no mostraron correlación entre las respuestas clínicas con el estado de mutación B-RAF, lo que indica que es un inhibidor deficiente de B-RAF. Esto llevó al desarrollo de una nueva generación de inhibidores de B-RAF, incluidos, pero no limitados a vemurafenib, SB-590885 y dabrafenib (GSK2118436). Aunque los resultados iniciales de los estudios clínicos en melanoma mutante de B-RAF fueron alentadores, a medida que comenzaron las pruebas clínicas en otros cánceres mutados de B-RAF (como los cánceres de tiroides y colorrectal) se hizo evidente que los tumores de diferentes tipos de células que albergan mutaciones de B-RAF respondieron de manera diferente a la inhibición selectiva de B-RAF. Adicionalmente, la existencia de resistencia primaria y secundaria a la inhibición de RAF se plantea como uno de los mayores desafíos para el progreso

de la terapia con inhibidores de la cinasa RAF. Los mecanismos de resistencia se dividen en dos grandes categorías. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan resistencia intrínseca/primaria. El otro 50% de los pacientes responde inicialmente (>30% de encogimiento tumoral) al inhibidor de RAF, pero posteriormente desarrolla una enfermedad progresiva asociada con resistencia adquirida/secundaria al inhibidor de RAF. Estas dos categorías no son mutuamente excluyentes porque casi todos los respondedores tienen enfermedad remanente y, por lo tanto, pueden mostrar resistencia intrínseca. Los determinantes de la resistencia al inhibidor primario de RAF parecen variar con el tipo de tumor, con alteración en la señalización de RTK también involucrada. Los potenciales mecanismos de resistencia al inhibidor secundario de B-RAF incluyen, pero no se limitan a, reactivación de las vías ERK1/2, regulación por aumento de la señalización de RTK, regulación por aumento del receptor tirosina cinasas, mutaciones en RAS y regulación por aumento de COT. El empalme y amplificación alternativos de B-Raf de B-RAF-V600E también se han implicado en ~ 30 y 20% de los pacientes, respectivamente. Además, los inhibidores de la cinasa RAF provocan una activación paradójica de la vía MAPK, lo que, en algunos casos, conduce al desarrollo de neoplasias malignas secundarias impulsadas por la mutación RAS. Como tal, existe la necesidad en el campo de nuevos inhibidores de cinasa RAF que superen los escollos y desafíos existentes planteados por los inhibidores actuales.

Compuestos heteroaromáticos inhibidores de RAF

[0075] En un aspecto, en la presente se proporciona un compuesto heteroaromático inhibidor de RAF.

[0076] Una modalidad proporciona un compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la Fórmula (I):



en donde,

el anillo A es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros, o heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros;

W es NH, NR⁷, u O;

X es N, C-H, C-F o C-CN;

Y es N, C-F o C-H;

R es H, C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido, (C1-C8 alquilenos opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C3-C6 cicloalquilenos opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C4-C8 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, (C3-C6 cicloalquilalquilenos opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C3-C6 heterociclilo opcionalmente sustituido, (C3-C6 heterociclilos opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C3-C6 heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, (C3-C6 heterocicilalquilenos opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂ o C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido-CO-;

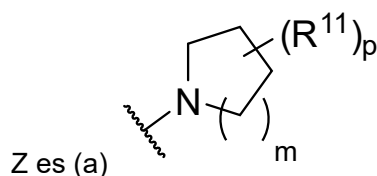
R² es H, D o F;

R⁴ es halógeno, C1-C3 alquilo opcionalmente sustituido, -CD₃ o C1-C3 alcoxi opcionalmente sustituido;

R⁶ es H, D, Cl o F;

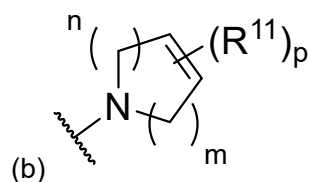
R⁷ es C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido; o R no es H, y R y R⁷ opcionalmente se unen para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido;

Z es:



en donde m es 0, 1, 2 o 3; p es 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada R¹¹ se selecciona independientemente de amino, alquilamino, dialquilamino, -OH, halógeno, C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, C1-C6 alcoxi opcionalmente sustituido, C2-C6 alquinilo opcionalmente sustituido, -S-alquilo opcionalmente sustituido, -SO₂alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilaquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterocicilalquilo opcionalmente sustituido; o dos grupos R¹¹ conjuntamente forman un oxo; o



en donde m es 0, 1, 2 o 3; n es 0, 1, 2 o 3; p es 0, 1, 2, 3 o 4; y

cada R¹¹ se selecciona independientemente de amino, alquilamino, dialquilamino, -OH, halógeno, C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, C1-C6 alcoxi opcionalmente sustituido, C2-C6 alquinilo opcionalmente sustituido, -S-alquilo opcionalmente sustituido, -SO₂alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterocicilalquilo opcionalmente sustituido; o dos grupos R¹¹ conjuntamente forman un oxo.

[0077] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros.

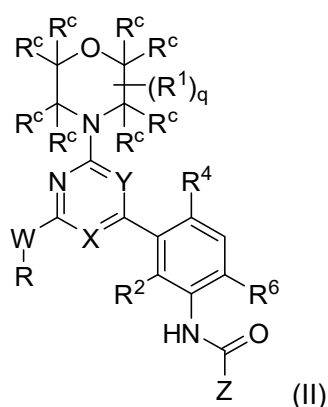
[0078] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es una piridina opcionalmente sustituida o pirrazol opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un 4-piridinilo opcionalmente sustituido o 3-pirrazol opcionalmente sustituido.

[0079] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros.

[0080] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un dihidropirano opcionalmente sustituido, tetrahidropirano opcionalmente sustituido, dihidrofurano opcionalmente sustituido o tetrahidrofurano opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un dihidro-2H-piran-4-ilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiran-4-ilo opcionalmente sustituido, 2,5-dihidrofuran-3-ilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofuran-3-ilo opcionalmente sustituido, 3-oxabicyclo [3.1.0]hexan-1-ilo, o 3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-6-ilo.

[0081] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida.

[0082] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la Fórmula (II):



en donde,

W es NH, NR⁷, u O;

X es N, C-H, C-F o C-CN;

Y es N, C-F o C-H;

R es H, C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido, (C1-C8 alquilenos opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, (C3-C6 cicloalquilenos opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C4-C8 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, (C3-C6 cicloalquilalquilenos opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C3-C6 heterociclilo opcionalmente sustituido, (C3-C6 heterociclilos opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C3-C6 heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, (C3-C6 heterociclilalquilenos opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂ o C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido-CO-;

R¹ es C1-C3 alquilo opcionalmente sustituido y q es 0, 1 o 2;

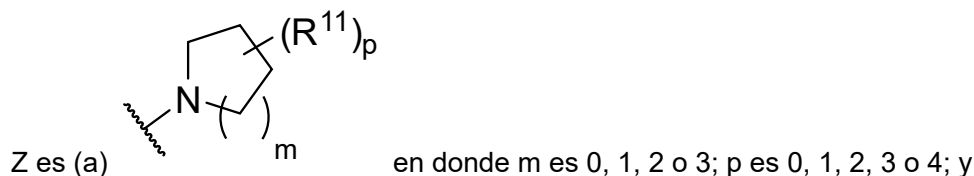
R² es H, D o F;

R⁴ es halógeno, C1-C3 alquilo opcionalmente sustituido, -CD₃ o C1-C3 alcoxi opcionalmente sustituido;

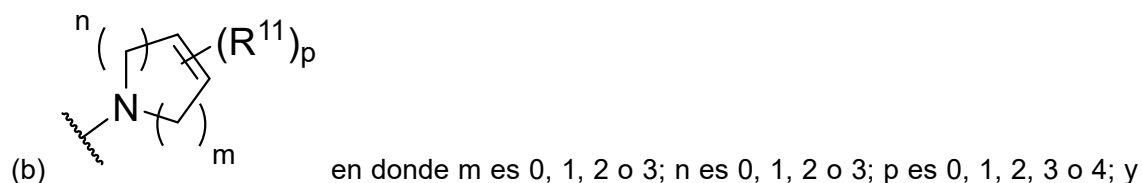
R⁶ es H, D, Cl o F;

R⁷ es C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido; o R no es H, y R y R⁷ opcionalmente se unen para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^c es H o D;

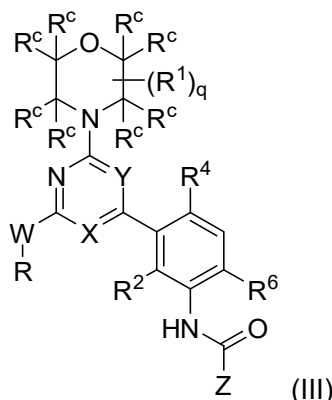


cada R¹¹ se selecciona independientemente de amino, alquilamino, dialquilamino, -OH, halógeno, C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, C1-C6 alcoxi opcionalmente sustituido, C2-C6 alquileno opcionalmente sustituido, -S-alquilo opcionalmente sustituido, -SO₂alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido; o dos grupos R¹¹ conjuntamente forman un oxo; o



cada R¹¹ se selecciona independientemente de amino, alquilamino, dialquilamino, -OH, halógeno, C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, C1-C6 alcoxi opcionalmente sustituido, C2-C6 alquileno opcionalmente sustituido, -S-alquilo opcionalmente sustituido, -SO₂alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido; o dos grupos R¹¹ conjuntamente forman un oxo.

[0083] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la Fórmula (III):



en donde,

W es NH u O;

X es N, C-H o C-CN;

Y es N o C-H;

R es C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido, -(C1-C8 alquilenos opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, -(C3-C6 cicloalquileno opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C4-C6 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, -(C3-C6 cicloalquilalquilenos opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂, C3-C6 heterociclilo opcionalmente sustituido, -(C3-C6 heterociclil)-OPO(OH)₂, C3-C6 heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, -(C3-C6 heterociclilalquilenos opcionalmente sustituido)-OPO(OH)₂;

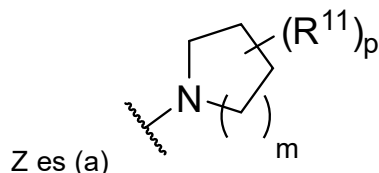
R¹ es C1-C3 alquilo opcionalmente sustituido y q es 0, 1 o 2;

R² es H, D o F;

R⁴ es halógeno, C1-C3 alquilo opcionalmente sustituido, -CD₃ o C1-C3 alcoxi opcionalmente sustituido;

R⁶ es H, D, Cl o F;

R^c es H o D;



en donde m es 0, 1, 2 o 3; p es 0, 1, 2, 3 o 4; y cada R¹¹ se selecciona independientemente de amino, alquilamino, dialquilamino, -OH, halógeno, C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, C1-C6 alcoxi opcionalmente sustituido, C2-C6 alquino opcionalmente sustituido, -S-alquilo opcionalmente sustituido, -SO₂alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido; o dos grupos R¹¹ conjuntamente forman un oxo.

[0084] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es NH.

[0085] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I) o (II), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es NR7. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I) o (II), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R7 es C1 alquilo opcionalmente sustituido.

[0086] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I) o (II), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es NR7, R no es H, y R y R7 se unen para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I) o (II), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo heterociclilo opcionalmente sustituido es un anillo 1-aztidinilo, 1-pirrolidinilo o 1-piperidinilo. Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (I) o (II), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo heterociclilo opcionalmente sustituido está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de -OH, halógeno, C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido o C1-C6 alcoxi opcionalmente sustituido.

[0087] Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, C4-C8 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 heterociclilo opcionalmente sustituido o C3-C6 heterocicilalquilo opcionalmente sustituido.

Otra modalidad proporciona el compuesto de Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, C4-C6 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 heterociclilo opcionalmente sustituido o C3-C6 heterocicilalquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C1-C4 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C1-C3 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C1-C2 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido y el alquilo está sustituido con al menos un hidroxilo.

[0088] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I) o (II), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es H.

[0089] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I) o (II), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido-CO-.

[0090] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido.

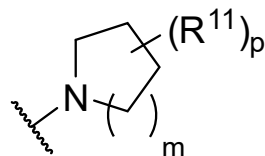
[0091] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C4-C6 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido.

[0092] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C3-C6 heterociclilo opcionalmente sustituido.

[0093] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C3-C6 heterociclilalquilo opcionalmente sustituido.

[0094] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (II)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R1 es C1 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (II)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde q es 0. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (II)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde q es 1.

[0095] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato

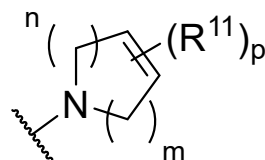


farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es . Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 2. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 1. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 2.

[0096] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C4 alquilo opcionalmente

sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C3 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C2 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C4 fluoroalquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es -CH₂CF₃. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido.

[0097] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato



farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es . Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 2. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 1. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 2. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 1. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 2.

[0098] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C4 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C3 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C2 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C4 fluoroalquilo opcionalmente

sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es -CH₂CF₃. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido.

[0099] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es NH y el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida.

[00100] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es NH y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00101] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00102] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es NH, el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida, y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00103] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C1-C4 alquilo opcionalmente sustituido, W es NH y el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida.

[00104] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C1-C4 alquilo opcionalmente sustituido, W es NH y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00105] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C1-C4 alquilo opcionalmente sustituido, el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es C1-C4 alquilo opcionalmente sustituido, W es NH, el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida, y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00106] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H, Y es C-H, W es NH y el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida.

[00107] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H, Y es C-H, W es NH y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00108] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H, Y es C-H, el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00109] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H, Y es C-H, W es NH, el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida, y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

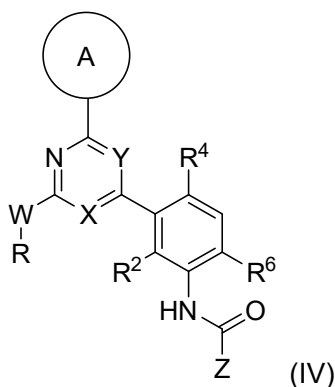
[00110] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H, Y es C-H, R es C1-C4 alquilo opcionalmente sustituido, W es NH y el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida.

[00111] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H, Y es C-H, R es C1-C4 alquilo opcionalmente sustituido, W es NH y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00112] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H, Y es C-H, R es C1-C4 alquilo opcionalmente sustituido, el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00113] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(III), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H, Y es C-H, R es C1-C4 alquilo opcionalmente sustituido, W es NH, el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida, y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00114] Una modalidad proporciona un compuesto, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura de la Fórmula (IV):



en donde,

el anillo A es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros, o heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros;

W es NH, o NR⁷;

X es N, C-H, C-F o C-CN;

Y es N, C-F o C-H;

R es -SO₂-(C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido), -SO₂-(C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido), -SO₂-(C4-C8 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido), -SO₂-(C3-C6 heterociclilo opcionalmente sustituido), -SO₂-(C3-C6 heterocicilalquilo opcionalmente sustituido),

-SO₂-N(R⁸)R⁹-C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido, -CO₂-C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido o -CO-N(R⁸)R⁹-C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido;

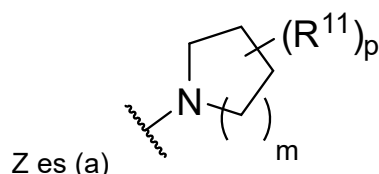
R² es H, D o F;

R⁴ es halógeno, C1-C3 alquilo opcionalmente sustituido, -CD₃ o C1-C3 alcoxi opcionalmente sustituido;

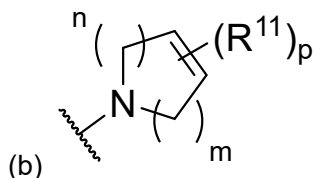
R⁶ es H, D, Cl o F;

R⁷ es C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido; o R y R⁷ opcionalmente se unen para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de H o C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido;



en donde m es 0, 1, 2 o 3; p es 0, 1, 2, 3 o 4; y cada R¹¹ se selecciona independientemente de amino, alquilamino, dialquilamino, -OH, halógeno, C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, C1-C6 alcoxi opcionalmente sustituido, C2-C6 alquinilo opcionalmente sustituido, -S-alquilo opcionalmente sustituido, -SO₂alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilaquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido; o dos grupos R¹¹ conjuntamente forman un oxo; o



en donde m es 0, 1, 2 o 3; n es 0, 1, 2 o 3; p es 0, 1, 2, 3 o 4; y cada R¹¹ se selecciona independientemente de amino, alquilamino, dialquilamino, -OH, halógeno, C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido, C1-C6 alcoxi opcionalmente sustituido, C2-C6 alquinilo opcionalmente sustituido, -S-alquilo opcionalmente sustituido, -SO₂alquilo opcionalmente sustituido, C3-C6 cicloalquilaquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilalquilo opcionalmente sustituido; o dos grupos R¹¹ conjuntamente forman un oxo.

[00115] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros.

[00116] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es una piridina opcionalmente sustituida o pirrazol opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la

Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un 4-piridinilo opcionalmente sustituido o 3-pirrazol opcionalmente sustituido.

[00117] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un heterociclilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros.

[00118] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un dihidropirano opcionalmente sustituido, tetrahidropirano opcionalmente sustituido, dihidrofurano opcionalmente sustituido o tetrahidrofurano opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es un dihidro-2H-piran-4-ilo opcionalmente sustituido, tetrahidropiran-4-ilo opcionalmente sustituido, 2,5-dihidrofuran-3-ilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofuran-3-ilo opcionalmente sustituido, 3-oxabicyclo [3.1.0]hexan-1-ilo, o 3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-6-ilo.

[00119] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida.

[00120] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es NH.

Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde NR7. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R7 es C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R y R7 se unen opcionalmente para formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido.

[00121] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es -SO₂-(C1-C8 alquilo opcionalmente sustituido).

[00122] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es -SO₂-(C3-C6 cicloalquilo opcionalmente sustituido).

[00123] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es -SO₂-(C4-C8 cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido).

[00124] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es -SO₂-(C3-C6 heterociclilo opcionalmente sustituido).

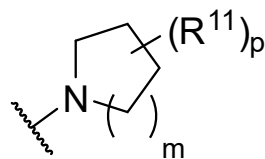
[00125] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es $-\text{SO}_2-(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ heterociclilalquilo} \text{ opcionalmente sustituido})$.

[00126] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es $-\text{SO}_2\text{-N(R}_8\text{)R}_9\text{-C}_1\text{-C}_8$ alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R₈ y R₉ se selecciona independientemente de H o C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido.

[00127] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_8$ alquilo opcionalmente sustituido.

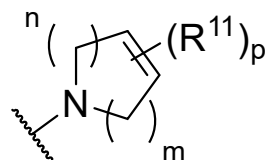
[00128] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es $-\text{CO-N (R}_8\text{)R}_9\text{-C}_1\text{-C}_8$ alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R₈ y R₉ se selecciona independientemente de H o C₁-C₈ alquilo opcionalmente sustituido.

[00129] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato



farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es . Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 2. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 1. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 2.

[00130] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato



farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es . Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o

solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 2. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 1. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 2. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 1. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 2.

[00131] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C6 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C4 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C3 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C2 alquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es C1-C4 fluoroalquilo opcionalmente sustituido. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es -CH₂CF₃. Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R11 es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido.

[00132] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es NH y el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida.

[00133] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es NH y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00134] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00135] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde W es NH, el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida, y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00136] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H, Y es C-H, W es NH y el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida.

[00137] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H, Y es C-H, W es NH y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00138] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H, Y es C-H, el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00139] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H, Y es C-H, W es NH, el anillo A es una morfolina opcionalmente sustituida, y Z es 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina.

[00140] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N; e Y es C-H.

[00141] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es N; e Y es N.

[00142] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H; e Y es C-H.

[00143] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H; e Y es N.

[00144] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-F; e Y es C-H.

[00145] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es C-H; e Y es C-F.

[00146] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₂ es H.

[00147] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₄ es C₁-C₃ alquilo opcionalmente sustituido.

[00148] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₄ es C₁ alquilo opcionalmente sustituido.

[00149] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₄ es CH₃.

[00150] Otra modalidad proporciona el compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₆ es H.

[00151] En algunas modalidades, el compuesto heteroaromático inhibidor de la cinasa RAF como se describe en la presente tiene una estructura proporcionada en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo de química de síntesis	Estructura de compuesto	Nombre de compuesto
1		(3S)-N-(3-(6-((3,3-difluorociclopentil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
2		(S)-N-(3-(6-(((R)-3,3-difluorociclopentil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
3		(S)-N-(3-(6-(((S)-3,3-difluorociclopentil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

4 y 5		(S)-N-(3-(2-(((1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (S)-N-(3-(2-(((1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
6		(S)-N-(3-(2-(((3-hidroxioxetan-3-il)metil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

7		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-((3,3-difluorociclopentil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
8 y 9		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(((<i>R</i>)-3,3-difluorociclopentil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(((<i>S</i>)-3,3-difluorociclopentil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

10		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[3-(2-[[<i>cis</i> -3-hidroxiciclopentil]amino]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
11 y 12		(S)- <i>N</i> -(3-(2-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-hidroxiciclopentil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (S)- <i>N</i> -(3-(2-(((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-hidroxiciclopentil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

13		(S)-N-(3-(2-(((R)-2-hidroxiampil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
14		(S)-N-(3-(2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
15		(S)-N-(3-(2-(3-hidroxiiazetidin-1-il)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

16		(S)-N-(3-(2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
17		(R)-N-(3-(2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)-1-carboxamida
18		(R)-N-(3-(2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxamida

19		(S)-N-(3-(2-((2-hidroxietil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
20		N-(3-(2-((2-hidroxietil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxamida
21		(S)-N-(3-(2-((2-hidroxietil)(metil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

22		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(2-((2-hidroxietyl)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometoksi)pirrolidin-1-carboxamida
23		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(((<i>R</i>)-2-hidroxiampil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometoksi)pirrolidin-1-carboxamida
24		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(2-((2-hidroxiampil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-1-carboxamida

25		(S)-N-(3-(2-(((R)-2-hidroxiampil)(metil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
26		(S)-N-(3-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(((R)-2-hidroxiampil)amino)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
27		(S)-N-(3-(2-(((R)-2-hidroxiampil)amino)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

28		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(2-((2-hidroxiopropil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-1-carboxamida
29		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(3-(2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirrol-1-carboxamida
30		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(((<i>S</i>)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

31		(S)-N-(3-(2-(((S)-2-hidroxiopropil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
32		(S)-N-(3-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
33		(S)-N-(3-(2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

34		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
35		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
36		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-(((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

37		(S)-N-(3-(2-(((1R,4S)-4-idroxi-4-metilciclohexil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
38		(S)-N-(3-(2-(3-idroxi-3-metilazetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
39		(S)-N-(3-(2-(isopropilamino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

40		(S)-N-(3-(2-(terc-butilamino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
41		(S)-N-(3-(2-((1-idroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
42		(S)-N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(oxetan-3-ilamino)piridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

43		(S)-N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
44		(S)-N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
45		(S)-N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(((R)-tetrahydro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

46		(S)-N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
47		(S)-N-(3-(2-(((1S,3R)-3-hidroxiciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
48		(S)-N-(3-(2-(((1R,3S)-3-hidroxiciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

49		(S)-N-(3-(2-(((R)-1-hidroxiбутан-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
50		(S)-N-(3-(2-(((R)-1-metoxipropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
51		(S)-N-(3-(2-(((S)-2-metoxipropil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

52		(S)-N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)amino)piridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
53		(3S)-N-(4-metil-3-(2-((3-metiltetrahidrofuran-3-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
54		(S)-N-(3-(2-((1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

55		(S)-N-(3-(2-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
56		(S)-N-(4-metil-3-(2-((3-metiloxetan-3-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
57		(S)-N-(4-metil-3-(2-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

58		(S)-N-(3-(2-((1-(hidroximetil)ciclopropil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
59 y 60		(S)-N-(3-(2-(((1R,3S)-3-hidroxi-1-metilciclobutil) amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (S)-N-(3-(2-(((1S,3R)-3-hidroxi-1-metilciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

61		(S)-N-(3-(2-(((2R,3R)-3-idrossibutan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
62		(3S)-N-(3-(2-((1-cianopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

63 y 64		(S)-N-(3-(2-(((1S,4R)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (S)-N-(3-(2-(((1R,4S)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
65		(S)-N-(3-(2-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

66		(S)-N-(3-(2-amino-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
67		(S)-N-(4-metil-3-(2-(metilamino)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
68		(S)-N-(3-(2-(((R)-1-idroxiopropan-2-il)amino)-6-(3-oxomorfolino)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

69		(S)-N-(3-(2-acetamido-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
70		(S)-N-(3-(3-fluoro-2-(((R)-1-idroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
71		(S)-N-(3-(3-fluoro-6-(((R)-1-idroxiopropan-2-il)amino)-2-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

72 y 73		(S)-N-(3-(2-((2S,3R)-3-hidroxi-2-metilazetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (S)-N-(3-(2-((2S,3S)-3-hidroxi-2-metilazetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
74		(S)-N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(((S)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

75		(S)-N-(3-(2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
76		(S)-N-(2-fluoro-5-(2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
77		(R)-N-(2-fluoro-5-(2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxamida

78		(S)-N-(3-(2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-6-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
79		(3S)-N-(3-(2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-(tetrahidrofuran-3-il)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
80		(S)-N-(3-(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il) amino)-6-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

81		(S)-N-(3-(6-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
82		(S)-N-(3-(2'-amino-6-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
83		(S)-N-(3-(2'-ciano-6-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

84 y 85		(S)-N-(3-(2-((1R,6S)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-6-il)-6-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (S)-N-(3-(2-((1S,6R)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-6-il)-6-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
86		(S)-N-(3-(2-(((R)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

87		(S)-N-(3-(2-(((S)-2,3-dihidroxiopropil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
88 y 89		(S)-N-(3-(2-((1S,5R)-3-oxabicyclo[3.1.0] hexan-1-il)-6-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (S)-N-(3-(2-((1R,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0] hexan-1-il)-6-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

90 y 91		(S)-N-(3-(6-(((R)-2-hidroxiopropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (R)-N-(3-(6-(((R)-2-hidroxiopropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
92		(S)-N-(3-(2-(((R)-2-hidroxiopropil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

93		(S)-N-(3-(6-(((S)-2-hidroxiopropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
94		(S)-N-(3-(6-((2-hidroxietyl)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
95		(S)-N-(3-(6-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

96		(S)-N-(3-(6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
97		(S)-N-(3-(2-((2-hidroxietyl)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
98		(S)-N-(3-(2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

99		(S)-N-(3-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
100		(S)-N-(3-(6-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
101		(S)-N-(3-(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

102 y 103		(R)-N-(3-(2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (S)-N-(3-(2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
104		(S)-N-(3-(2-(((S)-2-hidroxi-propil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

105		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-[2-[(3 <i>R</i>)-3-aminopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
106		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-[2-[(3 <i>S</i>)-3-aminopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
107		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-[2-[(3 <i>R</i>)-3-aminopiperidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

108		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-[2-[(3 <i>S</i>)-3-aminopiperidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
109		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
110		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-[2-[(3 <i>R</i>)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

111		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[4-metil-3-[2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
112		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[4-metil-3-[2-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
113		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[3-[2-metanosulfonamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

114		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[3-[2-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
115		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
116		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-[2-[(5 <i>R</i>)-5-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

117		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-metil-3-(2-morfolino-6-(2-oxo-3-azabicclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
118		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
119		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

120		(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[3-[2-ciclopropanesulfonamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
121		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-((<i>S</i>)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
122		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-((<i>S</i>)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

123		(S)-N-(3-(2-((S)-3-amino-3-metilpirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
124		(S)-N-(3-(2-((S)-3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
125		(3S)-N-(3-[2-[(4R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

126		(3S)-N-[3-[2-(1,1-dioxo-1lambda6,2-tiazolidin-2-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
127		(S)-N-(3-(2-((R)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

128 y 129		(S)-N-(3-(2-((R)-3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (S)-N-(3-(2-((S)-3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
-----------	--	---

130 y 131		(3S)-N-(3-(2-((1R)-1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (3S)-N-(3-(2-((1S)-1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
132		(S)-N-(3-(2-((R)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

133 y 134		(S)-N-(3-(2-((R)-4-amino-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (S)-N-(3-(2-((S)-4-amino-3,3-difluoropirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
-----------	--	---

135 y 136		(3S)-N-(3-{2-[(3R,4R)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (3S)-N-(3-{2-[(3S,4S)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
137		(S)-N-(4-metil-3-(2-(((R)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

138		(S)-N-(4-metil-3-(2-(((S)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
139		(3S)-N-{3-[2-etanosulfonamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
140		(3S)-N-{4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(propano-2-sulfonamido)piridin-4-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

141		(3S)-N-{4-metil-3-[2-(1-metilciclopropanesulfonamido)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida
-----	--	--

Preparación de Compuestos

[00152] Los compuestos usados en las reacciones descritas en la presente se elaboran de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en esta técnica, a partir de productos químicos disponibles comercialmente y/o de compuestos descritos en la literatura química. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales estándar incluidos Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

[00153] Los libros de referencia y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos descritos en la presente, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Los libros de referencia adecuados adicionales y el tratado que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos descritos en la presente, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación,

incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

[00154] Los reactivos específicos y análogos se identifican opcionalmente a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (póngase en contacto con la American Chemical Society, Washington, D.C. para obtener más detalles). Los productos químicos que se conocen pero no están disponibles comercialmente en catálogos se preparan opcionalmente por casas de síntesis química personalizadas, donde muchas de las casas de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizados. Una referencia útil para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos descritos en la presente es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Composiciones Farmacéuticas

[00155] En ciertas modalidades, el compuesto heteroaromático inhibidor de la cinasa RAF descrito en la presente se administra como un producto químico puro. En otras modalidades, el compuesto heteroaromático inhibidor de la cinasa RAF descrito en la presente se combina con un portador farmacéuticamente adecuado o aceptable (al que también se hace referencia en la presente como un excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable) o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado sobre la base de una vía de administración elegida y práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00156] En la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto heteroaromático inhibidor de la cinasa RAF como se describe en la presente,

o un estereoisómero, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El o los portadores(o excipientes) son aceptables o adecuados si el portador es compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto o el paciente) de la composición.

[00157] Una modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00158] Una modalidad proporciona un método para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[00159] En ciertas modalidades, el compuesto heteroaromático inhibidor de la cinasa RAF como se describe por la Fórmula (I)-(IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, está sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente 5%, o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0.1%, de otras moléculas pequeñas orgánicas, tal como compuesto sin reaccionar o subproductos de síntesis que se crean, por ejemplo, en uno o más de los pasos de un método de síntesis.

[00160] Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, tabletas, píldoras, sobres o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa o de otro material adecuado que se disuelve fácilmente en el tracto digestivo. En algunas modalidades, se utilizan portadores sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. (Ver por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00161] En algunas modalidades, el compuesto heteroaromático inhibidor de la cinasa RAF como se describe por la Fórmula (I)-(IV), o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula para la administración por inyección. En algunos casos, la formulación de inyección es una formulación acuosa. En algunos casos, la formulación de inyección es una formulación no acuosa. En algunos casos, la formulación de inyección es una formulación basada en aceite, tal como aceite de ajonjolí, o similar.

[00162] La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto heteroaromático inhibidor de la cinasa RAF como se describe en la presente difiere dependiendo del sujeto o condición del paciente (por ejemplo, humano). En algunas modalidades, estos factores incluyen el estado de salud general, edad y otros factores.

[00163] Las composiciones farmacéuticas se administran de una manera adecuada para la enfermedad que se tratará (o prevendrá). Una dosis adecuada y una duración y frecuencia adecuadas de administración se determinarán por factores tal como la condición del paciente, tipo

y gravedad de la enfermedad del paciente, forma particular del ingrediente activo y método de administración. En general, una dosis y régimen de tratamiento adecuados proporcionan la o las composiciones en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, tal como remisiones completas o parciales más frecuentes, o supervivencia general y/o libre de enfermedad más prolongada, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas en general se determinan utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima depende de la masa corporal, peso o volumen sanguíneo del paciente.

[00164] Las dosis orales habitualmente varían de aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 1000 mg, una a cuatro veces, o más, por día.

Métodos de Tratamiento

[00165] Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.

[00166] Una modalidad proporciona un compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de cáncer o enfermedad neoplásica.

[00167] Una modalidad proporciona un uso de un compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer o enfermedad neoplásica.

[00168] En algunas modalidades, en la presente se describe un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente un compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, en la presente se describe un método para tratar cáncer en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I)-(IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00169] En la presente se proporciona el método en donde la composición farmacéutica se administra por vía oral. En la presente se proporciona el método en donde la composición farmacéutica se administra mediante inyección.

[00170] Otras modalidades y usos serán evidentes para un experto en la técnica a la luz de las presentes descripciones. Los siguientes ejemplos se proporcionan meramente como ilustrativos de varias modalidades y no se interpretará que limitan la invención de ninguna manera.

EJEMPLOS

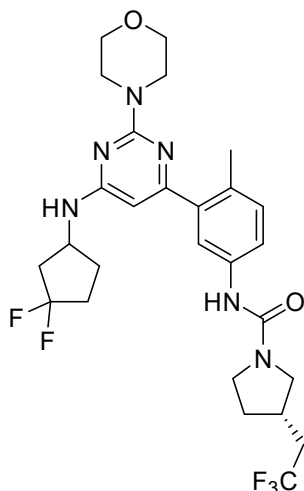
I. Síntesis química

[00171] En algunas modalidades, los compuestos heteroaromáticos inhibidores de la cinasa RAF descritos en la presente se sintetizan de acuerdo con los siguientes ejemplos. Como

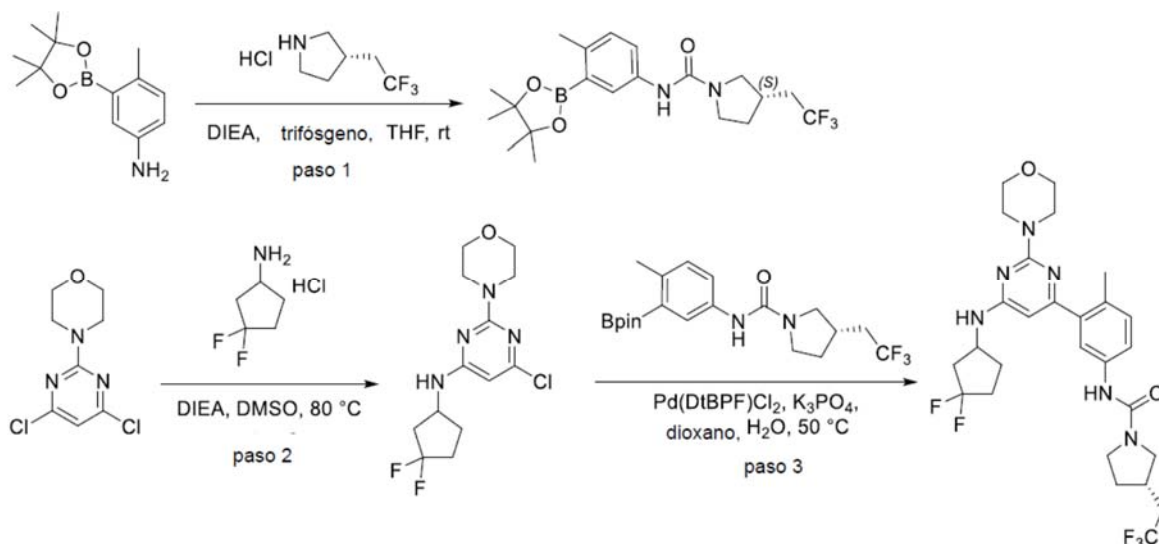
se usa posteriormente, y a lo largo de la descripción de la invención, las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, se entenderán que tienen los siguientes significados:

°C	grados Celsius
δ_{H}	cambio químico en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano
DCM	Diclorometano (CH_2Cl_2)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EA	acetato de etilo
ESI	ionización por electropulverización
Et	etilo
g	gramo(s)
h	hora(s)
HPLC	Cromatografía líquida de alto desempeño
Hz	hercios
J	Constante de acoplamiento (en espectrometría de RMN)
LCMS	Cromatografía líquida-Espectrometría de masas
μ	micro
m	multiplete (espectral); metro(s); mili
M	molar
M^+	ion molecular original
Me	metilo
MHz	megahercios
min	minuto(s)
mol	mol(es); molecular (como en peso mol)
mL	mililitro
MS	espectrometría de masas
nm	nanómetro(s)
NMR	resonancia magnética nuclear
pH	potencial de hidrógeno; una medida de la acidez o basicidad de una solución
PE	éter de petróleo
RT	temperatura ambiente
s	singlete (espectral)
t	triplete (espectral)
T	temperatura
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

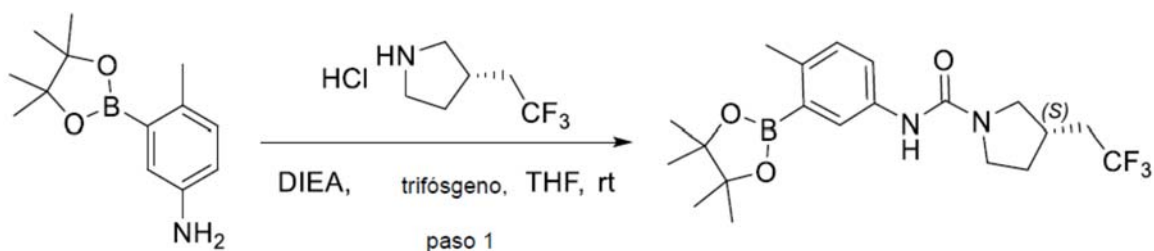
[00172] Ejemplo 1: (3S)-N-(3-[6-[(3,3-difluorociclopentil)amino]-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00173] Esquema de síntesis



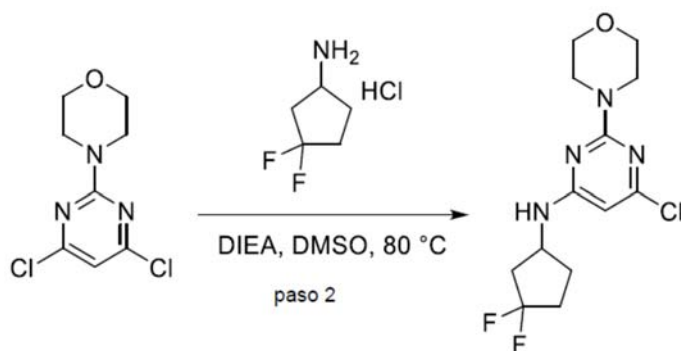
[00174] Preparación 1A: (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00175] A una solución agitada de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (11.0 g, 47.186 mmol, 1.00 equiv.) en THF (1000 mL) se agregaron DIEA (30.5 g, 235.930 mmol, 5.00 equiv.) y trifósgeno (5.6 g, 18.874 mmol, 0.40 equiv.) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A

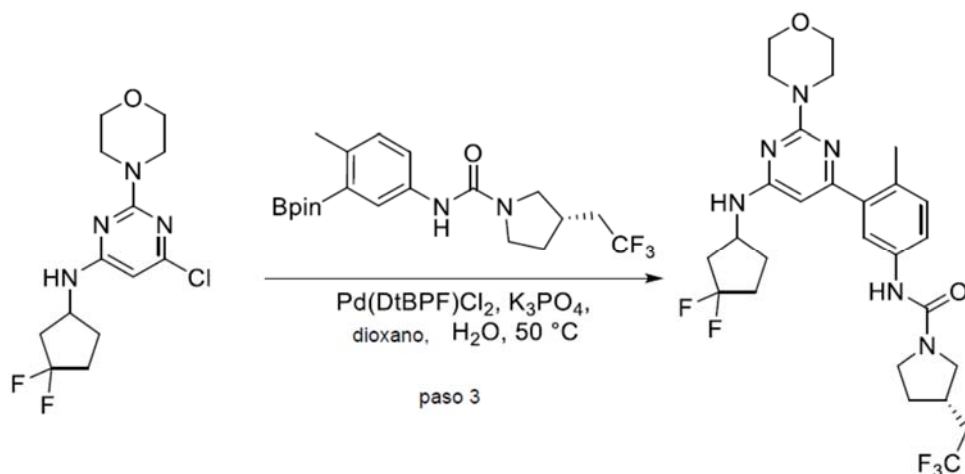
esto se agregó una solución de clorhidrato de (3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina (8.95 g, 47.186 mmol, 1.00 equiv.) en THF (100 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en PE (5% -45%) para proporcionar (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (16.3 g, 84%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{20}H_{28}BF_3N_2O_3$ $[M + H]^+$, 413.21, encontrado 413.25. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.75 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.43 (td, $J = 9.6, 6.6$ Hz, 1H), 3.11 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 16.5, 8.4$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.37-2.18 (m, 3H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.36 (s, 12H). ^{19}F NMR (282 MHz, cloroformo-*d*) δ -64.95.

[00176] Preparación 1B: N-(3,3-dimetilciclopentil)-6-metil-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-amina



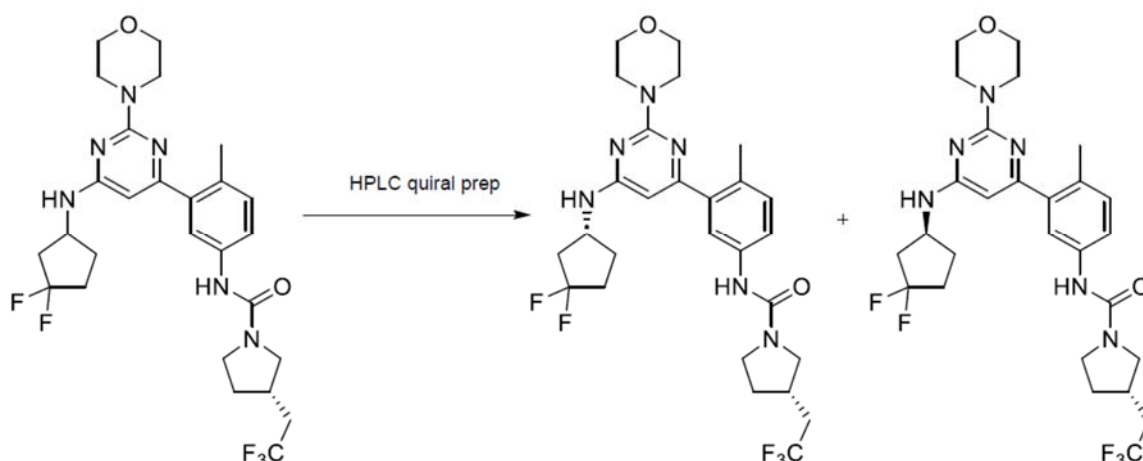
[00177] A una solución agitada de 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (140 mg, 0.598 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluorociclopentan-1-amina (104 mg, 0.658 mmol) en DMSO (1 MI) se adicionó DIEA (386 mg, 2.990 mmol) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 MI). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 MI). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 MI), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/(EA/EtOH=3:1) (3:1) para proporcionar N-(3,3-dimetilciclopentil)-6-metil-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-amina (160 mg, 92%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{13}H_{17}ClF_2N_4O$ $[M + H]^+$, 319.11, encontrado 319.15. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.55 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.61 (s, 8H), 3.42 (s, 2H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.28-1.92 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -87.90 (2F).

[00178] Ejemplo 1: (3S)-N-(3-[6-[(3,3-difluorociclopentil)amino]-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00179] A una solución agitada de 6-cloro-*N*-(3,3-difluorociclopentil)-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-amina (140 mg, 0.439 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (181 mg, 0.439 mmol) y K₃PO₄ (186 mg, 0.878 mmol,) en dioxano:H₂O = 2:1 (2 mL) se adicionó Pd(DtBPF)Cl₂ (29 mg, 0.044 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se monitoreó por LCMS. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/(EA/EtOH=3:1) (2:1) para proporcionar 150 mg de producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge C18 OBD Prep, 100Å, 10 µm, 19 mm X 250 mm; Fase móvil A: Agua (10 MMOL/L NH₄HCO₃), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 40% B a 80% B en 5.8 min; 210/254 nm para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-[6-[(3,3-difluorociclopentil)amino]-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (130 mg, 52%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₃F₅N₆O₂ [M + H]⁺, 569.26, encontrado 569.25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.69-3.64 (m, 9H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 5H), 2.13-2.03 (m, 3H), 1.75-1.66 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36 (3F), -87.70-87.80 (2F).

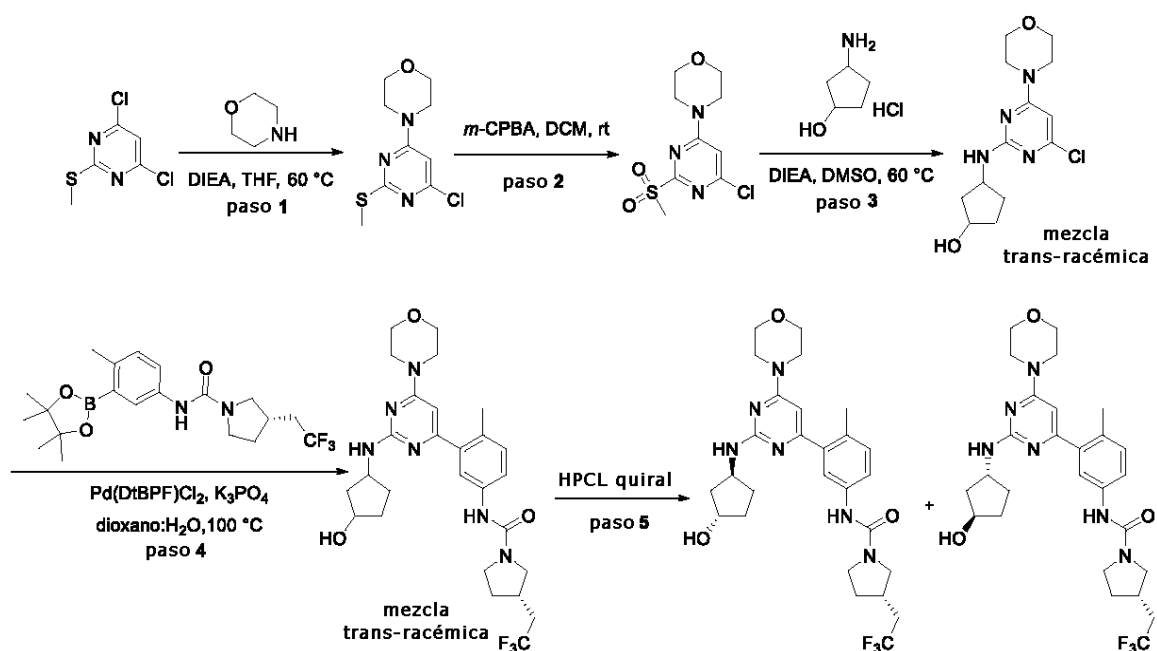
[00180] Ejemplos 2 y 3: (3*S*)-*N*-[3-(6-[(1*R*)-3,3-difluorociclopentil]amino]-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida, (3*S*)-*N*-[3-(6-[(1*S*)-3,3-difluorociclopentil]amino]-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



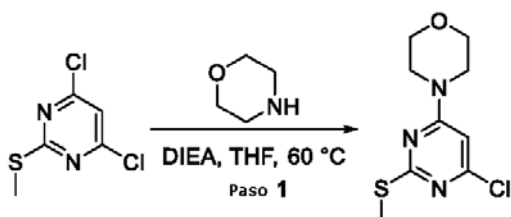
[00181] (3*S*)-*N*-(3-[6-[(3,3-difluorociclopentil)amino]-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (130 mg) se purificó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK AD-H, 2.0 cm*25 cm; Fase móvil A:Hex (8 mmol/L NH₃.MeOH), Fase móvil B: EtOH; Velocidad de flujo:20 mL/min; Gradiente:20 B a 20 B en 18 min; 220/254 nm) para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-(6-[(1*R*)-3,3-difluorociclopentil]amino]-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (41 mg, 32%) como un sólido blancuzco, MS ESI calculado para C₂₇H₃₃F₅N₆O₂ [M + H]⁺, 569.26, encontrado 569.25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.69-3.64 (m, 9H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 5H), 2.13-1.91 (m, 3H), 1.78-1.61 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.33 (3F), -87.67 (2F).

[00182] También proporcionó (3*S*)-*N*-[3-(6-[(1*S*)-3,3-difluorociclopentil]amino]-2-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (44 mg, 34%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₃F₅N₆O₂ [M + H]⁺, 569.26, encontrado 569.25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.69-3.64 (m, 9H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 5H), 2.13-1.91 (m, 3H), 1.78-1.61 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36 (3F), -87.68 (2F).

[00183] Ejemplos 4 y 5: (3*S*)-*N*-[3-(2-[(1*S*,3*S*)-3-hidroxiciclopentil]amino]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida, (3*S*)-*N*-[3-(2-[(1*R*,3*R*)-3-hidroxiciclopentil]amino]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

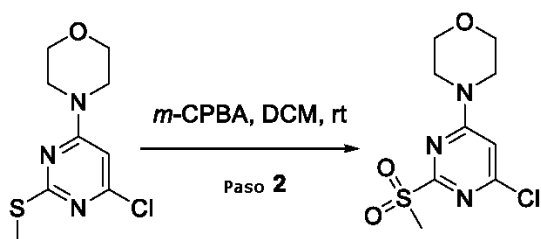


[00184] Preparación 4A: 4-[6-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]morfolina



[00185] A una solución agitada de 4,6-dicloro-2-(metilsulfanil)pirimidina (2.20 g, 11.28 mmol) en THF (29 mL) se adicionó DIPEA (1.60 g, 12.41 mmol), morfolina (1.08 g, 12.40 mmol) gota a gota a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL). Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar 4-[6-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]morfolina (2.7 g, 97%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para $C_9H_{12}ClN_3OS$ $[M + H]^+$, 246.04; encontrado 245.95. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.68 (s, 1H), 3.68-3.64 (m, 8H), 2.45 (s, 3H).

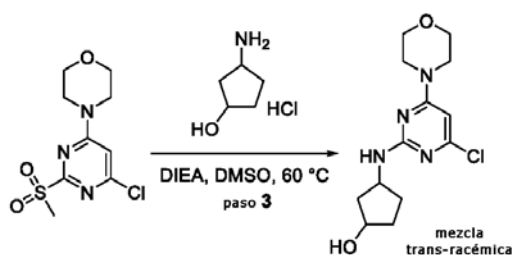
[00186] Preparación 4B: 4-(6-cloro-2-metanosulfonilpirimidin-4-il)morfolina



[00187] A una solución agitada de 4-[6-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-4-il]morfolina (12.33 g, 50.18 mmol) y *m*-CPBA (23.43 g, 115.41 mmol, 85%) en DCM (172.6 mL) a temperatura

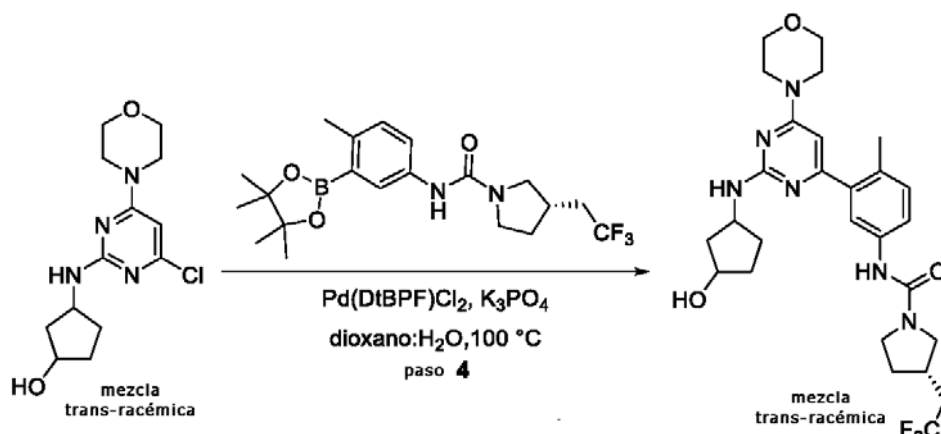
ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 acuso. (200 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuso. (200 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/ EtOAc (1:1) para proporcionar 4-(6-cloro-2-metanosulfonilpirimidin-4-il)morfolina (13.3 g, 95%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 278.03; encontrado 277.95. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 6.62 (s, 1H), 3.82-3.75 (m, 8H), 3.36-3.31 (m, 3H).

[00188] Preparación 4C: *trans*-3-[[4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]amino]ciclopentan-1-ol



[00189] Una mezcla de 4-(6-cloro-2-metanosulfonilpirimidin-4-il)morfolina (1.00 g, 3.60 mmol), clorhidrato de (*trans*)-3-aminociclopentan-1-ol (0.55 g, 4.00 mmol) y DIEA (1.40 g, 10.80 mmol) en DMSO (10 mL) se agitó durante la noche a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/ (EtOAc: EtOH = 3:1) (1:1) para proporcionar *trans*-3-[[4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]amino]ciclopentan-1-ol (0.38 g, 33%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 299.77, encontrado 299.10. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.07 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.54 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.41 (m, 2H).

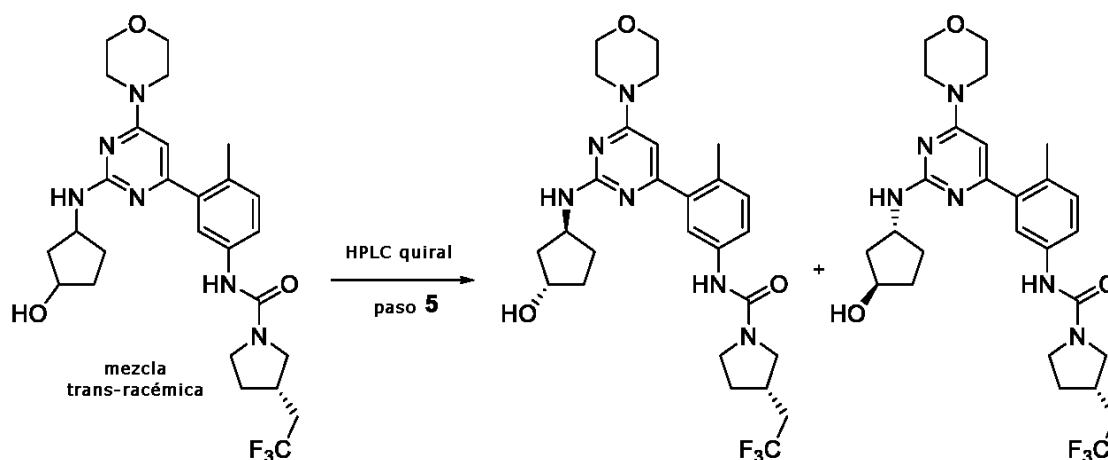
[00190] Preparación 4D: (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*trans*-3-hidroxiciclopentil]amino]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00191] Se agitó una mezcla de *trans*-3-[[4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]amino]ciclopentan-1-ol (200 mg, 0.669 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (276 mg, 0.669 mmol), Pd(DtBPF)Cl₂ (44 mg, 0.067 mmol) y K₃PO₄ (284 mg, 1.339 mmol) en 1,4-dioxano (3.6 mL) y H₂O (0.9 mL) durante la noche a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/((EtOAc:EtOH=3:1):NH₄OH=20:1) (1:1). El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge C¹⁸ OBD Prep, 100Å, 10 µm, 19 mm x 250 mm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 35 B a 70 B en 5.8 min; 210/254 nm para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*trans*]-3-hidroxiciclopentil]amino]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (180 mg, 29%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₅F₃N₆O₃ [M + H]⁺, 549.27; encontrado 549.30.

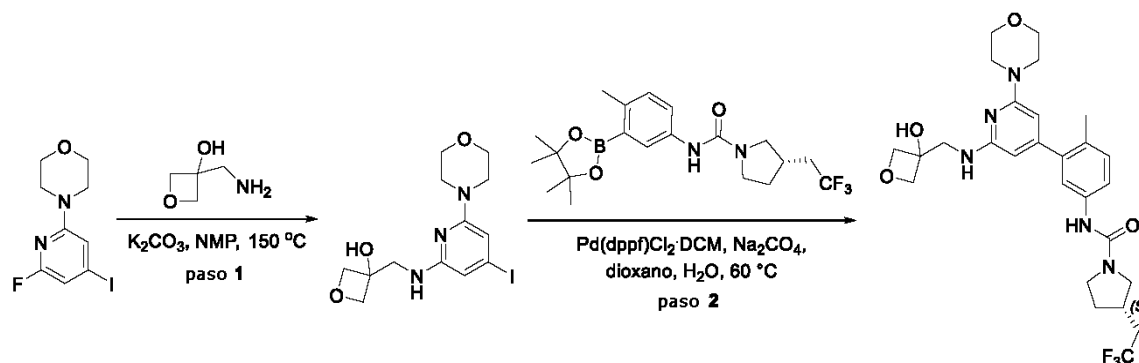
[00192] Ejemplo 4: (3*S*)-*N*-[3-(2-[[1*S*,3*S*]-3-hidroxiciclopentil]amino]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

[00193] Ejemplos 4 y 5: (3*S*)-*N*-[3-(2-[[1*R*,3*R*]-3-hidroxiciclopentil]amino]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

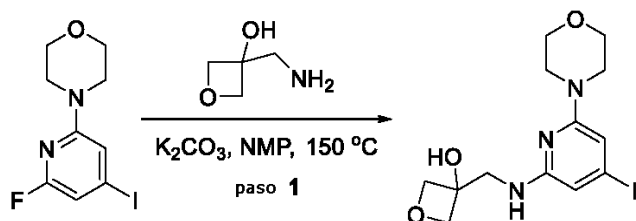


[00194] (3S)-N-[3-(2-[[trans]-3-hidroxiciclopentil]amino)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (180 mg) se resolvió mediante HPLC quiral con las siguientes condiciones (Columna: Reg-AD, 30 x 250 mm, 5 μ m; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$), Fase móvil B: IPA; Velocidad de flujo: 45 mL/min; Gradiente: 20 B a 20 B en 25 min; 220/254 nm) para proporcionar 75 mg (44%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 549.61; encontrado 549.30. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.41-4.36 (m, 2H), 4.18-4.17 (m, 1H), 3.70-3.43 (m, 10H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.50-2.32 (m, 3H), 2.25-2.16 (m, 3H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.64-1.30 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.39-63.45 (3F), y (3S)-N-[3-(2-[[1R,3R]-3-hidroxiciclopentil]amino)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (77 mg, 45%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 549.61; encontrado 549.30. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.41-4.32 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 5H), 3.55-3.50 (m, 5H), 3.35-3.26 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.54-1.25 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.35 (3F).

[00195] Ejemplo 6: (3S)-N-[3-(2-[[3-hidroxioxetan-3-il]metil]amino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



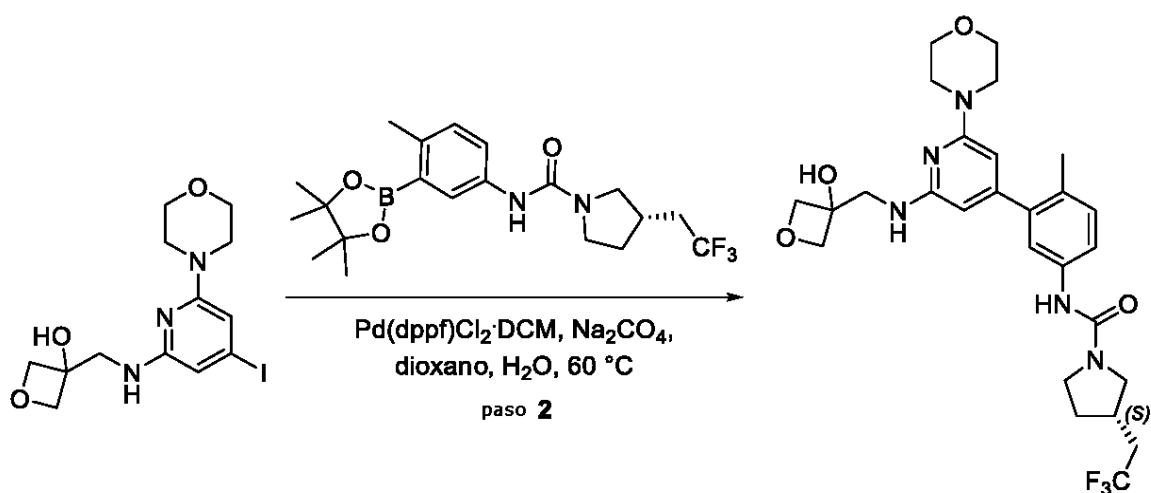
[00196] Preparación 6A: 3-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]metil]oxetan-3-ol



[00197] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (500 mg, 1.623 mmol), 3-(aminometil)oxetan-3-ol (251 mg, 2.434 mmol) y K_2CO_3 (449 mg, 3.246 mmol) en NMP (15 mL) se agitó durante la noche a 150 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se concentró bajo

presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con DCM/MeOH (20/1) para proporcionar el producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua, 20% a 50% de gradiente en 30 min; detector, UV 254 nm. para proporcionar 3-([4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino)metiloxetan-3-ol (148 mg, 23%) como un sólido marrón claro. MS ESI calculado para $C_{13}H_{18}IN_3O_3$ $[M + H]^+$, 392.04, encontrado 392.00. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.56-6.53 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.41-4.36 (m, 4H), 3.66-3.63 (m, 4H), 3.54-3.53 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 4H).

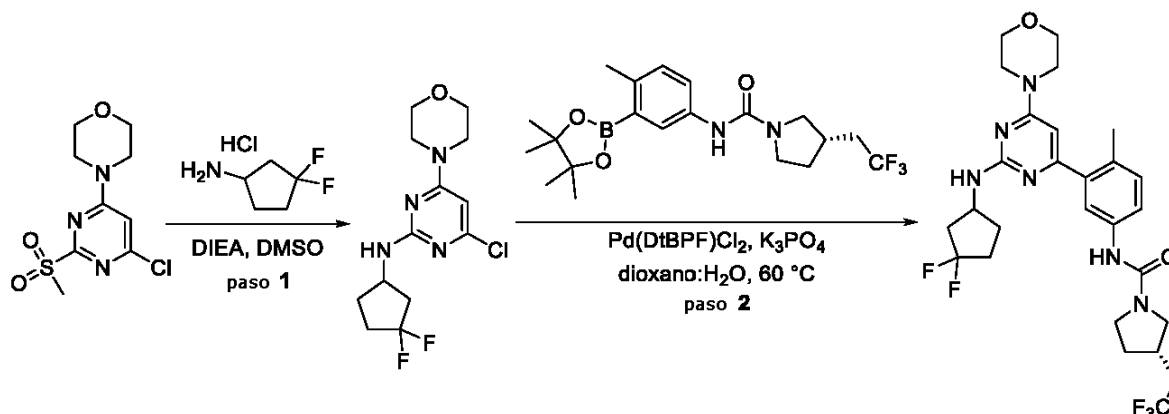
[00198] Ejemplo 6: (3S)-N-[3-(2-[[3-hidroxioxetan-3-il]metil]amino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



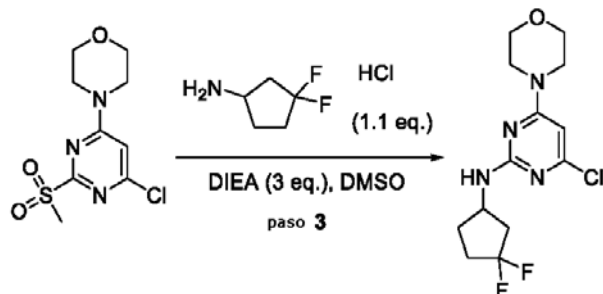
[00199] A una solución agitada de 3-([4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino)metiloxetan-3-ol (140 mg, 0.358 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (162 mg, 0.394 mmol) y Na_2CO_3 (114 mg, 1.074 mmol) en dioxano:H $_2$ O = 4:1 (2.00 mL) se adicionó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (29 mg, 0.036 mmol) a 25 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/(EA/EtOH=3:1) (2:1) para proporcionar 150 mg de producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 μ m, 19*150mm; Fase móvil A: Agua (10MMOL/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 45 B a 60 B en 4.5 min; 254/210 nm para proporcionar (3S)-N-[3-(2-[[3-hidroxioxetan-3-il]metil]amino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (100 mg, 51%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{34}F_3N_5O_4$ $[M$

+ H]⁺, 550.26, encontrado 550.25. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.45-6.42 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.86-5.81 (m, 2H), 4.46-4.39 (m, 4H), 3.69-3.64 (m, 5H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 4H), 3.30-3.27 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.38 (3F).

[00200] Ejemplo 7: (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



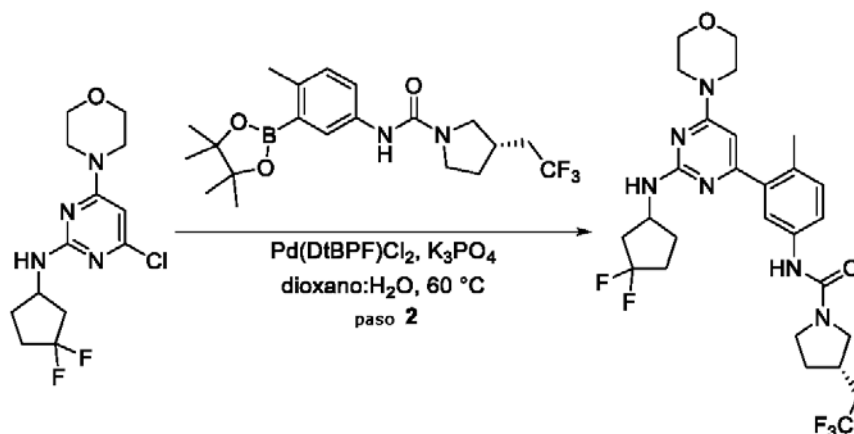
[00201] Preparación 7A: 4-cloro-N-(3,3-difluorociclopentil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-amina



[00202] A una solución agitada de 4-(6-cloro-2-metanosulfonilpirimidin-4-il)morfolina (200 mg, 0.720 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluorociclopentan-1-amina (125 mg, 0.79 mmol) en DMSO (4 mL) se adicionó DIEA (279 mg, 2.16 mmol) gota a gota a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (15 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/ EtOAc (1:1) para proporcionar 4-cloro-N-(3,3-difluorociclopentil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-amina (84 mg, 37%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₁₃H₁₇ClF₂N₄O [M + H]⁺, 319.11; encontrado

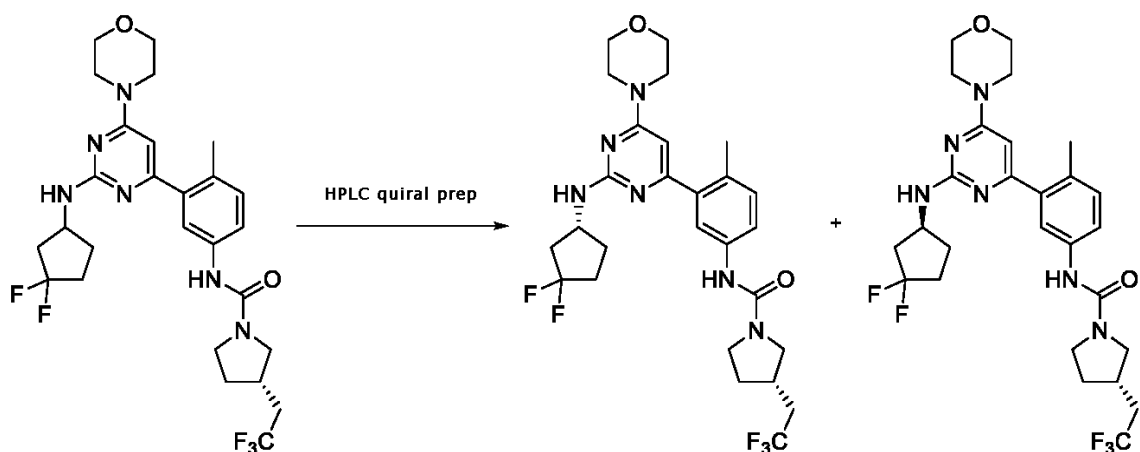
319.15. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.93 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 4H), 3.60-3.57 (m, 4H), 2.70-2.53 (m, 1H), 2.32-1.82 (m, 4H), 1.79-1.73 (m, 1H).

[00203] Ejemplo 7: (3S)-N-(3-[2-[(3,3-difluorociclopentil)amino]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



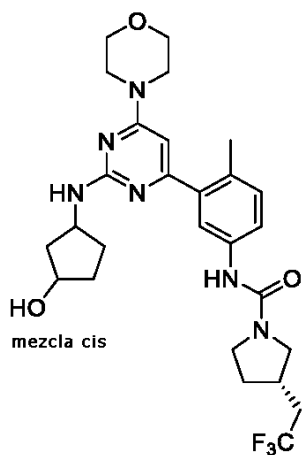
[00204] A una solución agitada de 4-cloro-N-(3,3-difluorociclopentil)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-amina (160 mg, 0.502 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (248 mg, 0.602 mmol), K_3PO_4 (213 mg, 1.004 mmol) en dioxano (3.2 mL), H_2O (0.8 mL) se adicionó $\text{Pd}(\text{DtBPF})\text{Cl}_2$ (33 mg, 0.050 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/ (EtOAc:EtOH = 3:1) (1:1) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo (150 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Columna: Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 250 mm, 5 μm ; Fase móvil A: Agua (0.1% FA), Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30 B a 40 B en 6.5 min; 254/210 nm para proporcionar (3S)-N-(3-[2-[(3,3-difluorociclopentil)amino]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (85 mg, 30%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 569.26, encontrado 569.20. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 3.67-3.51 (m, 10H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.44-2.42 (m, 6H), 2.34-2.21 (m, 3H), 2.09-2.08 (m, 4H), 1.79-1.63 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.37 (3F), -87.50 (2F).

[00205] Ejemplos 8 y 9: (3S)-N-[3-(2-[(1R)-3,3-difluorociclopentil]amino]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida, (3S)-N-[3-(2-[(1S)-3,3-difluorociclopentil]amino]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

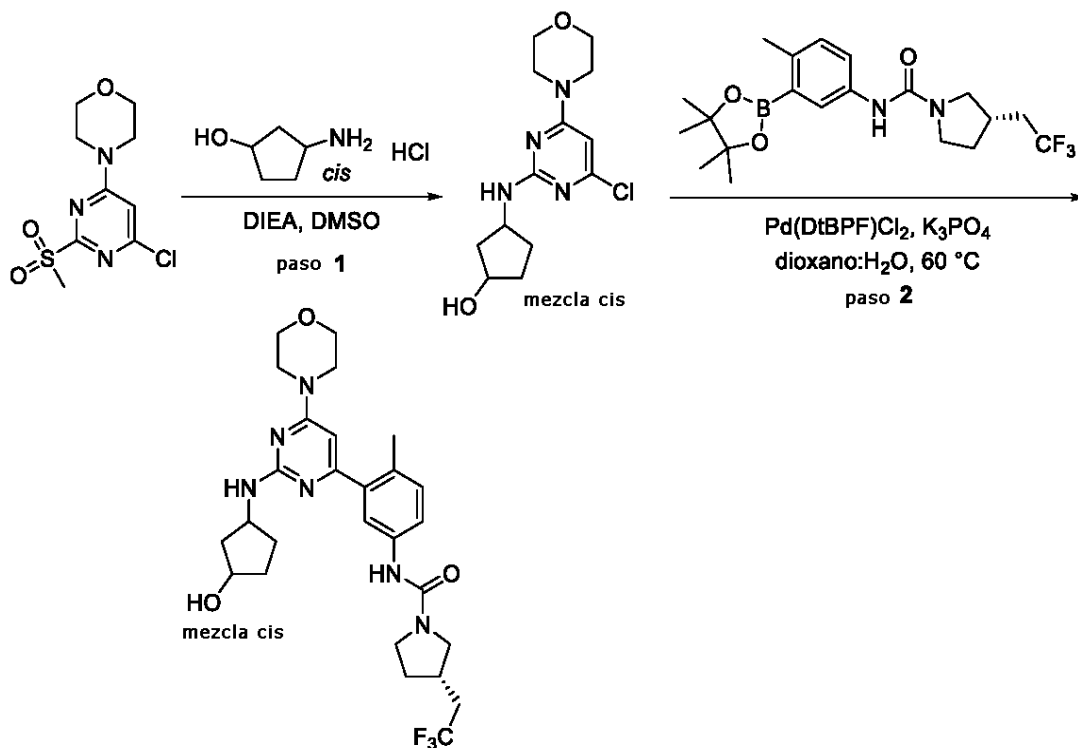


[00206] (3S)-N-(3-[2-[(3,3-difluorociclopentil)amino]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (80 mg) se resolvió mediante HPLC prep quiral con las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK ADH, 2 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$)--HPLC, Fase móvil B: IPA--HPLC; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20 B a 20 B en 35 min; 220/254 nm) para proporcionar 33 mg (41%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 569.26, encontrado 569.25. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.69-3.51 (m, 11H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.47-2.27 (m, 7H), 2.11-2.08 (m, 5H), 1.75-1.66 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.37 (3F), -87.50 (2F), y 33 mg (41%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 569.26, encontrado 569.25. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.93-6.82 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 11H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.47-2.27 (m, 7H), 2.19-2.03 (m, 5H), 1.79-1.66 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.37 (3F), -87.51 (2F).

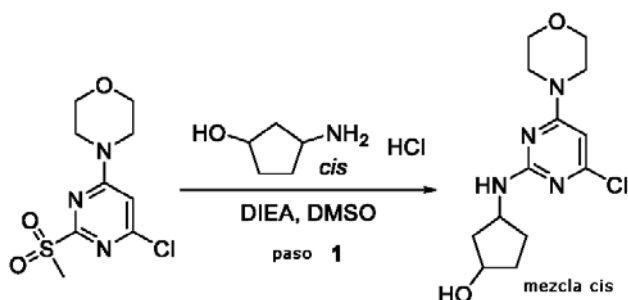
[00207] Ejemplo 10: (3S)-N-[3-(2-[(*cis*-3-hidroxiciclopentil)amino]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00208] Esquema de síntesis



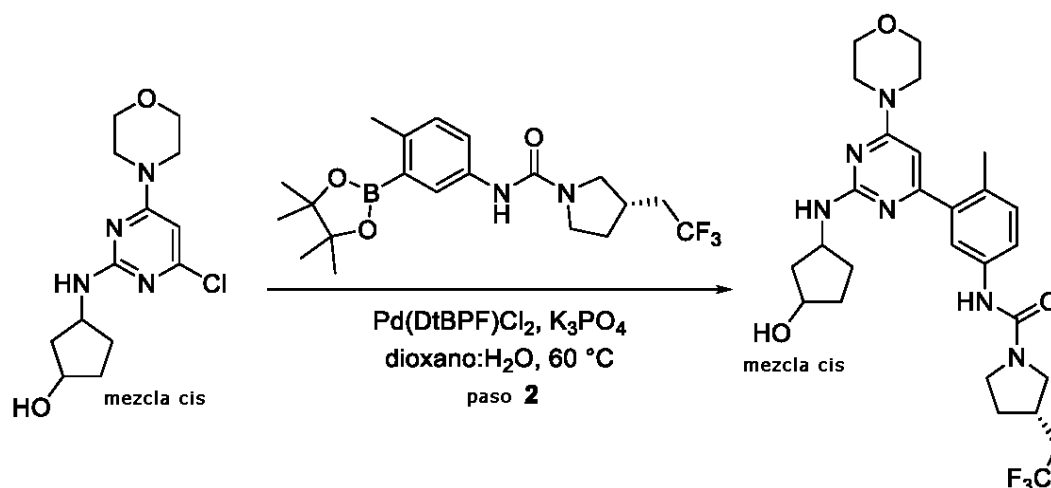
[00209] Preparación 10A: *cis*-3-[[4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]amino]ciclopentan-1-ol



[00210] A una solución agitada de 4-(6-cloro-2-metanosulfonilpirimidin-4-il)morfolina (500 mg, 1.800 mmol) y clorhidrato de *cis*-3-aminociclopentan-1-ol (273 mg, 1.980 mmol) en DMSO (9 mL) se adicionó DIEA (698 mg, 5.401 mmol) gota a gota a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOEt (4 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/(EtOAc:EtOH=3:1) (1:1) para proporcionar (*cis*)-3-[[4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]amino]ciclopentan-1-ol (221 mg, 42%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₁₃H₁₉ClN₄O₂ [M + H]⁺, 299.12; encontrado 299.15 ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 5.88-5.87

(m, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.34-5.32 (m, 1H). 4.43-4.35 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 4H), 3.60-3.56 (m, 4H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 4H).

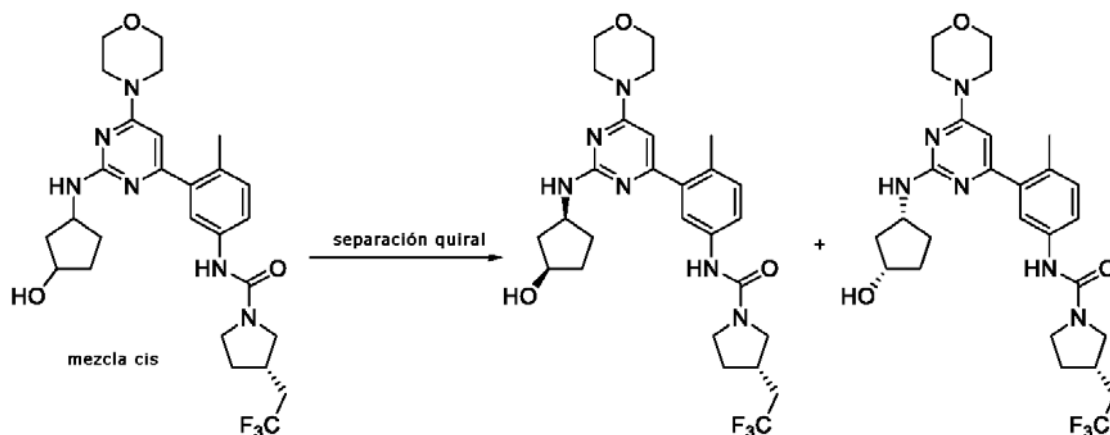
[00211] Ejemplo 10: (3S)-N-[3-(2-[(*cis*-3-hidroxiciclopentil]amino)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00212] A una mezcla agitada de (*cis*)-3-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]amino]ciclopentan-1-ol (270 mg, 0.904 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (447 mg, 1.084 mmol), K₃PO₄ (384 mg, 1.807 mmol) en dioxano (5.4 mL), H₂O (1.35 mL) se adicionaron Pd(DtBPF)Cl₂ (59 mg, 0.090 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/(EtOAc:EtOH = 3:1) (1:1) para proporcionar (*3S*)-N-[3-(2-[(*cis*)-3-hidroxiciclopentil]amino)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (165 mg, 33%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₅F₃N₆O₃ [M + H]⁺, 549.27; encontrado 549.30. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.41-6.39 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.60-5.59 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.69-3.42 (m, 10H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 3H), 2.24-2.15 (m, 3H), 2.10-2.07 (m, 3H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 5H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.35 (3F).

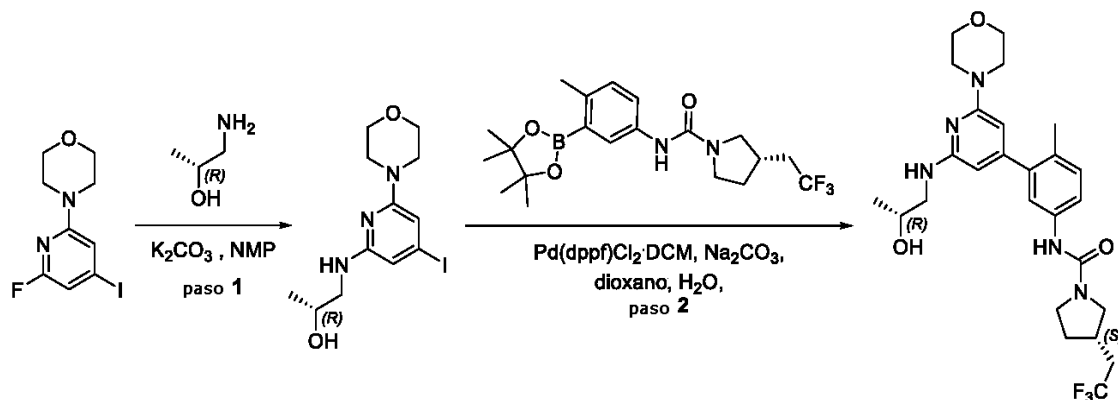
[00213] Ejemplos 11 y 12: (3S)-N-[3-(2-[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]amino)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida, (3S)-N-[3-(2-[(1R,3S)-3-

hidroxiciclopentil]amino]-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

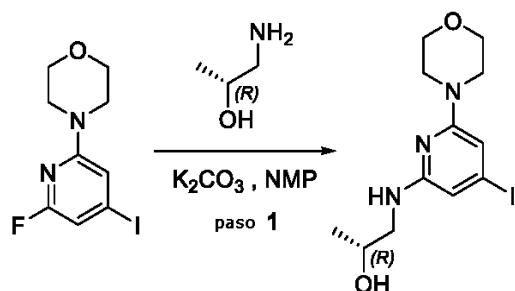


[00214] (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*cis*]-3-hidroxiciclopentil]amino)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (160 mg) se resolvió mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK ADH, 2 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hex (8 mmol/L NH_3 .MeOH)--HPLC, Fase móvil B: IPA--HPLC; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30 B a 30 B en 15 min; 220/254 nm) para proporcionar 66 mg (41%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 549.27; encontrado 549.30. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15-8.13 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.52-6.33 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.23-4.02 (m, 2H), 3.79-3.52 (m, 11H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 3H), 2.39-2.12 (m, 3H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.73-1.46 (m, 5H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.37 (3F), and 67 mg (42%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 549.27; encontrado 549.30. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15-8.13 (m, 1H), 7.57-7.40 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.52-6.43 (m, 1H), 6.10-5.96 (m, 1H), 4.63-5.61 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 2H), 3.82-3.41 (m, 11H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 3H), 2.24-2.19 (m, 3H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.88-1.68 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 5H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.34-63.37 (3F).

[00215] Ejemplo 13: (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*2R*]-2-hidroxipropil]amino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00216] Preparación 13A: (2*R*)-1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-2-ol

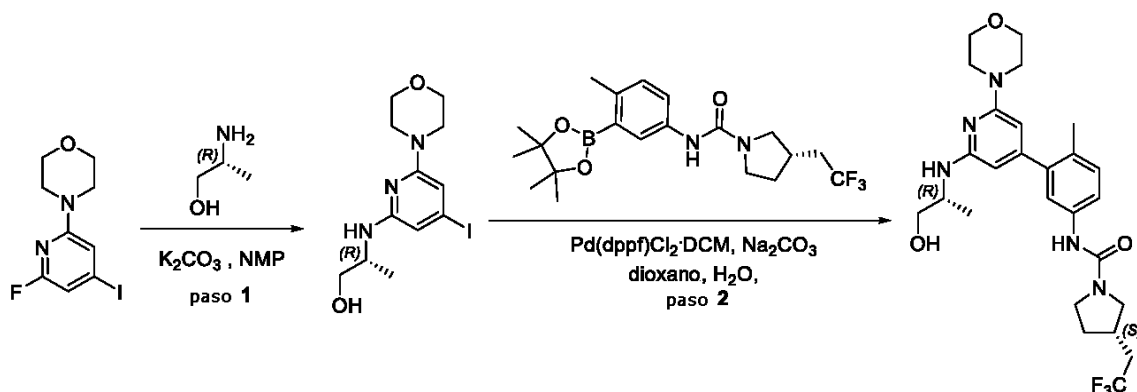


[00217] A una solución agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (400 mg, 1.298 mmol) y K_2CO_3 (359 mg, 2.597 mmol) en NMP (4 mL) se adicionó (*R*)-1-amino-2-propanol (146 mg, 1.947 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2:1) para proporcionar (2*R*)-1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-2-ol (200 mg, 42%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{12}H_{18}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 364.04, encontrado 363.90. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.37 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 4.64-4.63 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 4H), 3.34-3.33 (m, 4H), 3.17-3.06 (m, 2H), 1.06-1.04 (m, 3H).

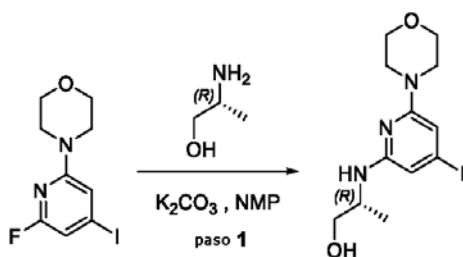
[00218] Ejemplo 13: (3*S*)-*N*-[3-(2-[[2*R*]-2-hidroxipropil]amino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

[00220] Ejemplo 14: (3S)-N-[3-(2-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

[00220] Ejemplo 14: (3S)-N-[3-(2-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

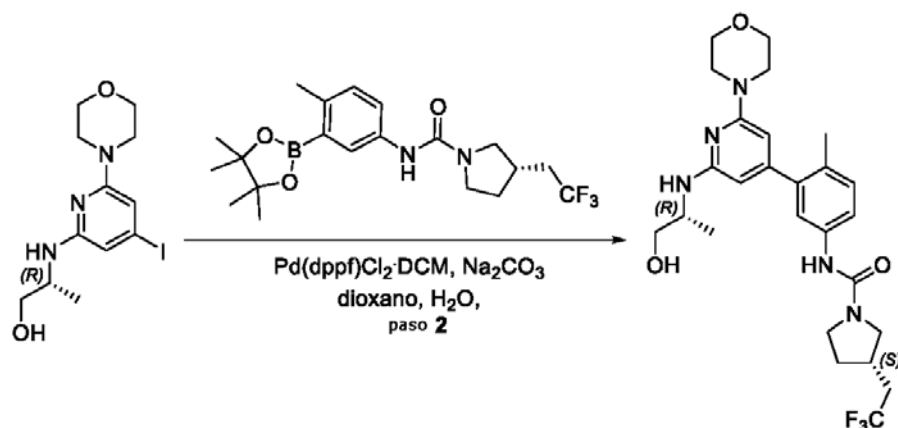


[00221] Preparación 14A: (2*R*)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol



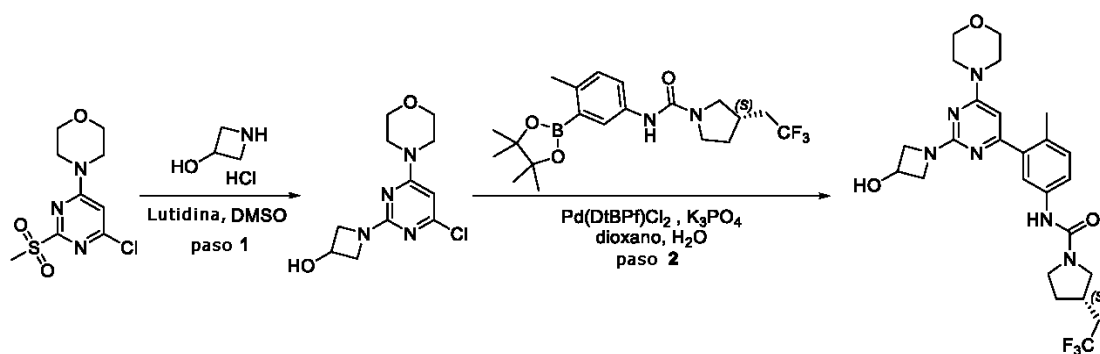
[00222] A una solución agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y K_2CO_3 (269 mg, 1.947 mmol) en NMP (3 mL) se adicionó (*R*)-(-)-2-amino-1-propanol (110 mg, 1.461 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2:1) para proporcionar (2*R*)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (85 mg, 24%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{12}H_{18}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 364.04, encontrado 364.10. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.23 (s, 1H), 6.18-6.13 (m, 2H), 4.63-4.60 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 4H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 1H), 1.09-1.07 (m, 3H).

[00223] Ejemplo 14: (3*S*)-*N*-[3-(2-[(2*R*)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

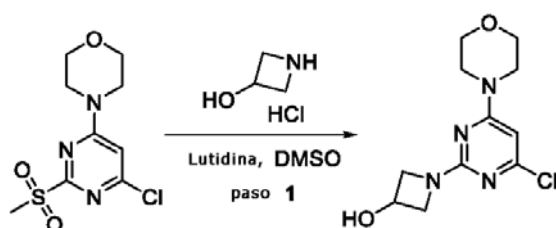


[00224] A una solución agitada de (2R)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (50 mg, 0.138 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (57 mg, 0.138 mmol) y Na₂CO₃ (44 mg, 0.413 mmol) en dioxano (0.8 mL) y H₂O (0.2 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (11 mg, 0.014 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA/EtOH (8/3/1) para proporcionar 50 mg de producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150mm,5um ; Fase móvil A: Agua(10 mmol/l NH₄HCO₃), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 35 B a 65 B en 8 min; 210/254 nm. Esto dio como resultado (3S)-N-[3-(2-[[[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (31 mg, 43%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₆H₃₄F₃N₅O₃ [M + H]⁺. 522.26, encontrado 522.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 5.98-5.96 (m, 1H), 5.75 (m, 2H), 4.66-4.64 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 5H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 4H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.13-1.12 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36 (3F).

[00225] Ejemplo 15: (3S)-N-[3-[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

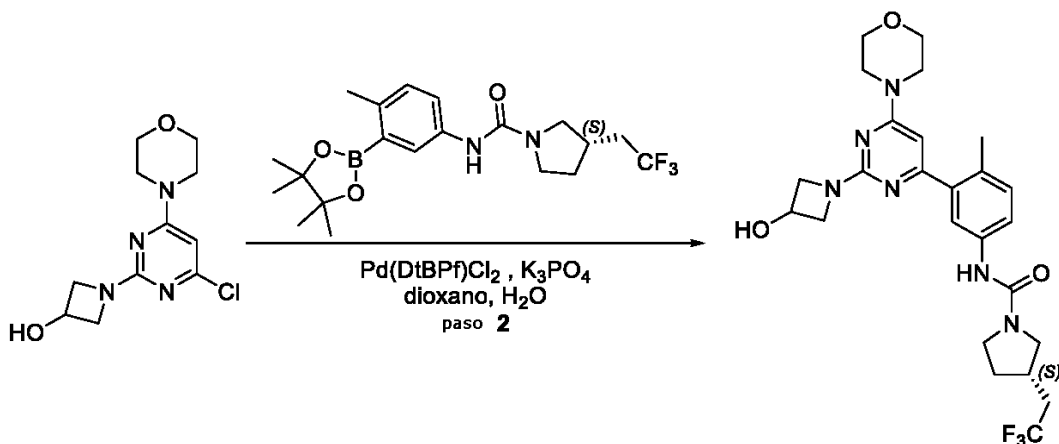


[00226] Preparación 15A: 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]azetidin-3-ol



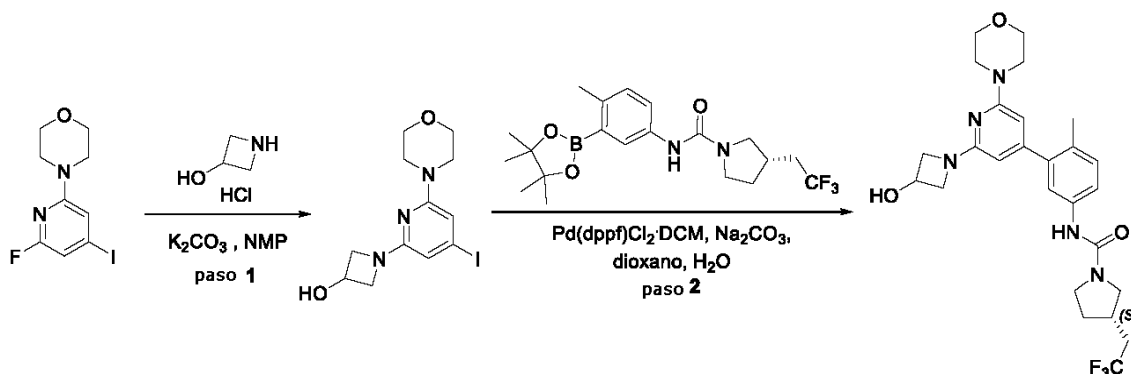
[00227] Una mezcla de 4-(6-cloro-2-metanosulfonilpirimidin-4-il)morfolina (200 mg, 0.720 mmol), clorhidrato de azetidin-3-ol (87 mg, 0.792 mmol) y 2,6-dimetilpiridina (232 mg, 2.160 mmol) en DMSO (2 mL) se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (5 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (4/3/1) para proporcionar 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]azetidin-3-ol (110 mg, 48%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₁₁H₁₅ClN₄O₂ [M + H]⁺, 271.09, encontrado 271.05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.15 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 4H), 3.52-3.50 (m, 4H).

[00228] Ejemplo 15: (3S)-N-[3-[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

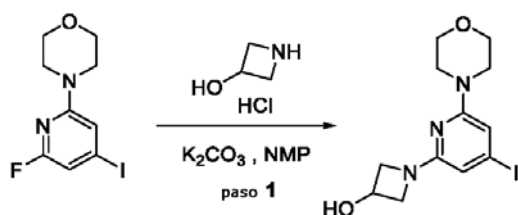


[00229] Se agitó una mezcla de 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]azetidín-3-ol (50 mg, 0.185 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (76 mg, 0.185 mmol), Pd(DtBPF)Cl_2 (12 mg, 0.018 mmol) y K_3PO_4 (78 mg, 0.369 mmol) en dioxano (0.9 mL) y H_2O (0.2 mL) durante 16 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/ EtOH(4/3/1), el producto crudo (50 mg) se purificó mediante Prep-HPLC con las siguientes condiciones: (Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 19×150mm 5µm; Fase móvil A: Agua(10mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 40 B a 75 B en 4.3 min; 210/254 nm) para proporcionar (3S)-N-[3-[2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-6-(morfolín-4-il)pirimidín-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (38 mg, 39%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺, 521.24, encontrado 521.25. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.60-5.58 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.74-3.64 (m, 5H), 3.56-3.51 (m, 5H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.36 (3F).

[00230] Ejemplo 16: (3S)-N-[3-[2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-6-(morfolín-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

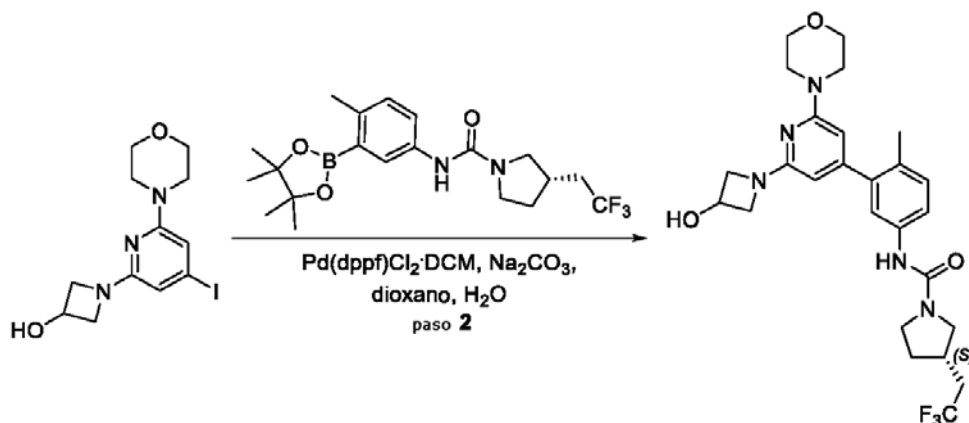


[00231] Preparación 16A: 1-[4-yodo-6-(morfolín-4-il)piridin-2-il]azetidín-3-ol



[00232] A una solución agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y K_2CO_3 (269 mg, 1.947 mmol) en NMP (3 mL) se adicionó clorhidrato de azetidin-3-ol (160 mg, 1.461 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2:1) para proporcionar 1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]azetidin-3-ol (90 mg, 26%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{IN}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 361.03, encontrado 361.90. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.37 (m, 1H), 6.06-6.05 (m, 1H), 5.61-5.59 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 6H), 3.37-3.35 (m, 4H).

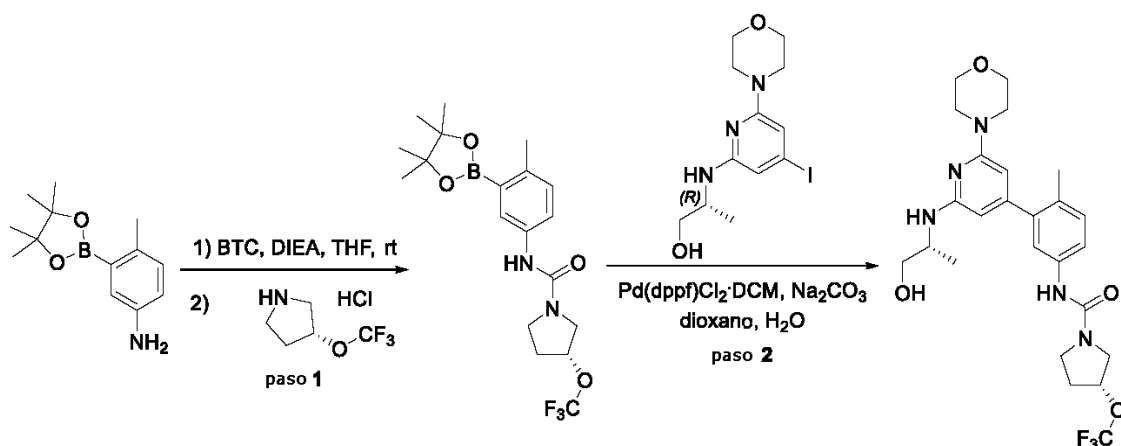
[00233] Ejemplo 16: (3S)-N-[3-[2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



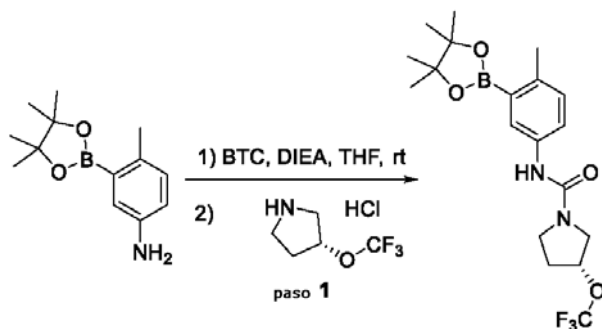
[00234] A una solución agitada de 1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]azetidin-3-ol (50 mg, 0.138 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (60 mg, 0.145 mmol) y Na_2CO_3 (44 mg, 0.415 mmol) en dioxano (0.8 mL) y H_2O (0.2 mL) se adicionó $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (11 mg, 0.014 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA/EtOH (8/3/1) para proporcionar 50 mg de producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD,, 30*100mm,5um; Fase móvil A: Agua(10 mmol/l NH₄HCO₃), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo:20 mL/min; Gradiente:35 B a 65 B en 8 min; 210/254 nm. Esto dio como resultado (3S)-N-[3-[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (33 mg, 46%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₆H₃₂F₃N₅O₃ [M + H]⁺. 519.25, encontrado 520.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.61-5.57 (m, 2H), 4.56-4.52 (m, 1H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 7H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.41-3.39 (m, 4H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.24 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36 (3F).

[00235] Ejemplo 17: (3*R*)-N-[3-(2-[(2*R*)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carboxamida

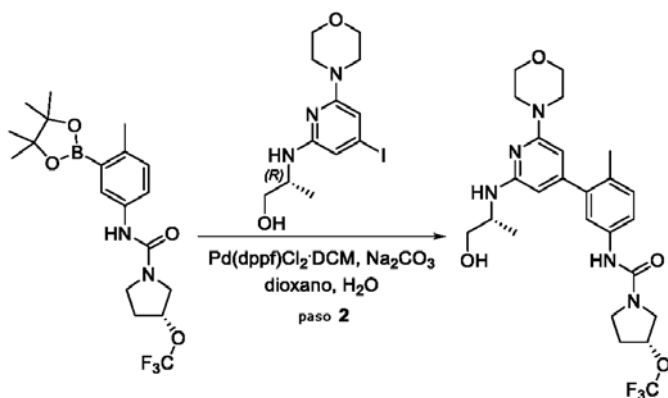


[00236] Preparación 17A: (3*R*)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carboxamida



[00237] A una solución agitada de clorhidrato de (3*R*)-3-(trifluorometoxi)pirrolidina (150 mg, 0.64 mmol) y DIEA (415.80 mg, 3.22 mmol) en THF (5 mL) se adicionó trifósgeno (76 mg, 0.26 mmol,) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A esto se adicionó clorhidrato de (3*R*)-3-(trifluorometoxi)pirrolidina (136 mg, 0.708 mmol). La solución se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA/PE (0~ 60%) para proporcionar (3*R*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carboxamida (250 mg, 94%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₁₉H₂₆BF₃N₂O₄ [M + H]⁺, 415.19, encontrado 415.25. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.73-7.71 (m, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.95-4.92 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.37-2.20 (m, 2H), 1.37 (s, 12H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -58.70 (3F).

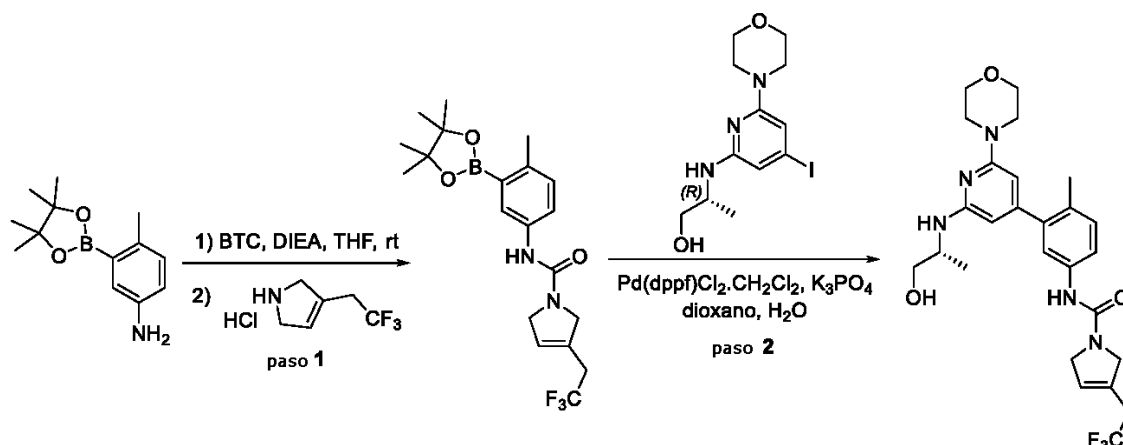
[00238] Ejemplo 17: (3*R*)-*N*-[3-(2-[[*(2R)*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carboxamida



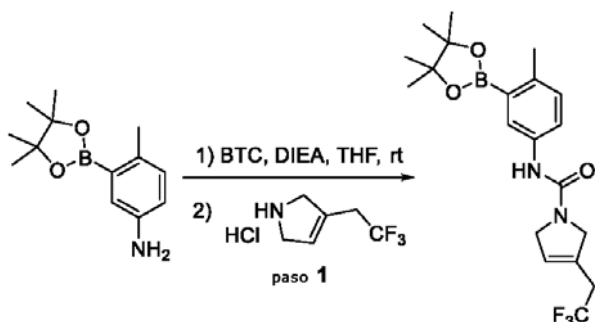
[00239] A una solución agitada de (2*R*)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (109 mg, 0.300 mmol) en dioxano (2 mL) y H₂O (0.2 mL) se adicionaron (3*R*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carboxamida (149 mg, 0.360 mmol), Na₂CO₃ (191 mg, 0.900 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (25 mg, 0.030 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se filtró, la torta de filtro se lavó con EtOAc (3 x 10 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en PE (0-82%) para proporcionar el producto crudo como un sólido marrón. El producto crudo (201 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna Atlantis Prep T3 OBD., 19*250mm 10u; Fase móvil A: Agua(0.1%FA), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 25 B a 50 B en 6 min; 210/254 nm para proporcionar (3*R*)-*N*-[3-(2-[[*(2R)*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carboxamida (83 mg, 53%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₅H₃₃F₃N₅O₄ [M +

$\text{H}]^+$, 524.25, 526.25, encontrado 524.10.526.10. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.24 (s, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.90 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.82 - 3.59 (m, 7H), 3.55 - 3.37 (m, 6H), 2.18 (s, 6H), 1.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[00240] Ejemplo 18: *N*-[3-(2-[(2*R*)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida



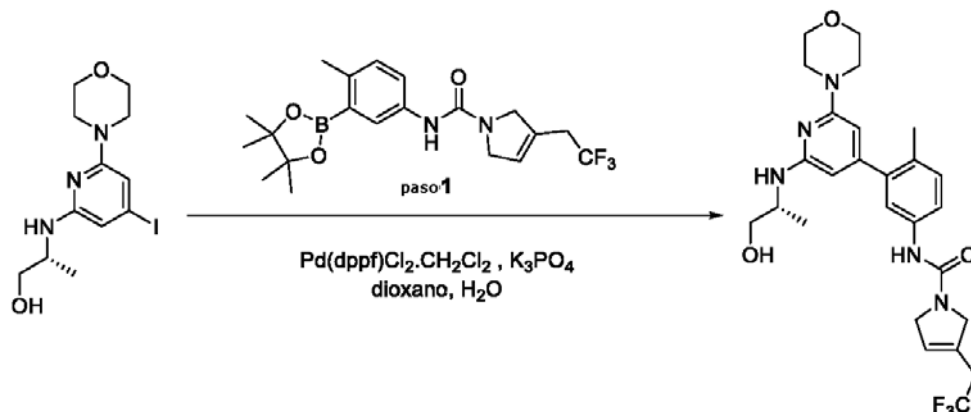
[00241] Preparación 18A: *N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida



[00242] A una mezcla agitada de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (68 mg, 0.292 mmol, 1.00 equiv.) en THF (4 mL) se adicionaron DIEA (188 mg, 1.458 mmol), trifósgeno (35 mg, 0.117 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 0.5 h a temperatura ambiente. A esto se adicionó clorhidrato de 3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (60 mg, 0.321 mmol) en THF (3 mL) se adicionó gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con MeOH (10 mL) y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/(EtOAc:EtOH=3:1) (1:1) para proporcionar *N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida (100 mg, 84%) como un aceite marrón claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 411.20, encontrado 411.20. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 (s, 1H),

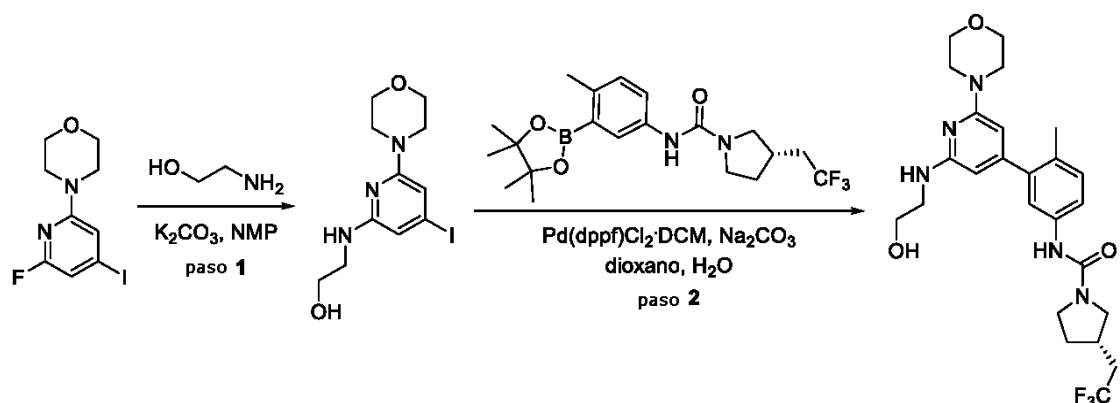
7.69 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.32 (q, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.31 (s, 12H).

[00243] Ejemplo 18: *N*-[3-(2-[(2*R*)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida

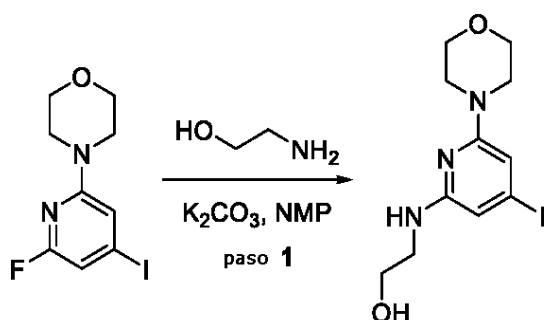


[00244] A una solución de (2*R*)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (132 mg, 0.36 mmol) y *N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida (149 mg, 0.363 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H₂O (0.2 mL) se adicionaron Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (30 mg, 0.030 mmol) y K₃PO₄ (231 mg, 1.090 mmol). Después de agitar durante 1 h a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en PE (0-50%) para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Esférica C18, 19 x 150mm 5um; Fase móvil A: Agua (0.1% FA), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30% B a 60% B en 4.3 min; Detector: UV 210 y 254 nm para proporcionar *N*-[3-(2-[(2*R*)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida (82 mg, 44%) como un sólido rosa claro. MS ESI calculado para C₂₆H₃₄F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 520.25, encontrado 520.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.00 - 5.91 (m, 2H), 5.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 4.64 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.18 (s, 4H), 3.89 (p, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 4H), 3.50 (dt, $J = 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.37 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.28 (3F)

[00245] Ejemplo 19: (3*S*)-*N*-[3-[2-[(2-hidroxietil)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

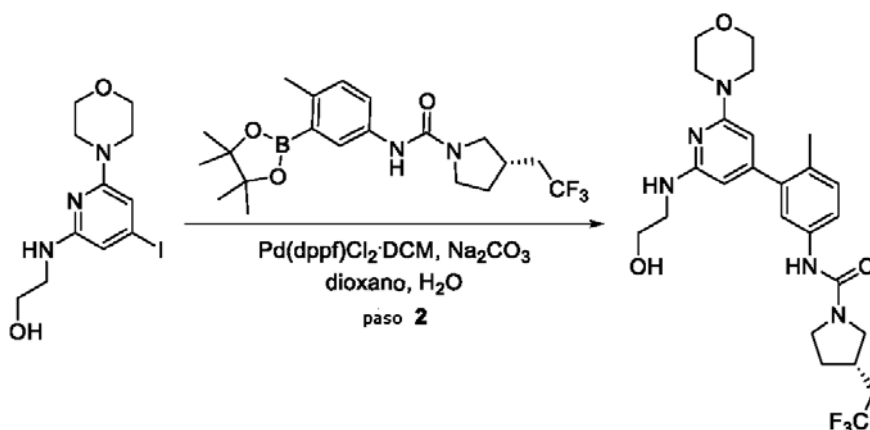


[00246] Preparación 19A: 2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]etanol



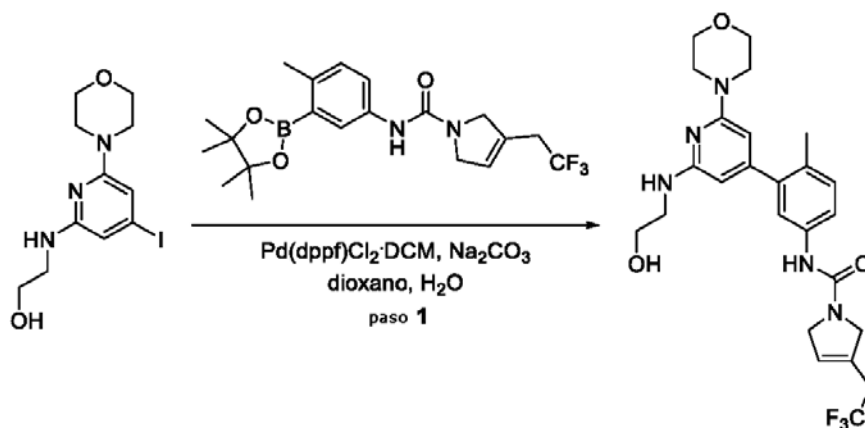
[00247] A una mezcla agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (2.00 g, 6.492 mmol) y K_2CO_3 (1.79 g, 12.983 mmol) en NMP (20 mL) se adicionó etanolamina (595 mg, 9.737 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:1) para proporcionar 2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]etanol (2 g, 88%) como un aceite amarillo. MS ESI calculado para $C_{15}H_{20}BrN_3O_2$ $[M + H]^+$ 350.03 encontrado 350.00. ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.23 (m, 2H), 4.64 (m, 1H), 3.66 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.72 (d, $J = 1.2$ Hz, 8H).

[00248] Ejemplo 19: (3S)-N-(3-[2-[(2-hidroxietil)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



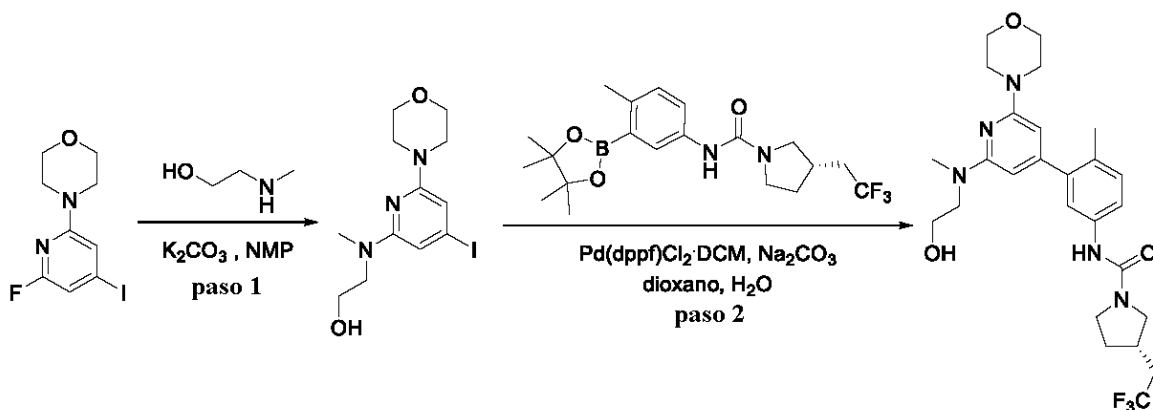
[00249] A una mezcla agitada de 2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]etanol (150 mg, 0.430 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (142 mg, 0.344 mmol) en dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL) se adicionaron Na_2CO_3 (137 mg, 1.289 mmol) y $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (35 mg, 0.043 mmol) en porciones a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:1) para proporcionar (3S)-N-(3-[2-[(2-hidroxietil)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (95 mg, 43%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 508.25 encontrado 508.00. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.49 - 7.27 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.66 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.38 (s, 9H), 3.02 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (d, $J = 29.5$ Hz, 4H), 1.66 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H).

[00250] Ejemplo 20: N-(3-[2-[(2-hidroxietil)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida

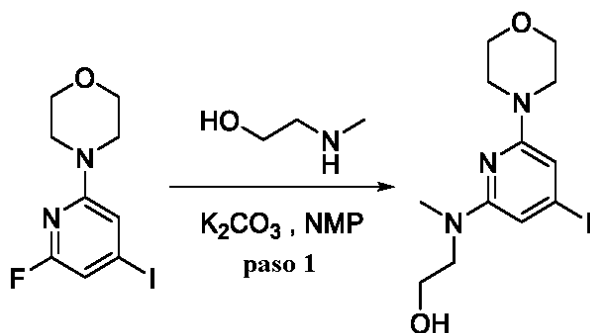


[00251] A una mezcla agitada de 2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]etanol (150 mg, 0.430 mmol) y *N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida (141 mg, 0.344 mmol) en dioxano (4 mL) y H₂O (1 mL) se adicionaron Na₂CO₃ (137 mg, 1.289 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (35 mg, 0.043 mmol) en porciones a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:1) para proporcionar *N*-(3-[2-[(2-hidroxietil)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida (97 mg, 44%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para C₂₅H₃₀F₃N₅O₃ [M + H]⁺ 506.23 encontrado 506.00. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.49-7.30 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.68 (s, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.36 (d, *J* = 18.2 Hz, 8H), 2.17 (s, 3H).

[00252] Ejemplo 21: (3*S*)-*N*-[3-[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



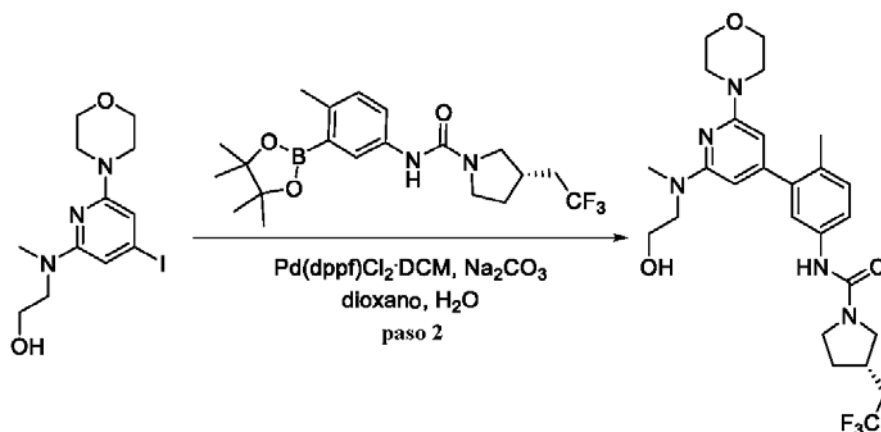
[00253] Preparación 21A: 2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il](metil)amino]etanol



[00254] A una mezcla agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (500 mg, 1.623 mmol) y K₂CO₃ (449 mg, 3.246 mmol) en NMP (5 mL) se agregó metiletanolamina (183 mg, 2.434 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C. La mezcla

se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar 2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il](metil)amino]etanol (480 mg, 81%) como un aceite amarillo. MS ESI calculado para C₁₂H₁₈IN₃O₂ [M + H]⁺, 363.95, encontrado 363.95. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.34-6.26 (m, 2H), 3.80 (m, 6H), 3.70 (dd, *J* = 5.5, 4.4 Hz, 2H), 3.47-3.36 (m, 4H), 3.02 (s, 3H).

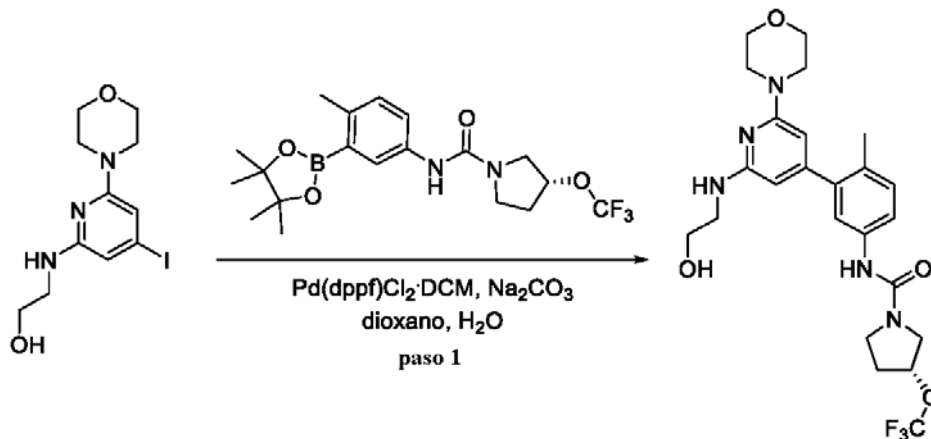
[00255] Ejemplo 21: (3*S*)-*N*-[3-[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00256] A una solución agitada de 2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il](metil)amino]etanol (200 mg, 0.551 mmol) y (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (227 mg, 0.551 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H₂O (0.5 mL) se adicionaron Na₂CO₃ (175 mg, 1.652 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (40 mg, 0.055 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (4/3/1) para proporcionar (3*S*)-*N*-(3-[2-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (172 mg, 60%) como un sólido marrón claro. MS ESI calculado para C₂₆H₃₄F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 522.15, encontrado 522.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 4.68-4.59 (m, 1H), 3.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 5H), 3.61 - 3.48 (m, 5H), 3.40 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.03 (s, 4H),

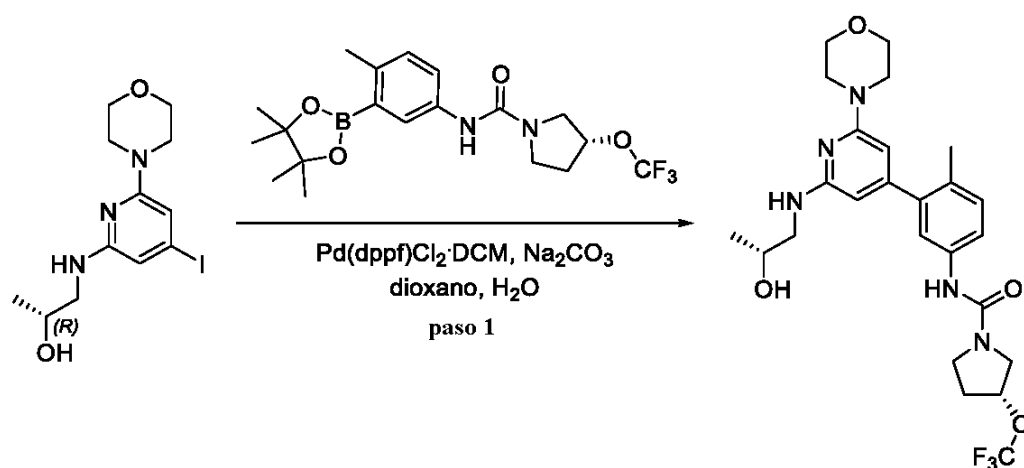
2.44 (t, $J = 10.4$ Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.36 (3F).

[00257] Ejemplo 22: (3*R*)-*N*-(3-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carboxamida



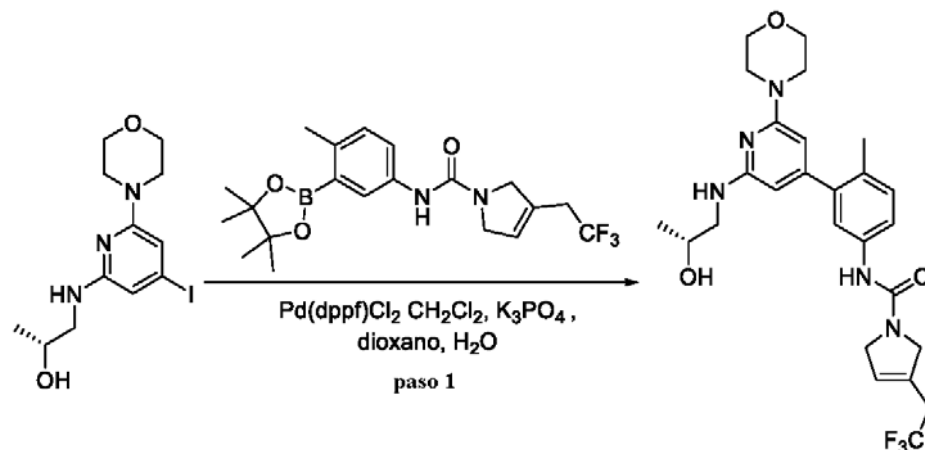
[00258] A una mezcla agitada de 2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]etanol (150 mg, 0.430 mmol) y (3*R*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carboxamida (142 mg, 0.344 mmol) en dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL) se adicionaron Na_2CO_3 (137 mg, 1.289 mmol) y $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (35 mg, 0.043 mmol) en porciones a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (3*R*)-*N*-(3-[2-[(2-hidroxi)etil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carboxamida (74,3 mg, 34%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 510.22 encontrado 510.00. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.24 (s, 1H), 7.53 - 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.22 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.66 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 5H), 3.56 (dd, $J = 14.2, 8.1$ Hz, 3H), 3.46 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.31 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.20-2.00 (m, 5H).

[00259] Ejemplo 23: (3*R*)-*N*-[3-(2-[[2*R*]-2-hidroxi)propil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carboxamida



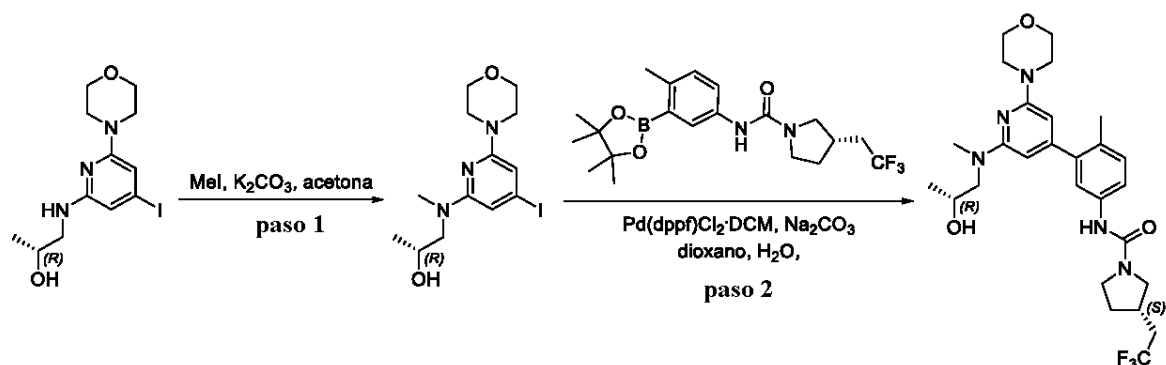
[00260] A una solución agitada de (2R)-1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-2-ol (132 mg, 0.363 mmol), (3R)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carboxamida (151 mg, 0.363 mmol) y Na₂CO₃ (116 mg, 1.090 mmol) en dioxano (0.8 mL) y agua (0.2 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (30 mg, 0.036 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/ EA/ EtOH (8/3/1) para proporcionar 125 mg de producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 19×150 mm 5µm; Fase móvil A: agua(10mmol/l NH₄HCO₃), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo:20 mL/min; Gradiente:40 B a 75 B en 4.3 min; 210/254 nm. Esto dio como resultado (3R)-N-[3-(2-[[[(2R)-2-hidroxiopropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(trifluorometoxi)pirrolidin-1-carboxamida (102 mg, 54%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para C₂₅H₃₂F₃N₅O₄ [M + H]⁺, 524.24, encontrado 524.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.83-5.76 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 7H), 3.48-3.37 (m, 5H), 3.20-3.14 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 5H), 1.09-1.07 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -56.69 (3F).

[00261] Ejemplo 24: N-[3-(2-[[[(2R)-2-hidroxiopropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida

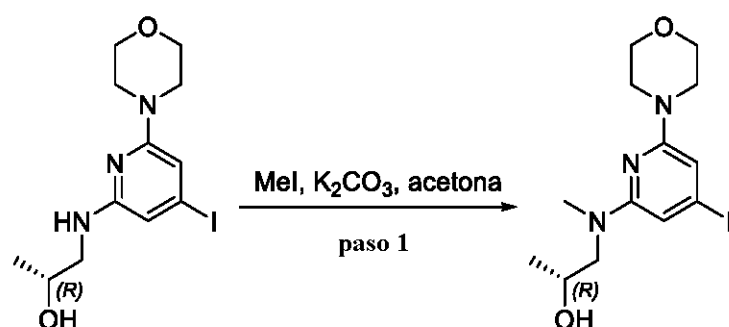


[00262] Una mezcla de (2*R*)-1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-2-ol (133 mg, 0.366 mmol), *N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida (150 mg, 0.370 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (30 mg, 0.040 mmol) y K₃PO₄ (233 mg, 1.100 mmol) en dioxano (3 mL) y H₂O (0.3 mL) se agitó durante 2 horas a 80 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió. La mezcla resultante se agregó a agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (50-100%) para proporcionar el producto crudo. El residuo se purificó mediante Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna: Columna X-Bridge Prep C18 OBD, 19 x 150mm 5 um; fase móvil A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20 B a 55 B en 4.3 min; 210/254 nm para proporcionar *N*-[3-(2-[(2*R*)-2-hidroxiopropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida (97 mg, 51%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₁₉H₂₅BrN₄O₃ [M + H]⁺, 437.11, encontrado 437.00. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.88-5.82 (m, 3H), 4.70 (brs, 1H), 4.32-4.30 (m, 4H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 4H), 3.54-3.43 (m, 5H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[00263] Ejemplo 25: (3*S*)-*N*-[3-(2-[(2*R*)-2-hidroxiopropil](metil)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

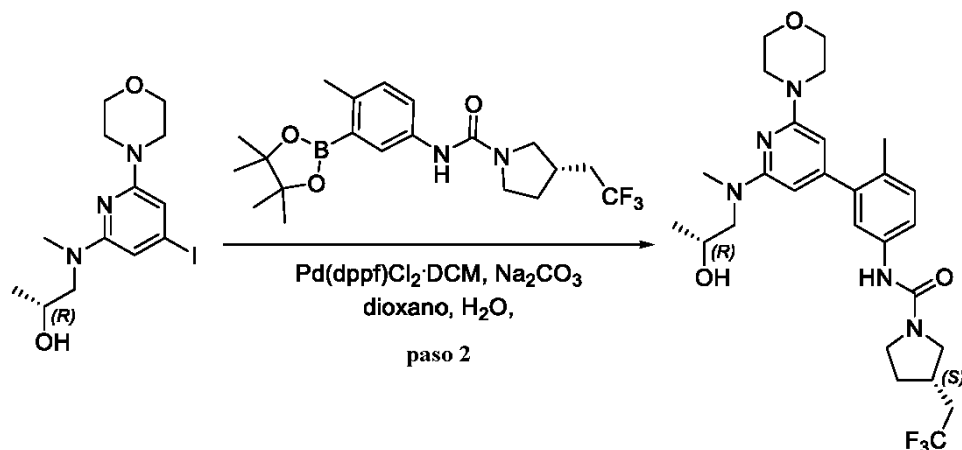


[00264] Preparación 25A: (2R)-1-[[4-yodo -6-(morfolin-4-il)piridin-2-il](metil)amino]propan-2-ol



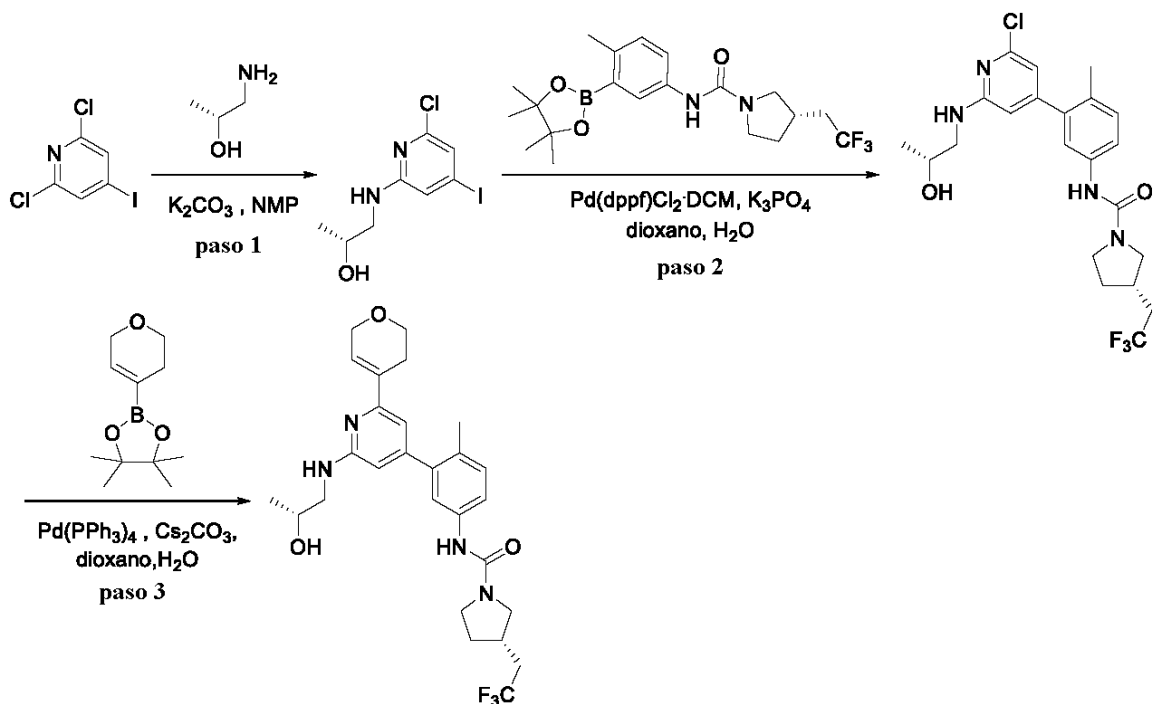
[00265] A una solución agitada de (2R)-1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-2-ol (500 mg, 1.377 mmol) y K_2CO_3 (571 mg, 4.130 mmol) en acetona (10 mL) se adicionó yoduro de metilo (234 mg, 1.652 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 48 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2/1) para proporcionar (2R)-1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il](metil)amino]propan-2-ol (150 mg, 29%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{13}H_{20}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 378.06, encontrado 378.10. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.33-6.30(m, 2H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.81-3.79 (m, 4H), 1.66-1.61 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 1.23-1.22 (m, 3H).

[00266] Ejemplo 25: (3S)-N-[3-(2-[[2-(2R)-2-hidroxi-1-metilpropan-2-yl]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

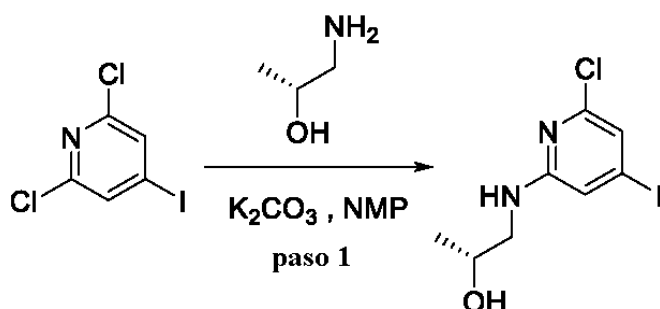


[00267] A una solución agitada de (2*R*)-1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-(metil)amino]propan-2-ol (200 mg, 0.530 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (219 mg, 0.530 mmol) y Na_2CO_3 (169 mg, 1.591 mmol) en dioxano (1.6 mL) y H_2O (0.4 mL) se adicionó $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (43 mg, 0.053 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA/EtOH (8/3/1) para proporcionar 70 mg de producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 19×150mm 5µm; Fase móvil A: Agua (10mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 40 B a 70 B en 4.3 min; 210/254 nm. Esto dio como resultado (3*S*)-*N*-[3-(2-[[2*R*]-2-hidroxiopropil]-(metil)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (144 mg, 51%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 536.28, encontrado 536.20. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 5.84-5.79 (m, 2H), 4.66-4.65 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 5H), 3.55-3.44 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 4H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 4H), 2.46-2.39 (m, 3H), 2.15-2.06 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.06-1.04 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.35 (3F).

[00268] Ejemplo 26: (3*S*)-*N*-[3-[2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-6-[[2*R*]-2-hidroxiopropil]amino]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

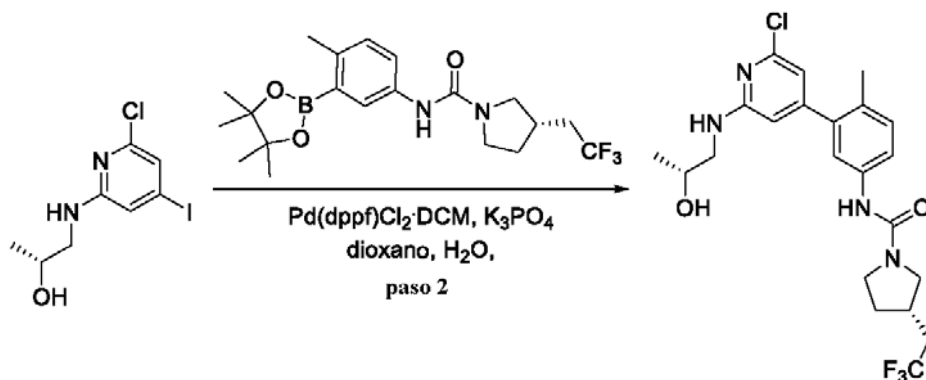


[00269] Preparación 26A: (2R)-1-[(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)amino]propan-2-ol



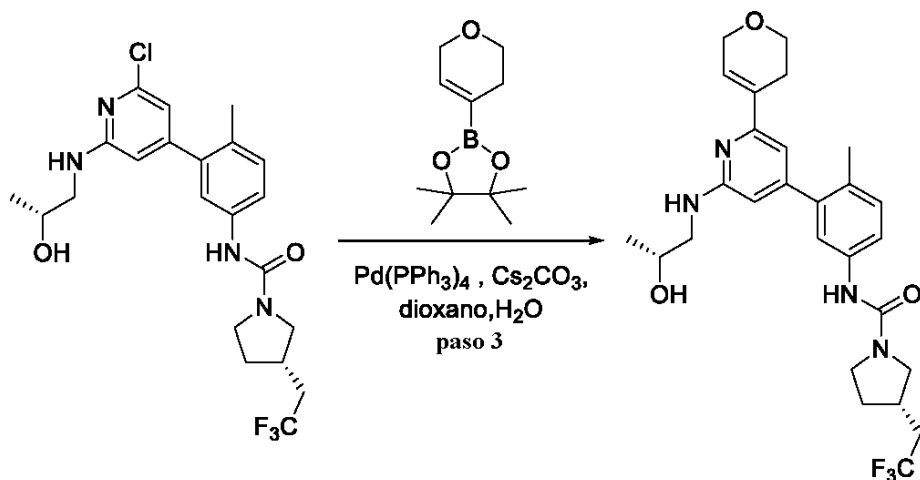
[00270] A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (1 g, 3.651 mmol) y K_2CO_3 (1 g, 7.302 mmol) en NMP (20 mL) se adicionó (*R*)-1-amino-2-propanol (274 mg, 3.651 mmol) a temperatura ambiente. La parte de la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (70 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2/1) para proporcionar (2R)-1-[(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)amino]propan-2-ol (410 mg, 36%) como un aceite amarillo. MS ESI calculado para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClIN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 312.54, encontrado 312.95. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.96 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.46 (dd, $J = 13.7, 3.1$ Hz, 2H), 3.19 (dd, $J = 13.7, 7.7$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

[00271] Preparación 26B: (3S)-N-[3-(2-cloro-6-[[*(2R)*]-2-hidroxipropil]amino]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



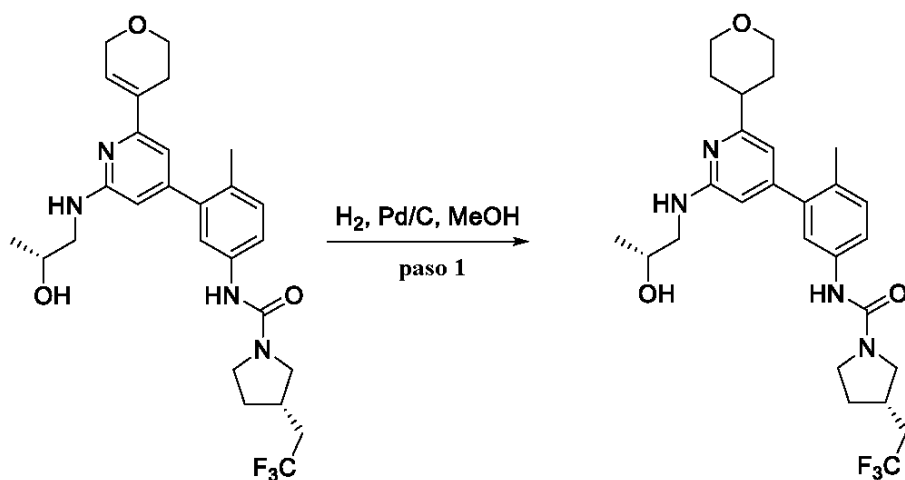
[00272] A una mezcla agitada de (2R)-1-[(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)amino]propan-2-ol (380 mg, 1.216 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrod-ina-1-carboxamida (501 mg, 1.216 mmol), K_3PO_4 (774 mg, 3.648 mmol) en dioxano (4 mL), H_2O (0.4 mL) se adicionó $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (99 mg, 0.122 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 70 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con 0% a 50% EtOAc en PE para proporcionar (3S)-N-[3-(2-cloro-6-[(2R)-2-hidroxiopropil]amino]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (510 mg, 89%) como un sólido amarillo. MS ESI calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 471.17, encontrado 471.20. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.19 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.19 (s, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H), 2.01 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.07 (s, 3H).

[00273] Ejemplo 26: (3S)-N-[3-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-[(2R)-2-hidroxiopropil]amino]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00274] A una mezcla agitada de (3*S*)-*N*-[3-(2-cloro-6-[[*(2R)*]-2-hidroxiopropil]amino]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (430 mg, 0.913 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (384 mg, 1.826 mmol), Cs₂CO₃ (893 mg, 2.739 mmol) en dioxano (5 mL), H₂O (0.5 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (75 mg, 0.091 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con 0% a 90% EtOAc en PE para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-[2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-6-[[*(2R)*]-2-hidroxiopropil]amino]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (310 mg, 65%) como un sólido amarillo. MS ESI calculado para C₂₇H₃₃F₃N₄O₃ [M + H]⁺, 519.25, encontrado 519.15. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.53(s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.84-4.83 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.57-3.31 (m, 4H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 4H), 2.18-2.10 (m, 4H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.12-1.10 (m, 3H).

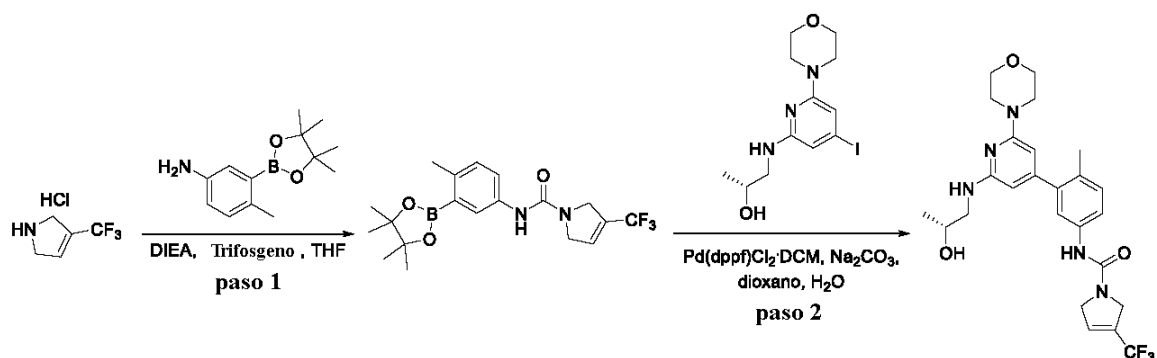
[00275] Ejemplo 27: (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*(2R)*]-2-hidroxiopropil]amino]-6-(oxan-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



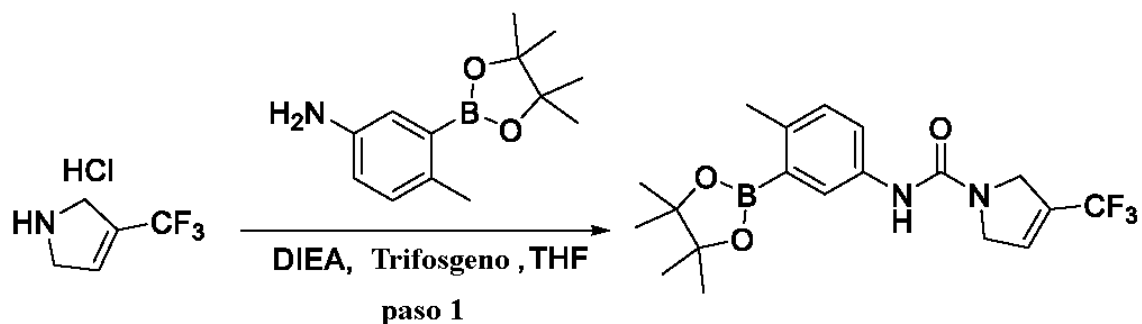
[00276] A una solución de (3*S*)-*N*-[3-[2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-6-[[*(2R)*]-2-hidroxiopropil]amino]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (150 mg, 0.289 mmol) en MeOH (2 mL), CH₃COOH (0.1 mL) se adicionó Pd/C (92 mg, 0.868 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 2 h bajo atmósfera de hidrógeno usando un globo de hidrógeno, se filtró a través de una almohadilla de Celita y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 150mm 5μm; Fase móvil A: Agua(10mmol/L NH₄HCO₃), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo:20

mL/min; Gradiente: 20 B a 50 B en 4.3 min; 210/254 nm) para proporcionar (3S)-N-[3-(2-[[[(2R)-2-hidroxiopropil]amino]-6-(oxan-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (115 mg, 76%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{35}F_3N_4O_3$ $[M + H]^+$, 521.27, encontrado 521.15. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.29-6.27 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.37-3.33 (m, 3H), 3.27-3.25 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.15-2.10 (m, 4H), 1.75-1.71 (m, 5H), 1.09-1.07 (m, 3H).

[00277] Ejemplo 28: N-[3-(2-[[[(2R)-2-hidroxiopropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(trifluorometil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida



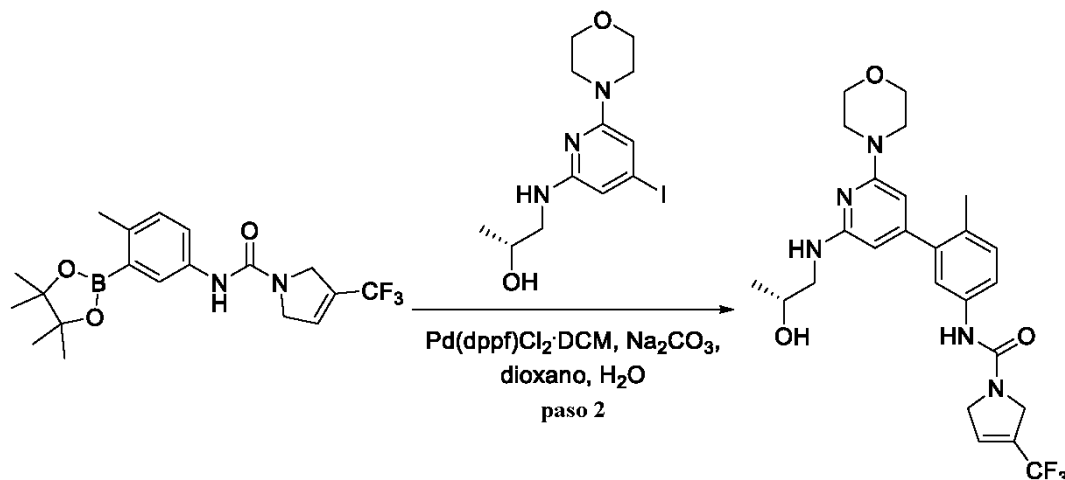
[00278] Preparación 28A: N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(trifluorometil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida



[00279] A una solución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (435 mg, 1.867 mmol) y trifósgeno (246 mg, 0.830 mmol) en THF (40 mL) se agregó DIEA (1.81 mL, 13.977 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A esto se adicionó clorhidrato de 3-(trifluorometil)-2,5-dihidro-1 H -pirrol (180 mg, 1.037 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2/1) para proporcionar N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(trifluorometil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida (500 mg, 61%) como un aceite amarillo. MS ESI calculado para $C_{19}H_{24}F_3N_2O_3$ $[M + H]^+$, 397.25, encontrado 397.25. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3-d$) δ 7.71 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.15

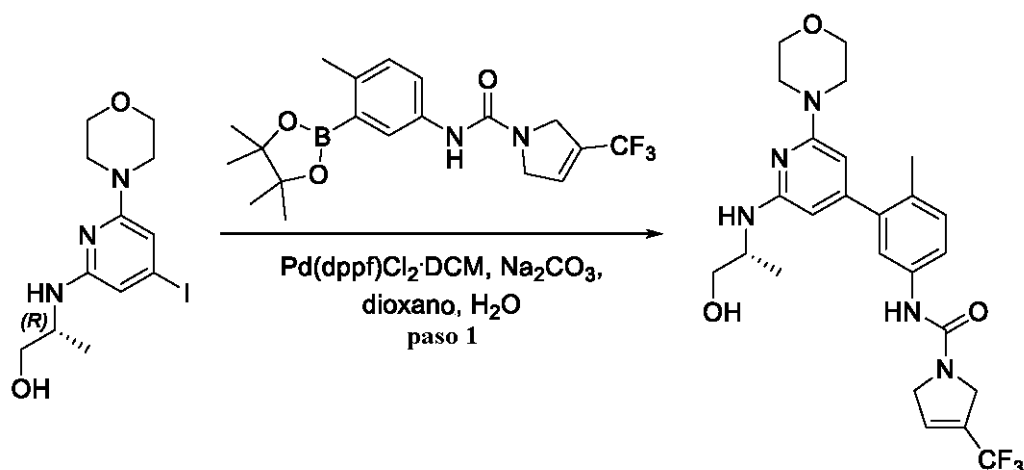
(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.45 - 6.40 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.44 (s, 4H), 2.50 (s, 3H), 1.36 (s, 12H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 -d) δ -65.69 (3F).

[00280] Ejemplo 28: *N*-[3-(2-[[*(2R)*-2-hidroxiopropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(trifluorometil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida



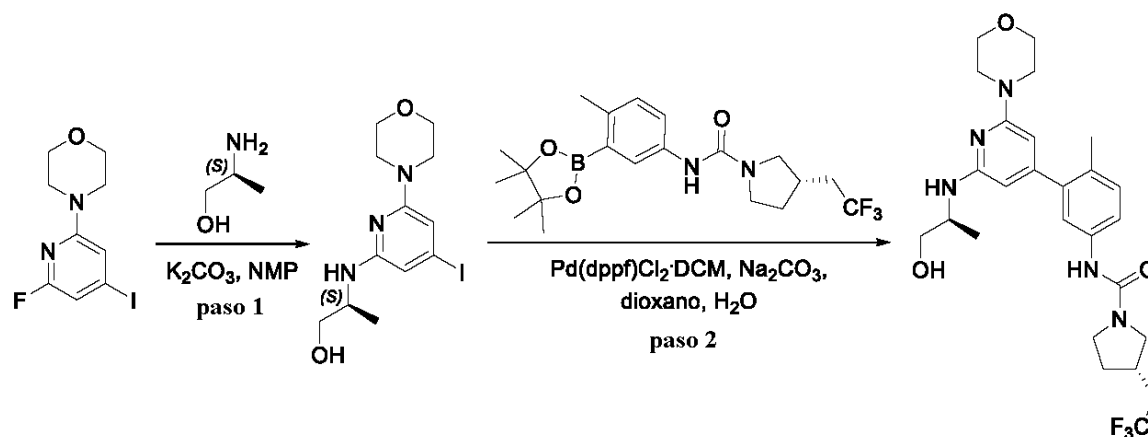
[00281] A una solución agitada de (2*R*)-1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-2-ol (160 mg, 0.441 mmol) y *N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(trifluorometil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida (174 mg, 0.441 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL) se adicionaron $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (36 mg, 0.044 mmol) y Na_2CO_3 (140 mg, 1.322 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/2) para proporcionar *N*-[3-(2- [[*(2R)*-2-hidroxiopropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(trifluorometil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida (116 mg, 44%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 506.05, encontrado 506.05. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.41 (s, 4H), 3.81 (s, 1H), 3.70 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.39 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.98 (3F).

[00282] Ejemplo 29: *N*-[3-(2-[[*(2R)*-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(trifluorometil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida

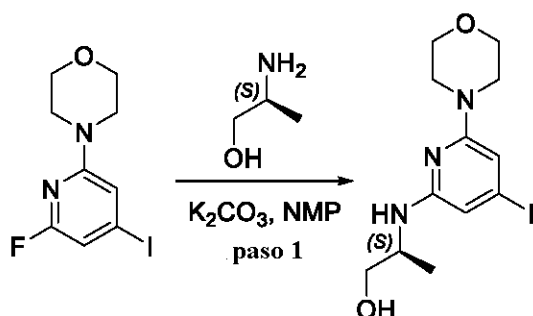


[00283] A una solución agitada de (2R)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (150 mg, 0.413 mmol) y *N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(trifluorometil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida (164 mg, 0.413 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H₂O (0.4 mL) se adicionaron Na₂CO₃ (131 mg, 1.239 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (34 mg, 0.041 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/2) para proporcionar *N*-[3-(2- [[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(trifluorometil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida (116 mg, 56%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₂₅H₃₀F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 506.10, encontrado 506.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.76 - 6.72 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.39 (s, 4H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 4H), 3.49 (dd, *J* = 10.3, 4.9 Hz, 1H), 3.37 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.34 - 3.33 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.99 (3F).

[00284] Ejemplo 30: (3S)-N-[3-(2-[[[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

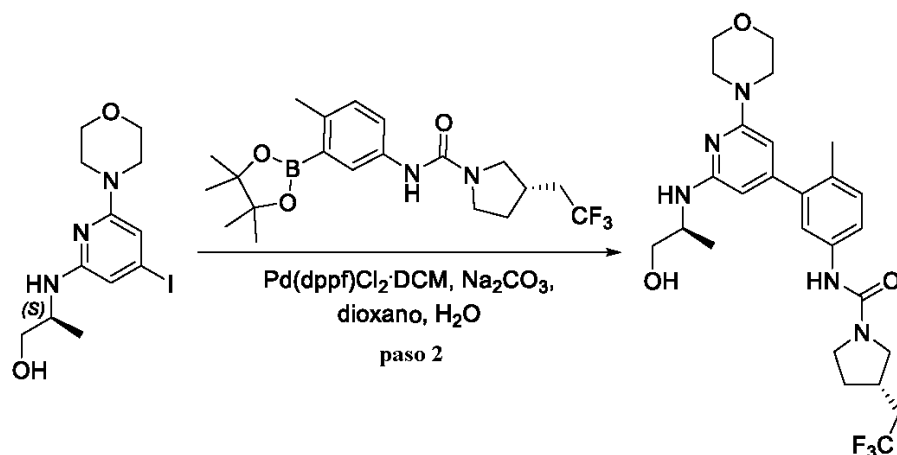


[00285] Preparación 30A: (2S)-2-[[4-yodo -6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol



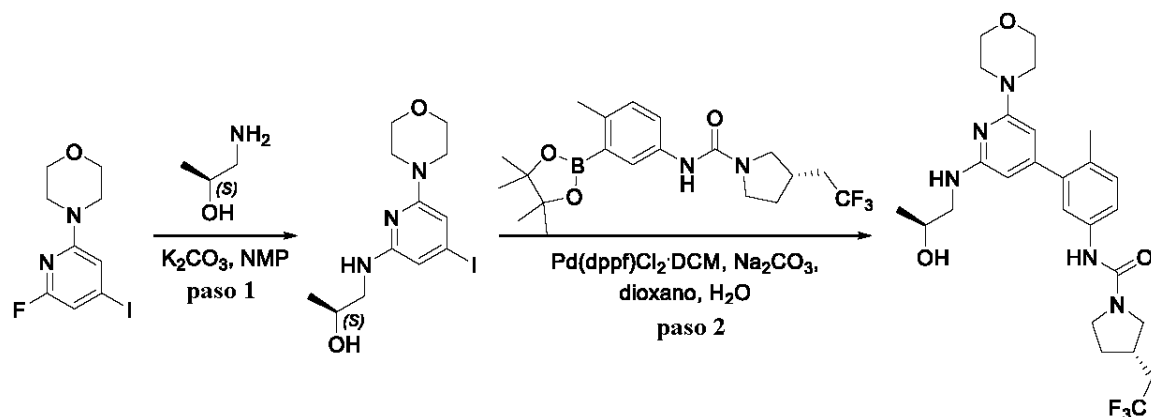
[00286] A una solución agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y K_2CO_3 (269 mg, 1.947 mmol) en NMP (3 mL) se adicionó (2S)-2-aminopropan-1-ol (110 mg, 1.461 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (2S)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (198 mg, 55%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{12}H_{18}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 364.04, encontrado 364.10. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.29-6.25 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.81-3.72 (m, 5H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 4H), 1.23-1.22 (m, 3H).

[00287] Ejemplo 30: (3S)-N-[3-(2-[[[(2S)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

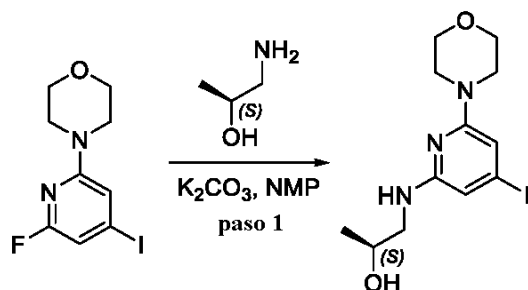


[00288] Se agitó una mezcla de (2S)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (200 mg, 0.551 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (227 mg, 0.551 mmol), Na_2CO_3 (175 mg, 1.652 mmol), 1,4-dioxano (1.6 mL), H_2O (0.4 mL) y $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (45 mg, 0.055 mmol) durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH=(8/3/1) seguido de cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna SunFire Prep C18 OBD, 19 x 150 mm 5 μm 10 nm; Fase móvil A: agua (0.05% TFA), Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 25 B a 65 B en 5.3 min; 254/210 nm. Esto dio como resultado (3S)-N-[3-(2-[(2S)-1-hidroxipropán-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (111 mg, 37%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 522.26, encontrado 522.30. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 5.98-5.96 (m, 1H), 5.75 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 5H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 5H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.13-1.12 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.37 (3F).

[00289] Ejemplo 31: (3S)-N-[3-(2-[(2R)-2-hidroxipropil](metil)amino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

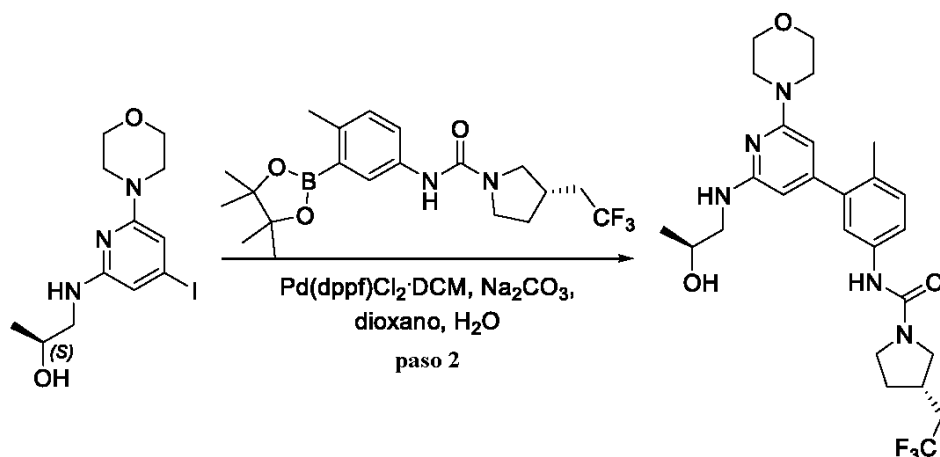


[00290] Preparación 31A: (2*R*)-1-[[4-yodo -6-(morfolin-4-il)piridin-2-il](metil)amino]propan-2-ol



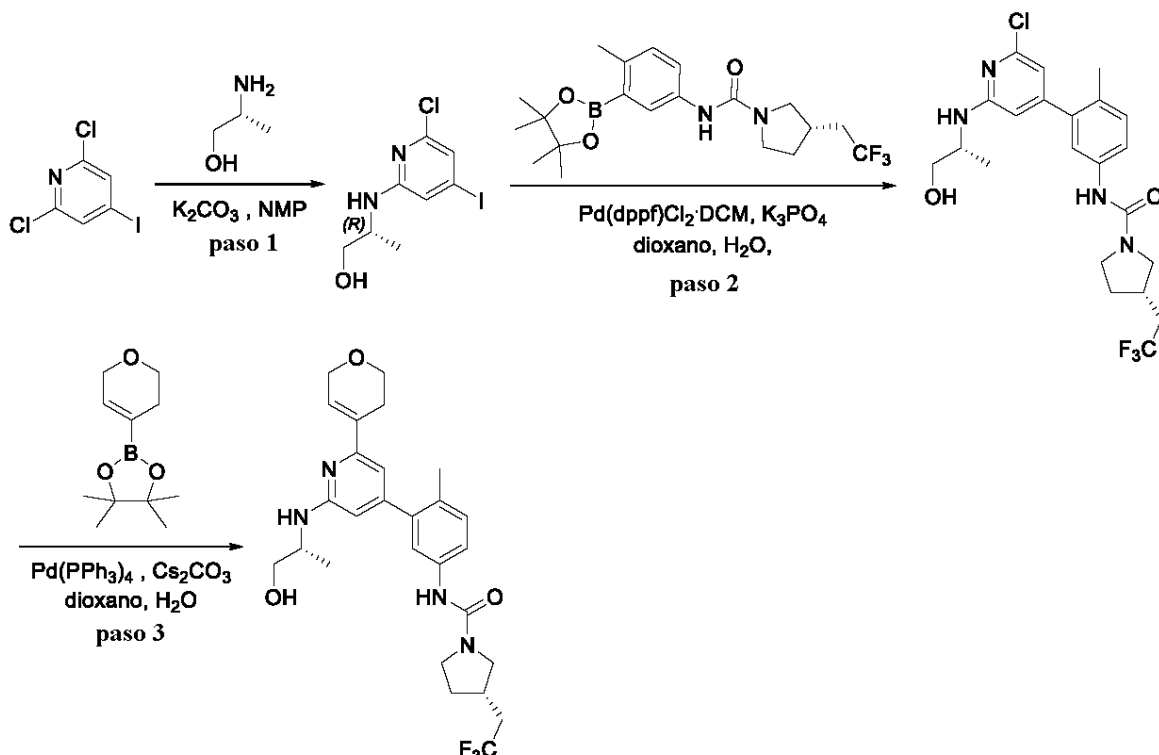
[00291] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol), K_2CO_3 (269 mg, 1.947 mmol), NMP (3 mL) y (2*S*)-1-aminopropan-2-ol (110 mg, 1.461 mmol) se agitó durante 16 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (2*S*)-1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-2-ol (222 mg, 63%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{12}H_{18}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 364.04, encontrado 364.10. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.29-6.25 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 4H), 3.47-3.41 (m, 5H), 3.25-3.18 (m, 1H), 1.25-1.23 (m, 3H).

[00292] Ejemplo 31: (3*S*)-*N*-[3-(2-[(2*R*)-2-hidroxipropil](metil)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

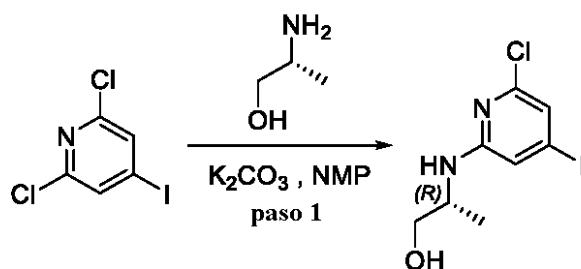


[00293] Se agitó una mezcla de (2S)-1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-2-ol (200 mg, 0.551 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (227 mg, 0.551 mmol), Na_2CO_3 (175 mg, 1.652 mmol), dioxano: H_2O =4:1 (2 mL) y $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (45 mg, 0.055 mmol) durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA/EtOH=(8/3/1) seguido de cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna SunFire Prep C18 OBD, 19 × 150 mm 5µm 10nm; Fase móvil A: agua (0.1% FA), Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 25 B a 65 B en 5.3 min; 254/210 nm. Esto dio como resultado (3S)-N-[3-(2-[(2S)-2-hidroxipropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (145 mg, 49%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 522.26, encontrado 522.25. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.22-6.19 (m, 1H), 5.78-5.76 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 5H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 4H), 3.23-3.11 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.09-1.07 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.37 (3F).

[00294] Ejemplo 32: (3S)-N-[3-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

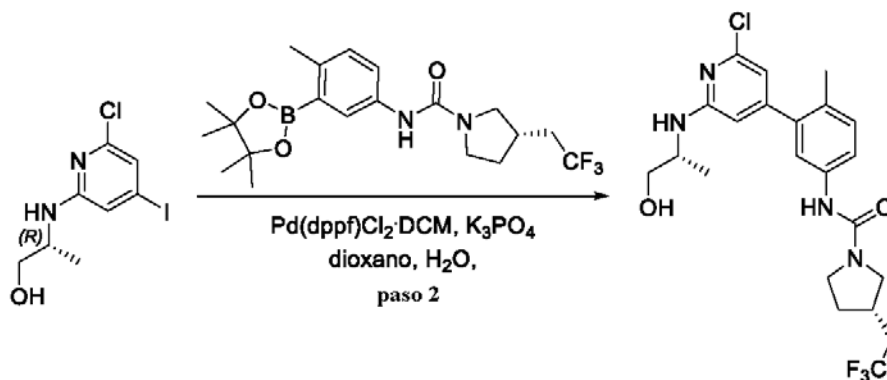


[00295] Preparación 32A: (2R)-2-[(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)amino]propan-1-ol



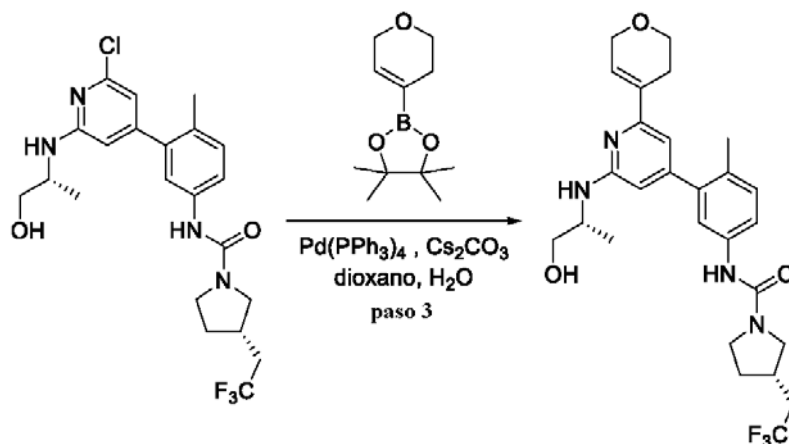
[00296] A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (1 g, 3.651 mmol) y K_2CO_3 (1 g, 7.302 mmol) en NMP (20 mL) se adicionó (R)-(-)-2-amino-1-propanol (274 mg, 3.651 mmol) a temperatura ambiente. La parte de la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (70 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2/1) para proporcionar (2R)-2-[(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)amino]propan-1-ol (240 mg, 21%) como un aceite amarillo. MS ESI calculado para $C_8H_{10}ClIN_2O$ $[M + H]^+$, 312.95, encontrado 312.95. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 6.97 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.76 (dd, $J = 13.7, 3.1$ Hz, 2H), 3.61 (dd, $J = 13.7, 7.7$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

[00297] Preparación 32B: (3S)-N-[3-(2-cloro-6-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



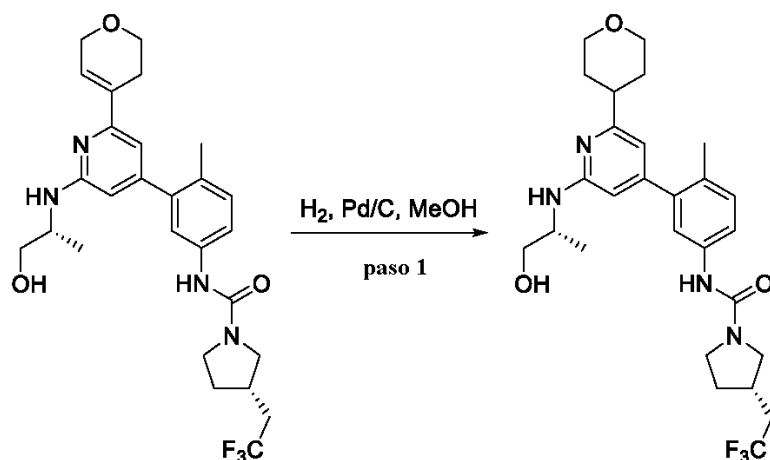
[00298] A una mezcla agitada de (2R)-2-[(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)amino]propan-1-ol (230 mg, 0.736 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina-1-carboxamida (303 mg, 0.736 mmol), K_3PO_4 (469 mg, 2.208 mmol) en dioxano (3 mL), H_2O (0.3 mL) se adicionó $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (60 mg, 0.074 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con 0% a 90% EtOAc en PE para proporcionar (3S)-N-[3-(2-cloro-6-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]amino)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (310 mg, 89%) como un sólido amarillo. MS ESI calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 471.17, encontrado 471.05. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.51-2.34 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.26-1.10 (m, 4H).

[00299] Ejemplo 32: (3S)-N-[3-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00300] A una mezcla agitada de (3S)-N-[3-(2-cloro-6-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (310 mg, 0.658 mmol) y 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (277 mg, 1.317 mmol), Cs₂CO₃ (643 mg, 1.975 mmol) en dioxano (4 mL), H₂O (0.4 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ CH₂Cl₂ (54 mg, 0.066 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con 0% a 90% EtOAc en PE para proporcionar (3S)-N-[3-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (130 mg, 38%) como un sólido amarillo. MS ESI calculado para C₂₇H₃₃F₃N₄O₃ [M + H]⁺, 519.25, encontrado 519.15. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.85-4.83 (m, 1H), 4.25-4.24 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.67-3.66 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.51-2.43 (m, 5H), 2.41-2.17 (m, 4H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.16-1.14 (m, 3H).

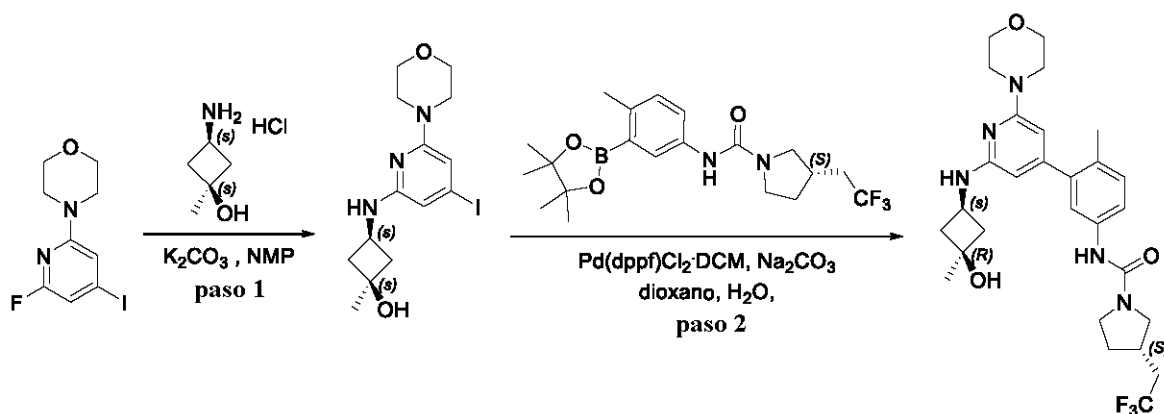
[00301] Ejemplo 33: (3S)-N-[3-(2-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(oxan-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



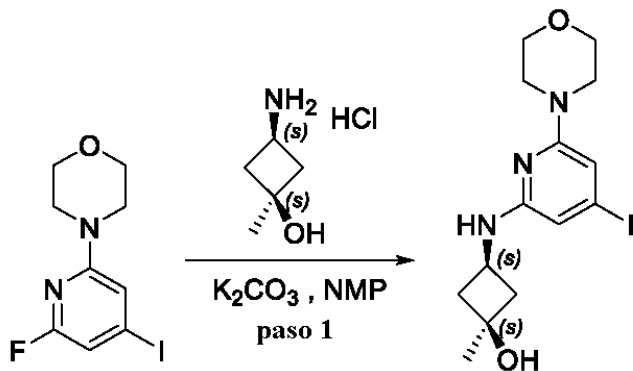
[00302] A una solución de (3S)-N-[3-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-6-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (130 mg, 0.251 mmol) en MeOH (2 mL), CH₃COOH (0.1 mL) se adicionó Pd/C (80 mg, 0.752 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h bajo atmósfera de hidrógeno usando un globo de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 150mm 5um; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20 B a 50 B en 4.3 min; 210/254 nm) para proporcionar (3S)-N-[3-

(2-[[*(2R)*-1-hidroxipropan-2-il]amino]-6-(oxan-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (63 mg, 48%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{35}F_3N_4O_3$ $[M + H]^+$, 521.27, encontrado 521.15. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.26-6.19 (m, 3H), 4.77 (s, 1H), 3.95-3.91 (m, 3H), 3.63 (s, 1H), 3.55-3.25 (m, 5H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.50-2.39 (m, 4H), 2.27-2.06 (m, 4H), 1.78-1.61 (m, 5H), 1.23-1.13 (m, 3H).

[00303] Ejemplo 34: (S)-N-(3-(2-(((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



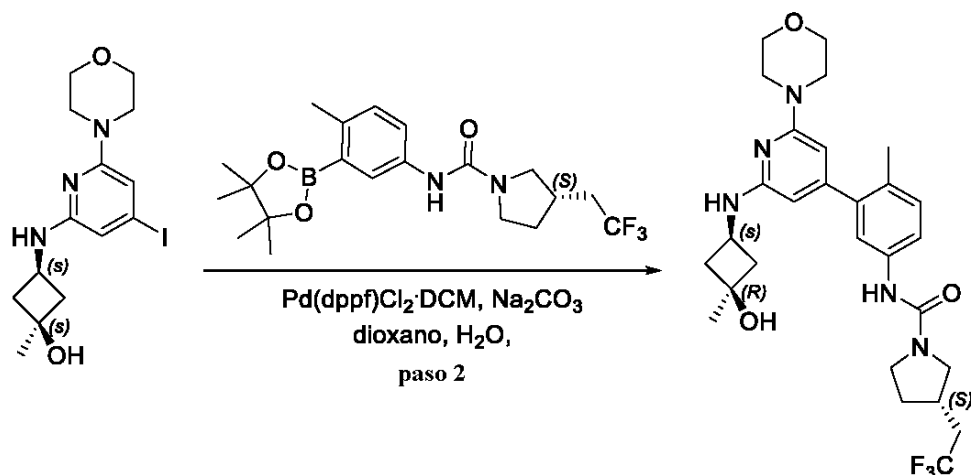
[00304] Preparación 34A: (1S,3S)-3-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



[00305] Una mezcla de clorhidrato de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y (1S,3S)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol (134 mg, 0.974 mmol), K_2CO_3 (269 mg, 1.947 mmol) en NMP (3 mL) se agitó durante 16 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (2 x 8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 8 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (4/3/1) para proporcionar (1S,3S)-3-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il) amino)-1-metilciclobutan-1-ol (270 mg, 64%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{14}H_{20}IN_3O_2$

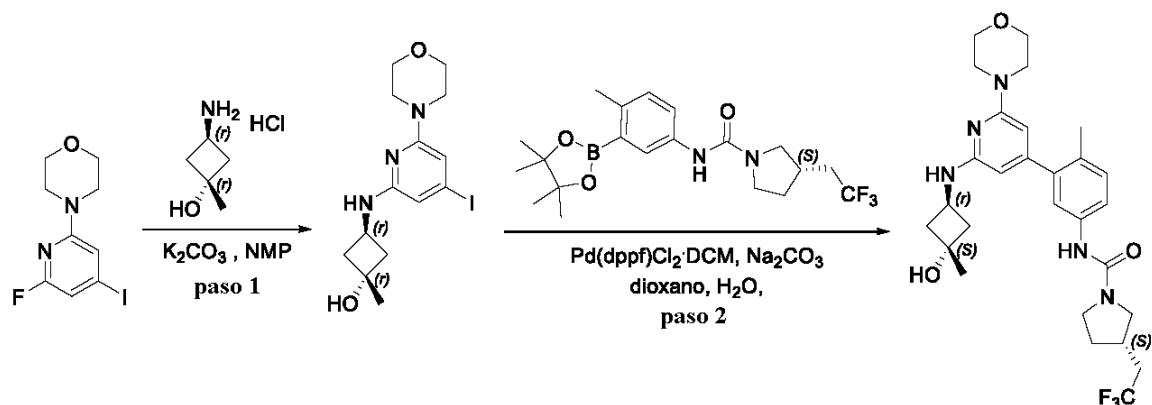
$[M + H]^+$, 390.06, encontrado 390.05. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.32 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.81-3.78 (m, 4H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 4H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.31-1.26 (m, 1H), 0.91-0.86 (m, 1H).

[00306] Ejemplo 34: (S)-N-(3-(2-(((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

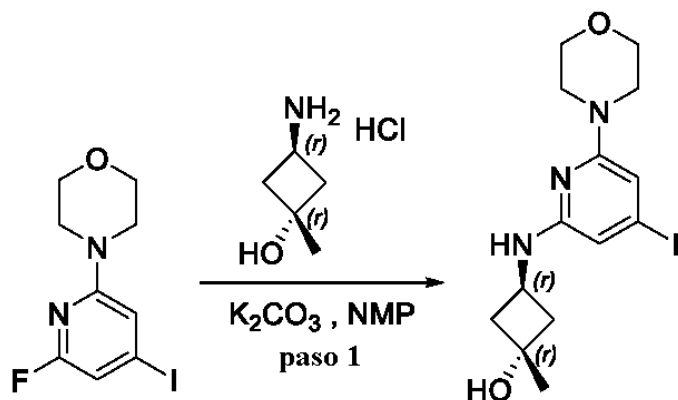


[00307] Se agitó una mezcla de (1S,3S)-3-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (142 mg, 0.364 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (150 mg, 0.364 mmol), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 mg, 0.036 mmol) y Na_2CO_3 (116 mg, 1.092 mmol) en dioxano (1.2 mL) y H_2O (0.3 mL) durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (4/3/1), el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna SunFire Prep C18 OBD, 19×150mm 5µm 10nm; Fase móvil A: agua (0.1% FA), Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 35 B a 70 B en 4.3 min; 210/254 nm. Esto dio como resultado (S)-N-(3-(2-(((1S,3R)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (117 mg, 58%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[M + H]^+$, 548.28, encontrado 548.20. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13-8.11 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.44-6.32 (m, 1H), 5.77-5.69 (m, 2H), 4.90-4.87 (m, 1H), 3.89-3.60 (m, 6H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 5H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.51-2.34 (m, 5H), 2.20-1.94 (m, 4H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 1H), 1.45-1.05 (m, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.35(3F).

[00308] Ejemplo 35: (S)-N-(3-(2-(((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

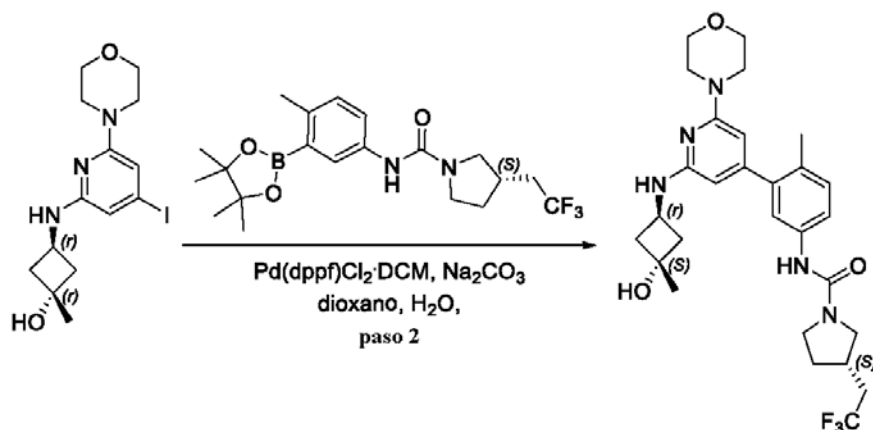


[00309] Preparación 35A: (1R,3R)-3-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol



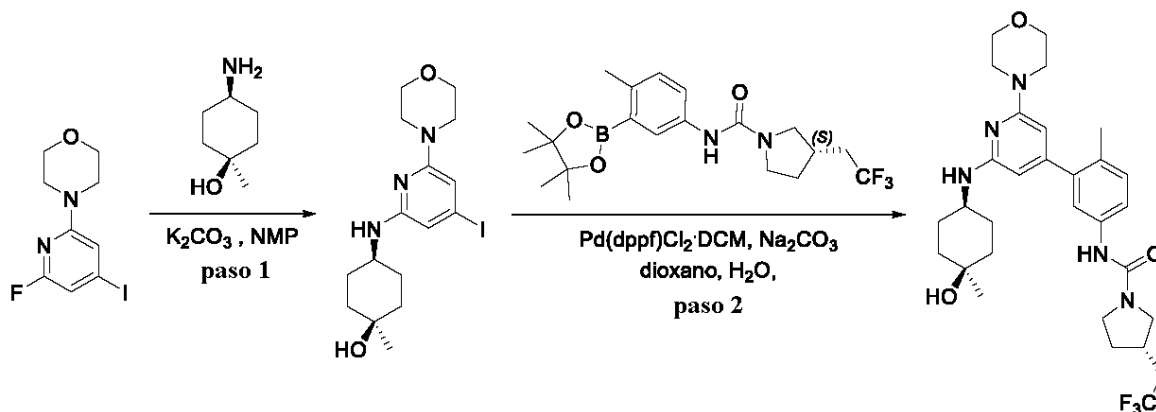
[00310] Una mezcla de clorhidrato de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y (trans)-3-amino-1-metilciclobutan-1-ol (201 mg, 1.461 mmol), K_2CO_3 (269 mg, 1.947 mmol) en NMP (3 mL) se agitó durante 16 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH=(4/3/1) para proporcionar (1R,3R)-3-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il) amino)-1-metilciclobutan-1-ol (370 mg, 88%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{14}H_{20}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 390.06, encontrado 390.05. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 6.33-6.32 (m, 1H), 6.11-6.10 (s, 1H), 4.47-4.45 (m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 4H), 3.45-3.42 (m, 4H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.31-1.26 (m, 1H), 0.91-0.88 (m, 1H).

[00311] Ejemplo 35: (S)-N-(3-(2-(((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

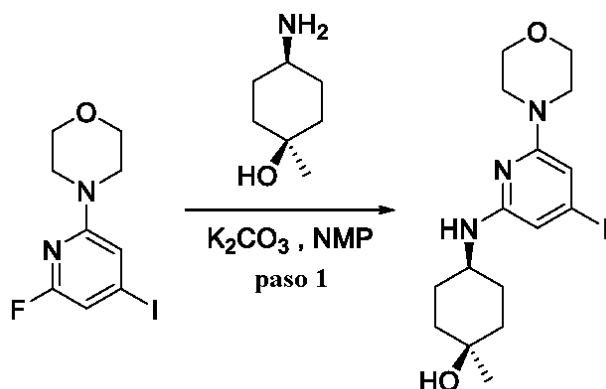


[00312] Se agitó una mezcla de (1R,3R)-3-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)-1-metilciclobutan-1-ol (142 mg, 0.364 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (150 mg, 0.364 mmol), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30 mg, 0.036 mmol) y Na_2CO_3 (116 mg, 1.092 mmol) en dioxano (1.2 mL) y H_2O (0.3 mL) durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de hidrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH=(4/3/1), el producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna SunFire Prep C¹⁸ OBD, 19×150 mm 5µm 10nm; Fase móvil A: agua (0.1% FA), Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 35 B a 70 B en 4.3 min; 210/254 nm. Esto dio como resultado (S)-N-(3-(2-(((1R,3S)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (114 mg, 56%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺, 548.28, encontrado 548.15. ¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13-8.11 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.83-4.23 (m, 1H), 4.45-4.05 (m, 1H), 3.80-3.67 (m, 5H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 5H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 5H), 2.29-2.08 (m, 4H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.27-1.06 (m, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.35-63.42(3F).

[00313] Ejemplo 36: (S)-N-(3-(2-(((1S,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

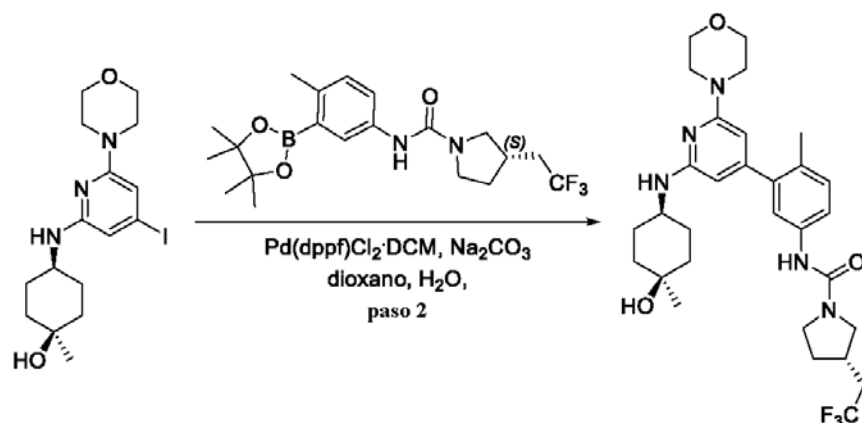


[00314] Preparación 36A: (1S,4S)-4-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)-1-metilciclohexan-1-ol



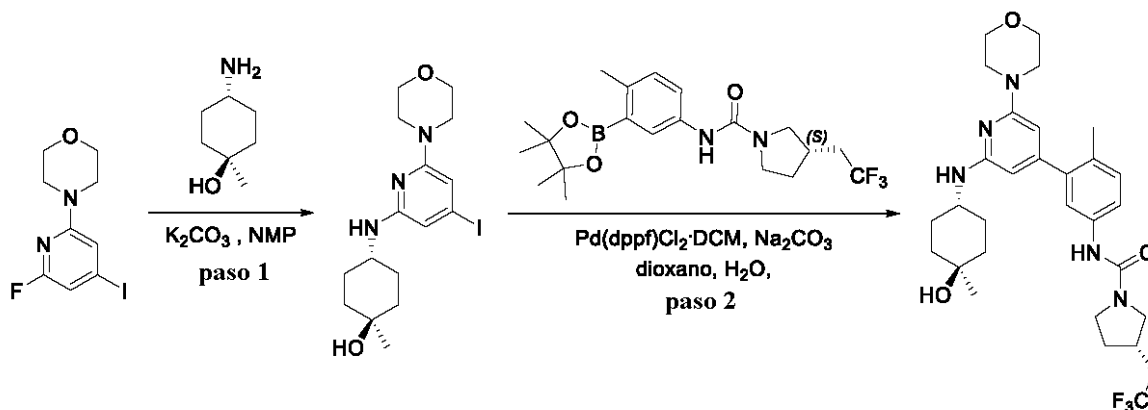
[00315] A una mezcla agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y K_2CO_3 (407 mg, 2.921 mmol) en NMP (3 mL) se adicionó (1S,4S)-4-amino-1-metilciclohexan-1-ol (189 mg, 1.461 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH_3CN en agua, 30% a 70% de gradiente en 20 min; detector, UV 254 nm para proporcionar (1S,4S)-4-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)-1-metilciclohexan-1-ol (290 mg, 71%) como un sólido marrón claro. MS ESI calculado para $C_{16}H_{24}IN_3O_2$ 418.09, encontrado 417.95. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 6.26 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.84-3.75 (m, 4H), 3.45-3.42 (m, 5H), 2.00-1.40 (m, 8H), 1.29 (s, 3H), 1.13 (s, 1H).

[00316] Ejemplo 36: (S)-N-(3-(2-(((1S,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

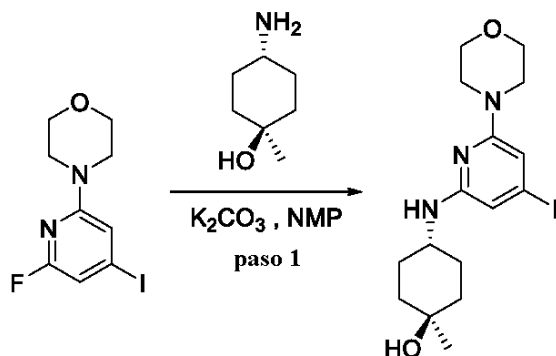


[00317] A una mezcla agitada de (1S,4S)-4-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)-1-metilciclohexan-1-ol (150 mg, 0.359 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5-trimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (143 mg, 0.359 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y H₂O (1 mL) se adicionaron Na₂CO₃ (114 mg, 1.078 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (29 mg, 0.036 mmol) a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:1) para proporcionar (S)-N-(3-(2-(((1S,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil) amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (98 mg, 47%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para C₃₀H₄₀F₃N₅O₃, 576.31 encontrado 576.20. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.68 (dd, *J* = 5.9, 3.7 Hz, 5H), 3.52 (td, *J* = 9.4, 8.3, 5.3 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 12.6, 8.1 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.69 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 1.56 (p, *J* = 9.9, 8.8 Hz, 5H), 1.43-1.28 (m, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.12 (s, 3H).

[00318] Ejemplo 37: (S)-N-(3-(2-(((1R,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

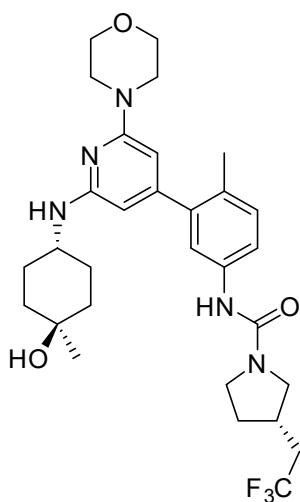


[00319] Preparación 37A: (1R,4R)-4-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)-1-metilciclohexan-1-ol



[00320] A una mezcla agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y K₂CO₃ (404 mg, 2.921 mmol) en NMP (3 mL) se adicionó (1R,4R)-4-amino-1-metilciclohexan-1-ol (189 mg, 1.461 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH₃CN en agua, 30% a 70% de gradiente en 20 min; detector, UV 254 nm para proporcionar (1R,4R)-4-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)-1-metilciclohexan-1-ol (320 mg, 79%) como un sólido marrón claro. MS ESI calculado para C₁₆H₂₄IN₃O₂ [M + H]⁺ 418.09 encontrado 418.00. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.28 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.84-3.75 (m, 4H), 3.63-3.39 (m, 5H), 2.02-1.36 (m, 8H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (s, 1H).

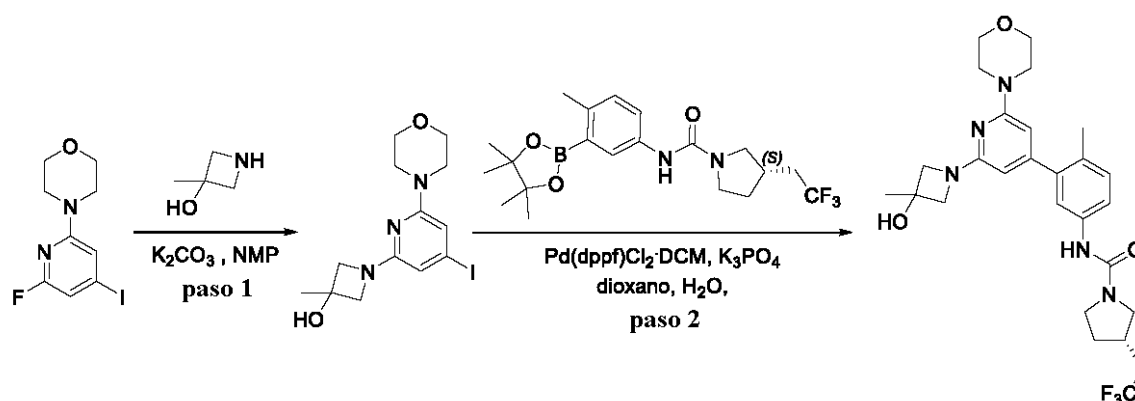
[00321] Ejemplo 37: (S)-N-(3-(2-(((1R,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



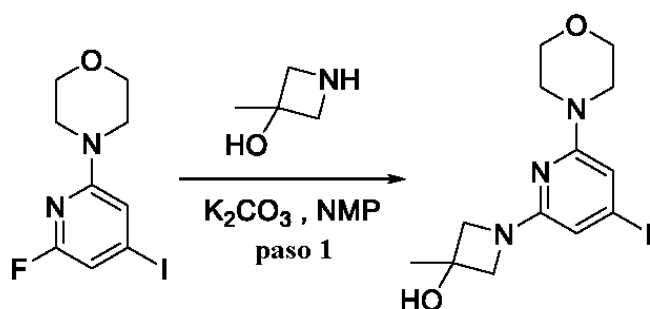
[00322] Una mezcla de (1R,4R)-4-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)-1-metilciclohexan-1-ol (220 mg, 0.527 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (217 mg, 0.527 mmol), 1,4-dioxano (5.3 mL), H₂O (1.3 mL), Na₂CO₃ (168 mg, 1.582 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (43 mg, 0.053

mmol) se agitó durante 2 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (S)-N-(3-(2-(((1R,4S)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (153 mg, 50%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para C₃₀H₄₀F₃N₅O₃ [M + H]⁺ 576.31, encontrado 576.15. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.67 (q, *J* = 8.3, 6.4 Hz, 6H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.44-3.27 (m, 5H), 3.02 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 19.5 Hz, 3H), 2.18-2.16 (m, 4H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 3H), 1.41 (h, *J* = 10.4 Hz, 4H), 1.14 (s, 3H).

[00323] Ejemplo 38: (3S)-N-[3-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



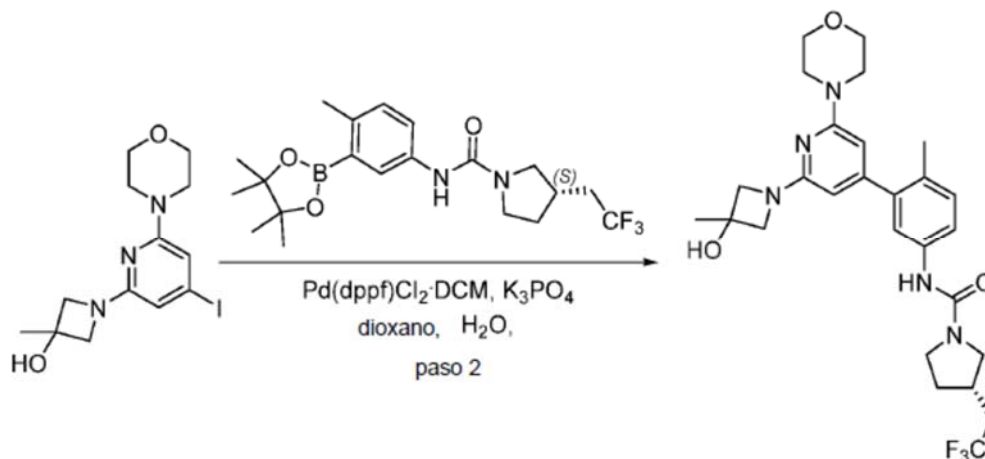
[00324] Preparación 38A: 1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-metilazetidin-3-ol



[00325] A una solución/mezcla agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y 3-metilazetidin-3-ol (127 mg, 1.461 mmol) en NMP (3 mL) se adicionó K₂CO₃ (404 mg, 3.00 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeOH en agua, 10% a 50% de gradiente en 30 min; detector, UV 254 nm. para proporcionar 1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-metilazetidin-3-ol

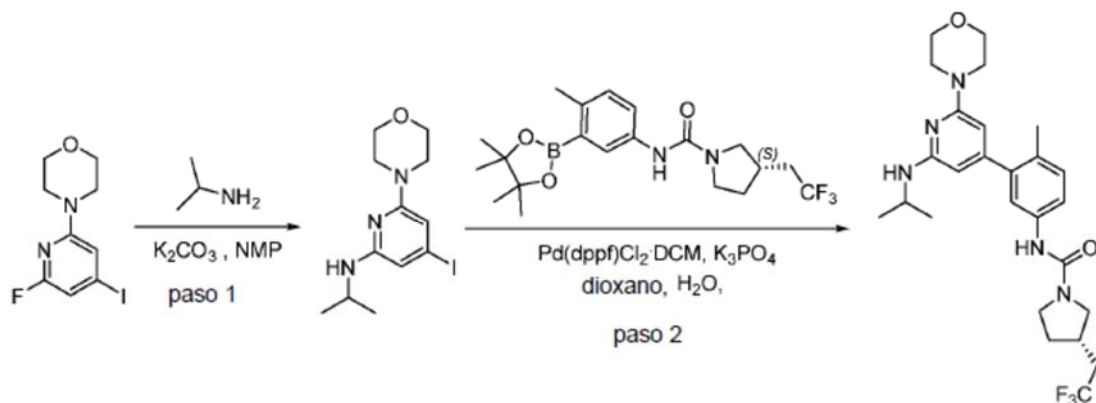
(270 mg, 74%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{13}H_{18}IN_3O_2$, $[M + H]^+$, 376.21, encontrado 376.00. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 6.32 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.89 (q, J = 8.6 Hz, 4H), 3.83-3.75 (m, 4H), 3.50-3.41 (m, 4H), 1.60 (s, 3H)

[00326] Ejemplo 38: (3S)-N-[3-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

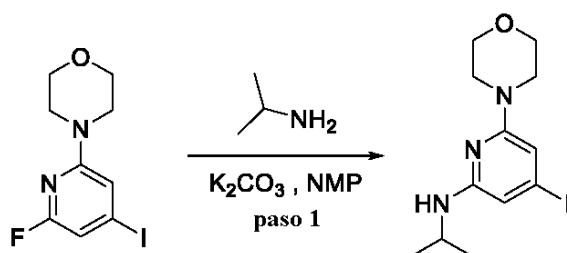


[00327] Una mezcla de 1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-metilazetidin-3-ol (150 mg, 0.400 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (181 mg, 0.440 mmol), 1,4-dioxano (1.6 mL), H_2O (0.4 mL), K_3PO_4 (255 mg, 1.199 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.DCM$ (43 mg, 0.053 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (3S)-N-[3-[2-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (79 mg, 37%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{34}F_3N_5O_3$ $[M + H]^+$, 534.26, encontrado 534.15. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.80-3.62 (m, 9H), 3.52 (ddd, J = 10.4, 8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.65 (p, J = 9.9 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -63.12.

[00328] Ejemplo 39: (3S)-N-[3-[2-(isopropilamino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

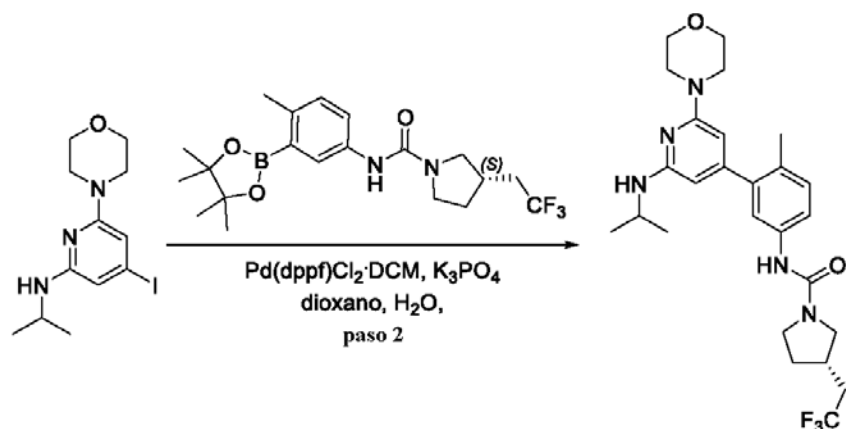


[00329] Preparación 39A: 4-yodo-*N*-isopropil-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina



[00330] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol), isopropilamina (86 mg, 1.461 mmol), NMP (3 mL) y K_2CO_3 (404 mg, 2.921 mmol) se agitó durante 16 h a 150 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (0-50%) para proporcionar 4-yodo- *N* -isopropil-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (210 mg, 62%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{12}H_{18}IN_3O$ $[M + H]^+$, 348.05, encontrado 348.10. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.27 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.92-3.74 (m, 5H), 3.48-3.39 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

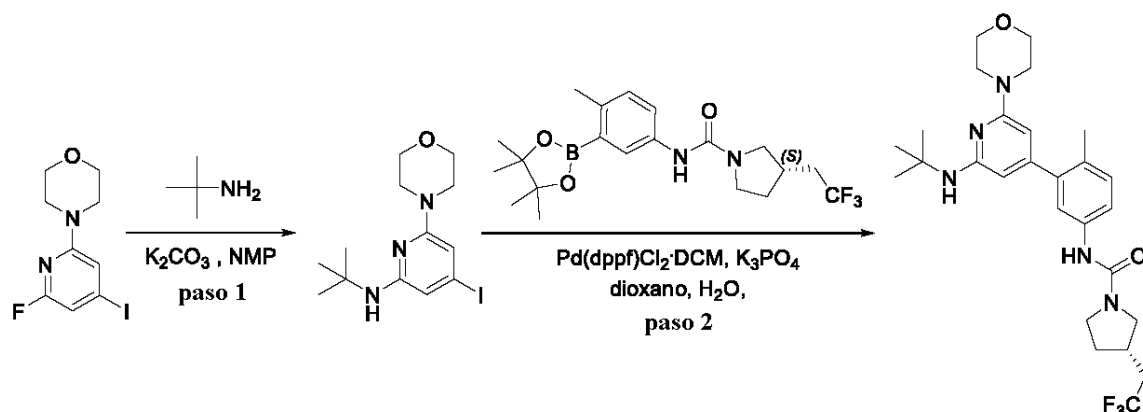
[00331] Ejemplo 39: (3*S*)-*N*-[3-[2-(isopropilamino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



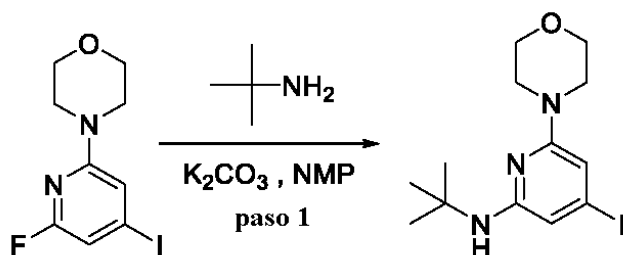
[00332] Una mezcla de 4-yodo-*N*-isopropil-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (150 mg, 0.432 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-

trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (196 mg, 0.475 mmol), 1,4-dioxano (2 mL), H₂O (0.5 mL), K₃PO₄ (275 mg, 1.296 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.DCM (43 mg, 0.053 mmol) se agitó durante 1 h a 80 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (3S)-N-[3-[2-(isopropilamino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (86 mg, 40%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₆H₃₄F₃N₅O₂ [M + H]⁺, 506.27, encontrado 506.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 2H), 3.96 (h, J = 6.6 Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 5H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 5H), 3.02 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.67 (q, J = 10.5, 10.1 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[00333] Ejemplo 40: (3S)-N-[3-[2-(*terc*-butilamino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

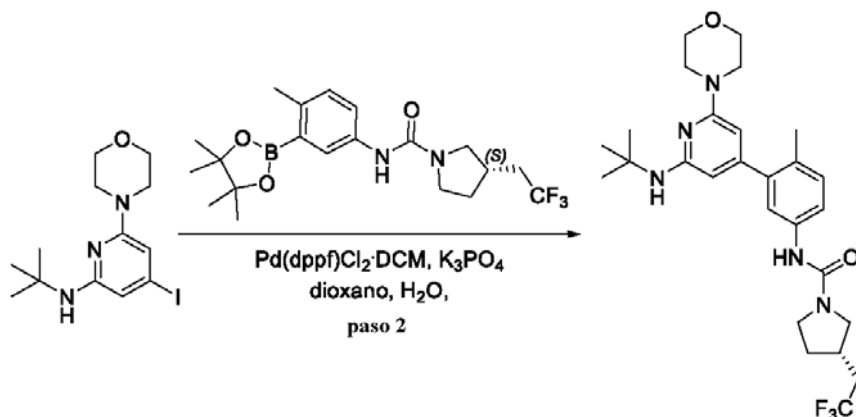


[00334] Preparación 40A: *N*-*terc*-butil-4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina



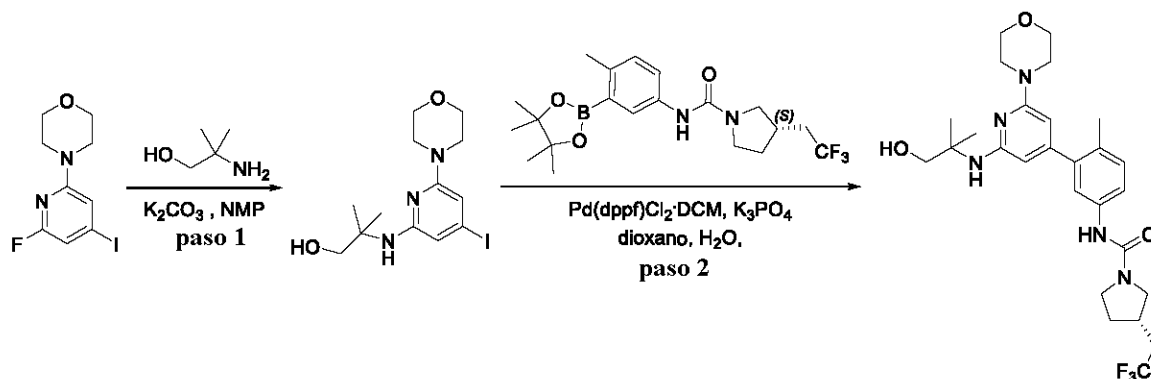
[00335] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol), 3-metilazetidin-3-ol (127 mg, 1.461 mmol), NMP (3 mL) y K₂CO₃ (404 mg, 2.921 mmol) se agitó durante 16 h a 150 °C. La reacción se monitoreó mediante LCMS. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar *N*-*terc*-butil-4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (120 mg, 34%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₁₃H₂₀IN₃O [M + H]⁺, 362.07, encontrado 362.05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.28 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.19-6.11 (m, 2H), 3.66 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.44-3.29 (m, 4H), 1.34 (s, 9H).

[00336] Ejemplo 40: (3S)-N-[3-[2-(*terc*-butilamino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

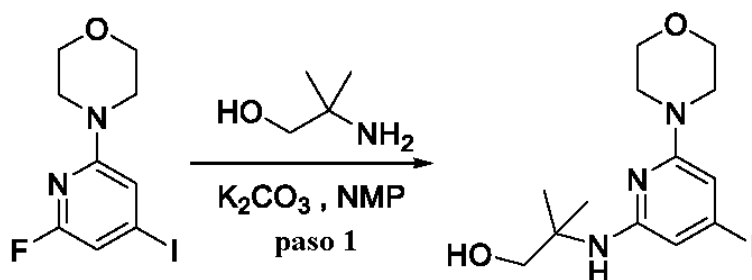


[00337] A una mezcla agitada de *N*-*terc*-butil-4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (100 mg, 0.277 mmol) y (3S)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (126 mg, 0.305 mmol) en dioxano (1 mL) H₂O (0.2 mL), se adicionaron K₃PO₄ (176 mg, 0.831 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (23 mg, 0.028 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:1). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep Phenyl OBD, 19×150mm 5µm 13nm ; Fase móvil A: Agua(10mmol/l NH₄HCO₃), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo:20 mL/min; Gradiente:30 B a 70 B en 4.2 min; 254/210 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar (3S)-*N*-[3-[2-(*terc*-butilamino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (86 mg, 60%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₆F₃N₅O₂ [M + H]⁺, 520.28, encontrado 520.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.69 (q, *J* = 8.0, 6.3Hz, 5H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.02 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.40 (s, 9H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.37 (3F).

[00338] Ejemplo 41: (3S)-*N*-(3-[2-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

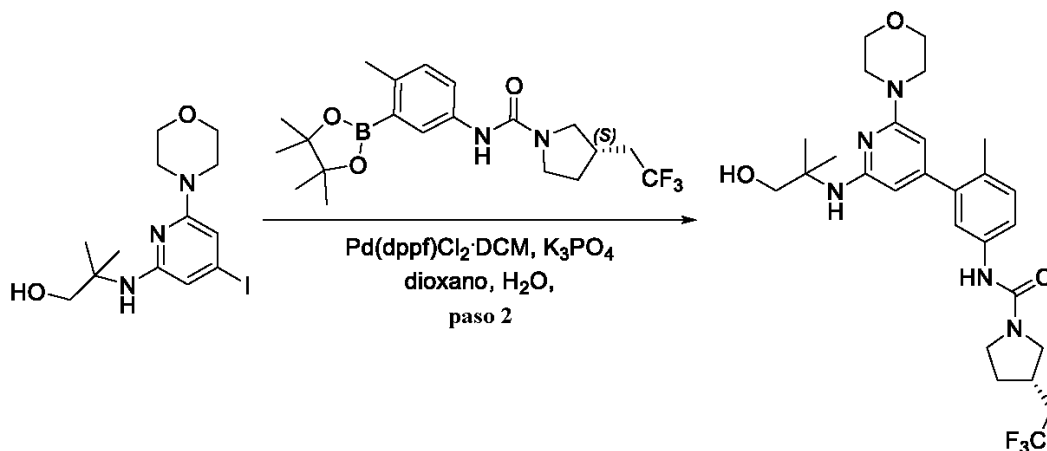


[00339] Preparación 41A: 2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-2-metilpropan-1-ol



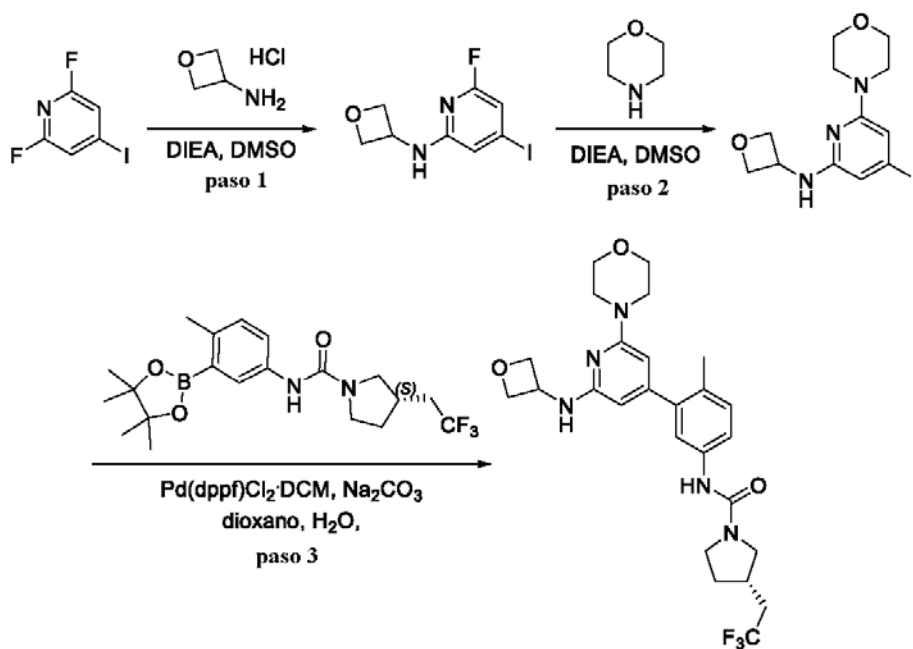
[00340] A una solución agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (130 mg, 1.461 mmol) en NMP (3 mL) se adicionó K_2CO_3 (404 mg, 2.922 mmol) en partes a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (0-50%) para proporcionar 2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-2-metilpropan-1-ol (160 mg, 44%) como un sólido azul claro. MS ESI calculado para $C_{13}H_{20}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 378.06, encontrado 378.10. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.67 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.67 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.42 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.57 (s, 2H), 1.05 (s, 6H).

[00341] Ejemplo 41: (3S)-N-(3-[2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

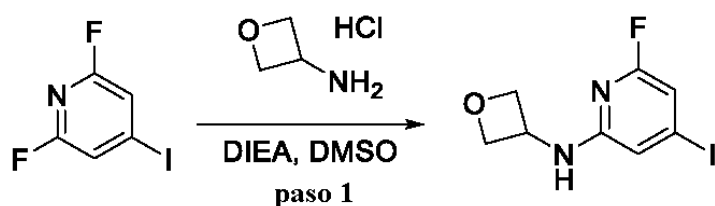


[00342] A una mezcla agitada de 2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-2-metilpropan-1-ol (100 mg, 0.265 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (120 mg, 0.292 mmol) en dioxano (2 mL), H₂O (0.5 mL), se adicionaron K₃PO₄ (169 mg, 0.795 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (22 mg, 0.027 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep Phenyl OBD, 19×150mm 5µm 13 nm ; Fase móvil A: Agua(10mmol/l NH₄HCO₃), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo:20 mL/min; Gradiente:40 B a 75 B en 4.3 min; 254/210 nm. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar (3S)-N-(3-[2-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (31 mg, 22%) como un sólido azul claro. MS ESI calculado para C₂₇H₃₆F₃N₅O₂ [M + H]⁺, 536.28, encontrado 536.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.90 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.73-3.62 (m, 5H), 3.58-3.48 (m, 3H), 3.32 (dd, *J* = 16.9, 10.3 Hz, 3H), 3.02 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.51-2.34 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 1.67 (q, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.32 (s, 6H). ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.37 (3F).

[00343] Ejemplo 42: (3S)-N-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(oxetan-3-ilamino)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

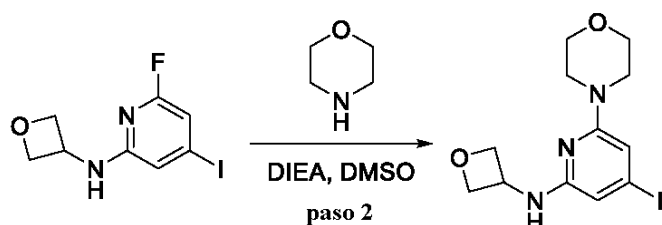


[00344] Preparación 42A: 6-fluoro-4-yodo-N-(oxetan-3-il)piridin-2-amina



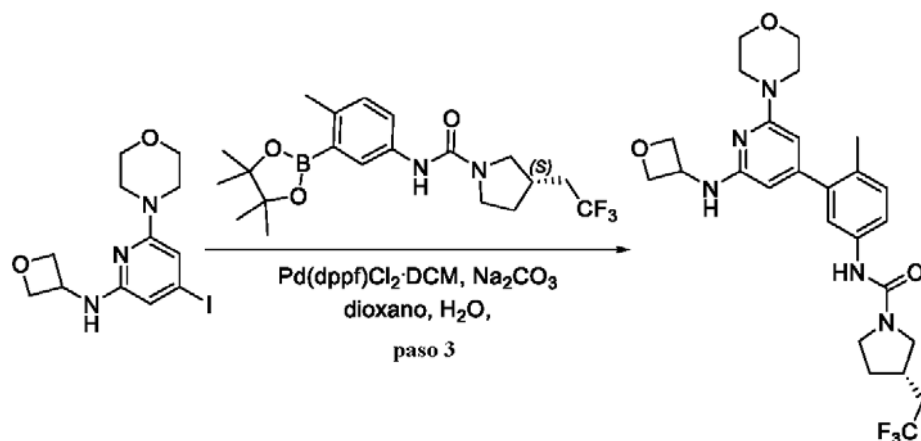
[00345] A una mezcla agitada de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (300 mg, 1.245 mmol) y clorhidrato de oxetan-3-amina (150 mg, 1.369 mmol), DIEA (354 mg, 2.739 mmol) en DMSO (4 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. No hay más estudios y se utiliza en el siguiente paso directamente. MS ESI calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{FIN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 294.97, encontrado 295.05.

[00346] Preparación 42B: 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-(oxetan-3-il)piridin-2-amina



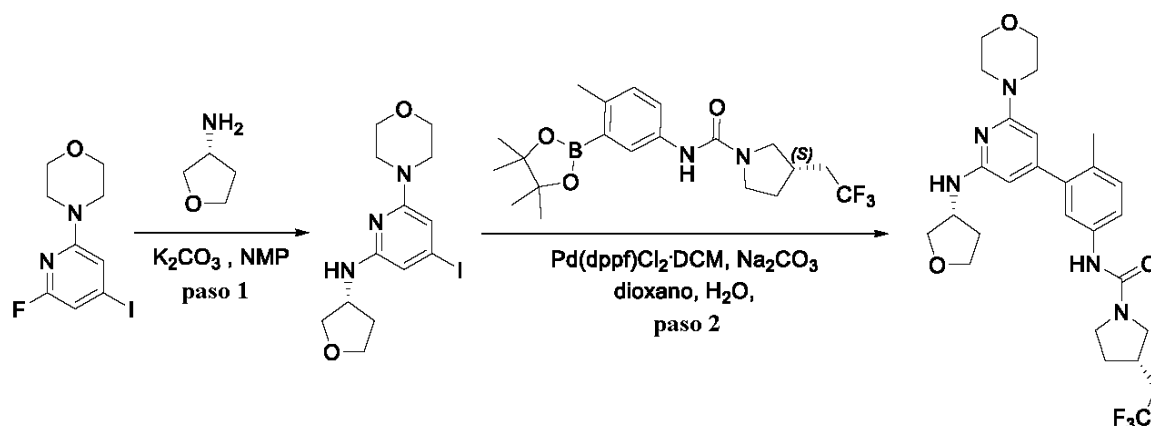
[00347] A una mezcla agitada de 6-fluoro-4-yodo-*N*-(oxetan-3-il)piridin-2-amina (300 mg, 1.020 mmol) y morfolina (444 mg, 5.101 mmol), DIEA (145 mg, 1.122 mmol) en DMSO (4.5 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH= (4/3/1) para proporcionar 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-(oxetan-3-il)piridin-2-amina (395 mg, 90%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{IN}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 362.03, encontrado 362.00. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.35-6.34 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.99-4.95 (m, 2H), 4.57-4.55 (m, 2H), 3.81-3.87 (m, 4H), 3.86-3.43 (m, 5H).

[00348] Ejemplo 42: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(oxetan-3-ilamino)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

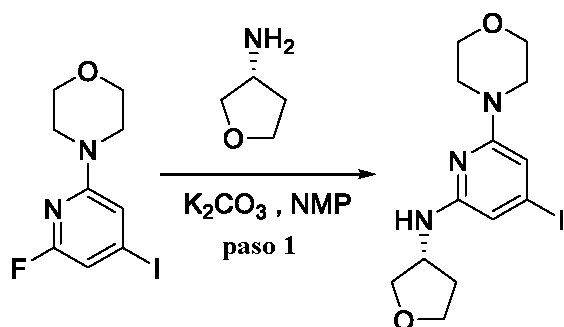


[00349] Una mezcla de 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-(oxetan-3-il)piridin-2-amina (200 mg, 0.554 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (228 mg, 0.554 mmol), Na₂CO₃ (176 mg, 1.661 mmol), dioxano (1.6 mL), H₂O (0.4 mL) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (45 mg, 0.055 mmol) se agitó durante 16 h a 60 °C. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH=(4/3/1) seguido de Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Columna: Columna SunFire Prep C18 OBD, 19×150mm 5µm 10nm; Fase móvil A: agua (0.1% FA), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo:20 mL/min; Gradiente:20 B a 50 B en 4.3 min; 210/254 nm para proporcionar (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(oxetan-3-ilamino)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (160 mg, 55%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₂₆H₃₂F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 520.25, encontrado 520.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.54-7.34 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 2H), 5.83-5.74 (m, 2H), 4.87-4.77 (m, 3H), 4.48-4.32 (m, 2H), 3.76-3.60 (m, 6H), 3.54-3.21 (m, 5H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 3H), 2.34-2.07 (m, 4H), 1.68-1.63 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36 (3F).

[00350] Ejemplo 43: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[(3*R*)-oxolan-3-ilamino]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

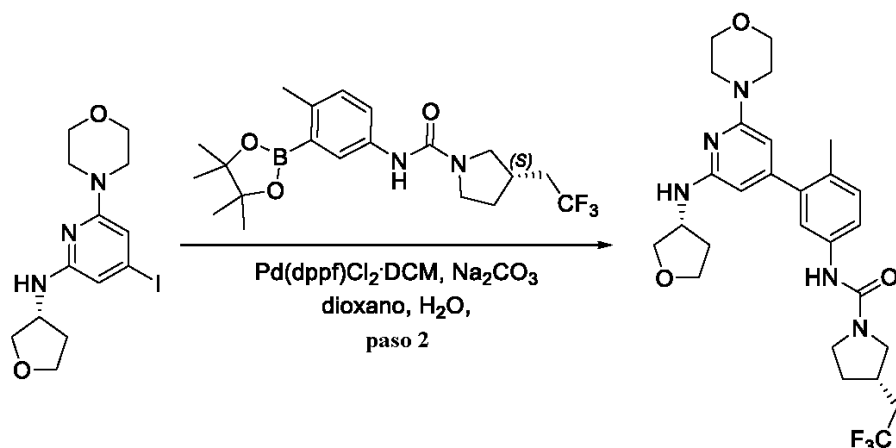


[00351] Preparación 43A: 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-[(3*R*)-oxolan-3-il]piridin-2-amina



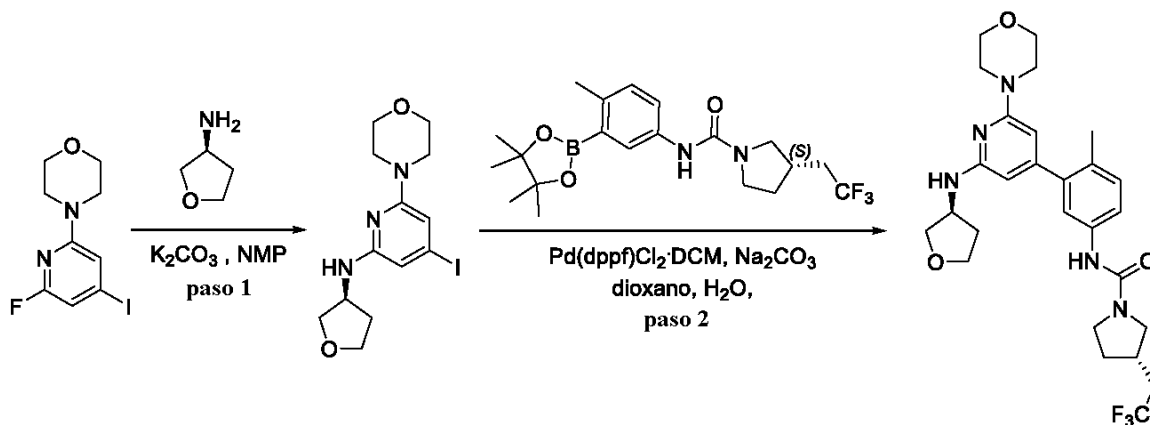
[00352] A una mezcla agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y K_2CO_3 (404 mg, 2.921 mmol) en NMP (3 mL) se adicionó (3*R*)-oxolan-3-amina (127 mg, 1.461 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH_3CN en agua, 30% a 70% de gradiente en 20 min; detector, UV 254 nm para proporcionar 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-[(3*R*)-oxolan-3-il]piridin-2-amina (230 mg, 63%) como un sólido marrón. MS ESI calculado para $C_{13}H_{18}IN_3O_2$ $[M + H]^+$ 376.04 encontrado 375.90. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.32 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.47-4.28 (m, 2H), 4.04-3.91 (m, 2H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.68 (dd, $J = 9.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.56-3.40 (m, 4H), 2.38-2.20 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H).

[00353] Ejemplo 43: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[(3*R*)-oxolan-3-ilamino]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

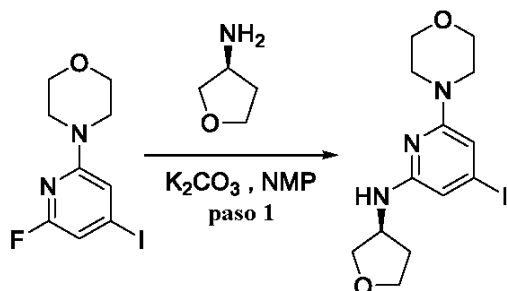


[00354] A una mezcla agitada de 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-[(3*R*)-oxolan-3-il]piridin-2-amina (130 mg, 0.346 mmol,) y (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (142.84 mg, 0.346 mmol,) en 1,4-dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL) se adicionaron Na_2CO_3 (110 mg, 1.039 mmol) y $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (29 mg, 0.035 mmol) a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 4 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:1) para proporcionar (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[(3*R*)-oxolan-3-ilamino]piridin-4-il] fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (55 mg, 30%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 534.26 encontrado 534.10. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.49-7.30 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.92 (dd, $J = 8.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 8.3, 7.0$ Hz, 1H), 3.77-3.64 (m, 6H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.39 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.29 (dd, $J = 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J = 12.8, 7.7$ Hz, 3H), 2.36-1.94 (m, 5H), 1.89-1.74 (m, 1H), 1.67 (q, $J = 9.8$ Hz, 1H).

[00355] Ejemplo 44: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[(3*S*)-oxolan-3-ilamino]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (FT002912PH-FNT-KIN-04-1601-0)

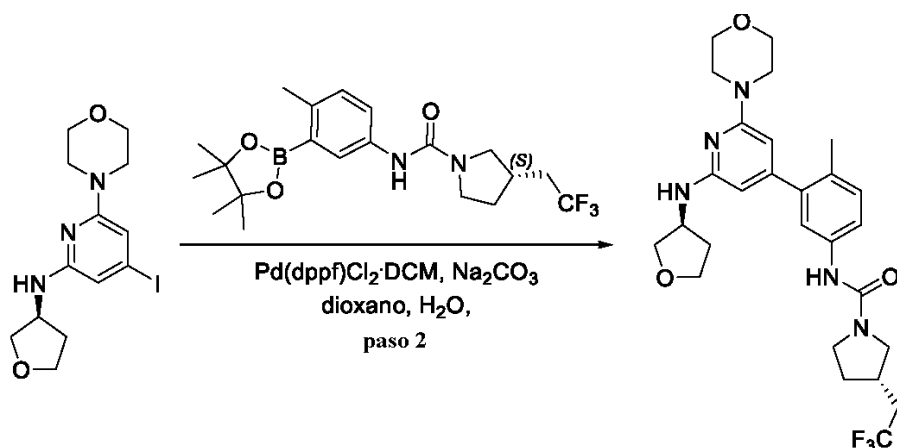


[00356] Preparación 44A: 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-[(3*S*)-oxolan-3-il]piridin-2-amina



[00357] A una mezcla agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y K_2CO_3 (404 mg, 2.921 mmol) en NMP (3 mL) se adicionó (3*S*)-oxolan-3-amina (127 mg, 1.461 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluida con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-[(3*S*)-oxolan-3-il]piridin-2-amina (304 mg, 83%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para $C_{13}H_{18}IN_3O_2$ 376.04, encontrado 375.95. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.32 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.98 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 2H), 3.86 (td, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.69 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 4H), 2.36-2.22 (m, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.28 (s, 1H).

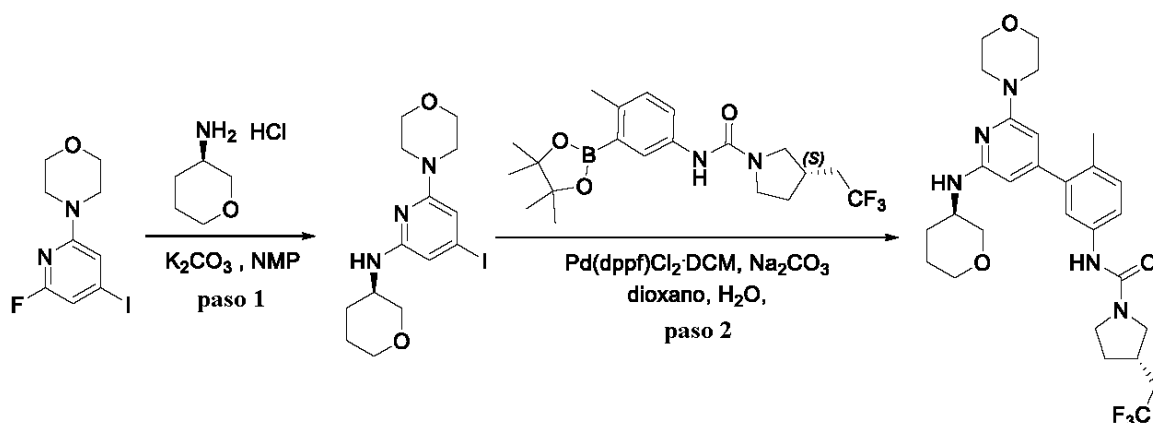
[00358] Ejemplo 44: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[(3*S*)-oxolan-3-ilamino]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



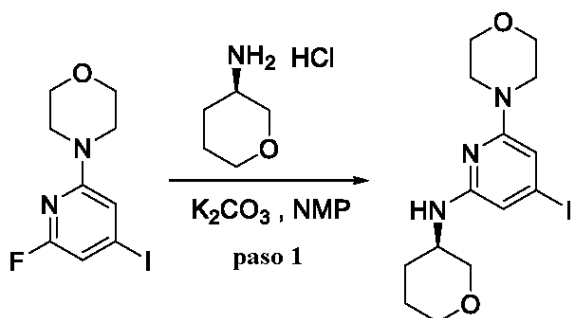
[00359] A una mezcla agitada de 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-[(3*S*)-oxolan-3-il]piridin-2-amina (150 mg, 0.400 mmol) y (3*R*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil) ciclopentano-1-carboxamida (132 mg, 0.321 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL) se adicionaron Na_2CO_3 (127 mg, 1.199 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (33 mg, 0.040 mmol)

a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna SunFire Prep C18 OBD, 19x150mm 5um 10nm; Fase móvil A: agua(0.1%FA), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 35 B a 70 B en 5.3 min; 254/210 nm para proporcionar (3S)-N-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[(3S)-oxolan-3-ilamino]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (61 mg, 29%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para 534.26, encontrado 534.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.51-7.25 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.88-5.64 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.92 (dd, J = 8.7, 6.0 Hz, 1H), 3.82 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 4.9 Hz, 6H), 3.51 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 3H), 3.39 (d, J = 5.4 Hz, 5H), 3.02 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 4H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.80 (dq, J = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 1.67 (q, J = 10.0 Hz, 1H).

[00360] Ejemplo 45: (3S)-N-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[(3R)-oxan-3-ilamino]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



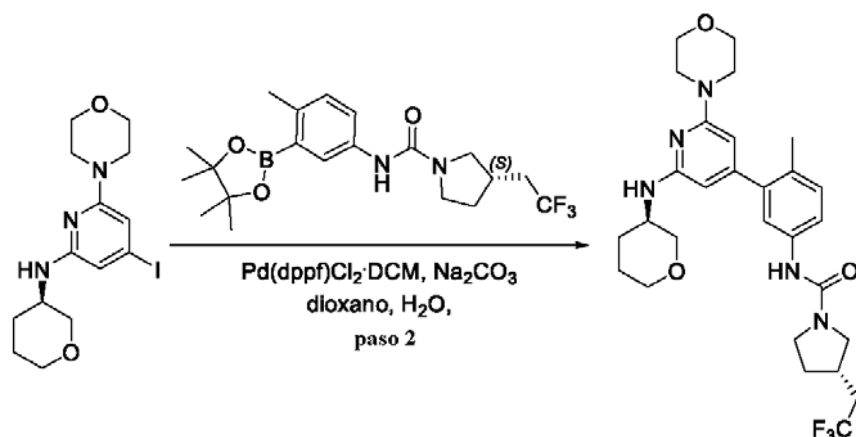
[00361] Preparación 45A: 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-N-[(3R)-oxan-3-il]piridin-2-amina



[00362] A una mezcla agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y K₂CO₃ (673 mg, 4.869 mmol), clorhidrato de (3R)-oxan-3-amina (670 mg, 4.869 mmol) en NMP (3 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó

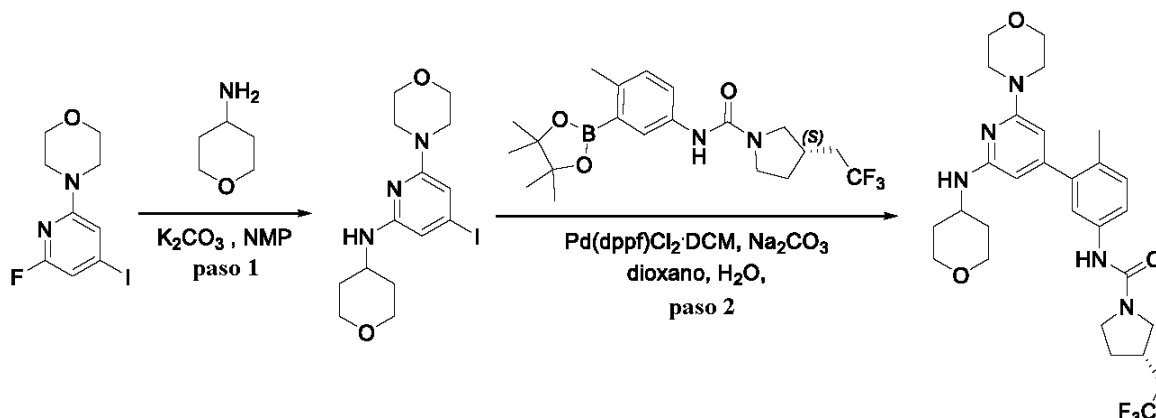
durante 16 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/EtOAc/EtOH (4/3/1) para proporcionar 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-[(3*R*)-oxan-3-il]piridin-2-amina (322 mg, 85%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₁₄H₂₀IN₃O₂ [M + H]⁺, 390.06, encontrado 389.95.

[00363] Ejemplo 45: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[(3*R*)-oxan-3-ilamino]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

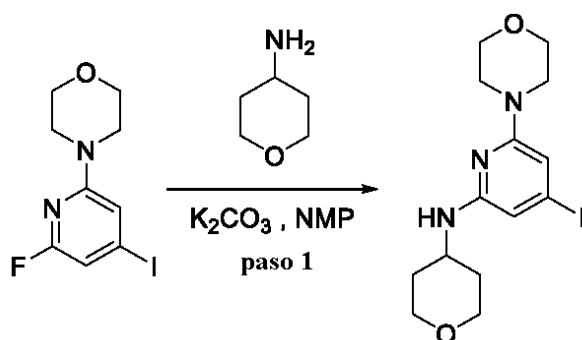


[00364] A una mezcla agitada de 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-[(3*R*)-oxan-3-il]piridin-2-amina (150 mg, 0.385 mmol) y (3*R*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil) ciclopentano-1-carboxamida (127 mg, 0.308 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y H₂O (1 mL) se adicionaron Na₂CO₃ (122 mg, 1.156 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (31 mg, 0.039 mmol) se agitó durante 2 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:1) para proporcionar (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[(3*R*)-oxan-3-ilamino]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (25 mg, 12%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para C₂₈H₃₆F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 547.28 encontrado 548.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.49-7.29 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.20 (brs, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.73-3.62 (m, 6H), 3.52 (ddd, J = 10.3, 8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.36-3.30 (m, 8H), 2.48-2.32 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 1H), 1.76-1.59 (m, 4H).

[00365] Ejemplo 46: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(oxan-4-ilamino)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

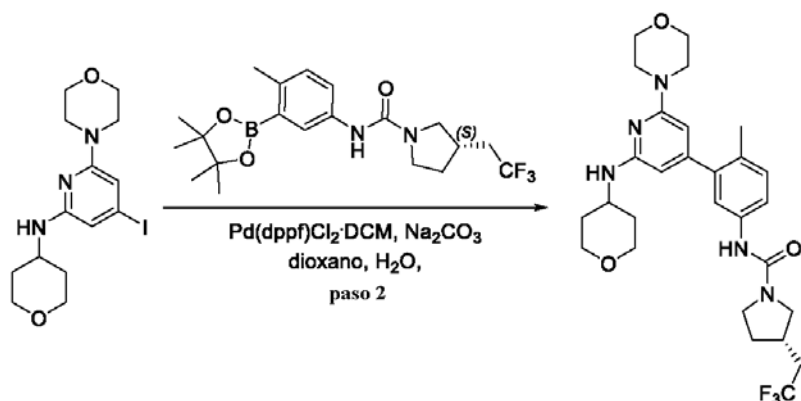


[00366] Preparación 46A: 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-N-(oxan-4-il)piridin-2-amina



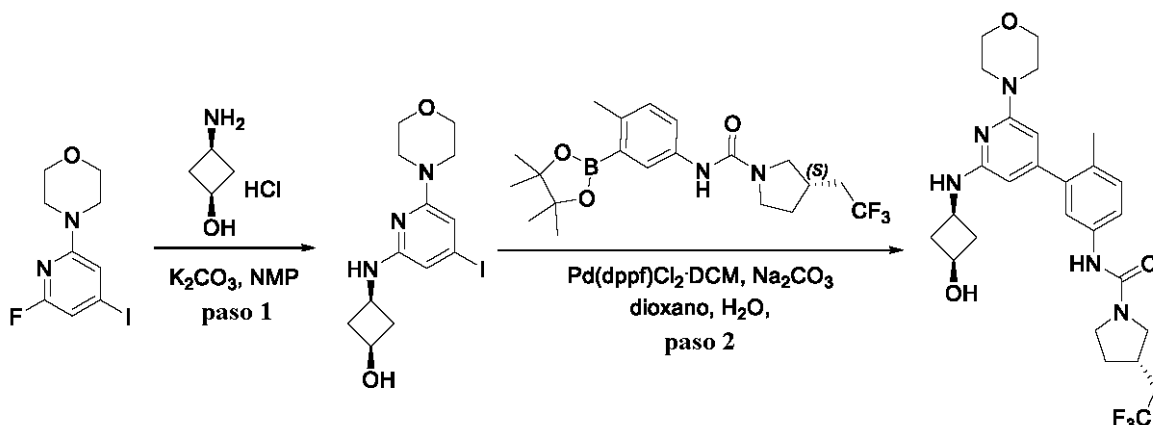
[00367] A una mezcla agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y oxan-4-amina (541.70 mg, 5.355 mmol) en NMP (3 mL) se adicionó K_2CO_3 (269.15 mg, 1.947 mmol) a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:1) para proporcionar 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-N-(oxan-4-il)piridin-2-amina (150 mg, 40%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para $C_{14}H_{20}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 390.06, encontrado 389.95 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.84 (dt, $J = 11.7, 3.7$ Hz, 2H), 3.68-3.61 (m, 4H), 3.44-3.30 (m, 4H), 1.84 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.49-1.30 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.89 (dd, $J = 29.8, 6.5$ Hz, 2H).

[00368] Ejemplo 46: (3S)-N-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(oxan-4-ilamino)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

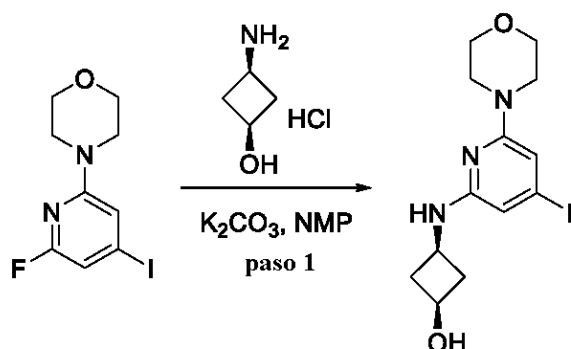


[00369] A una mezcla agitada de 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-(oxan-4-il)piridin-2-amina (150 mg, 0.385 mmol) y (3*R*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)ciclopentano-1-carboxamida (127 mg, 0.308 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL) y H₂O (1 mL) se adicionaron Na₂CO₃ (122 mg, 1.156 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (31 mg, 0.039 mmol) a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna SunFire Prep C18 OBD, 19×150mm 5µm 10nm; Fase móvil A: agua(0.1%FA), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 30 B a 75 B en 5.5 min; 254/210 nm para proporcionar (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(oxan-4-ilamino)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (89 mg, 42%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para C₂₈H₃₆F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 548.28, encontrado 548.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.95-3.76 (m, 4H), 3.76-3.59 (m, 6H), 3.52 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.45-3.39 (m, 5H), 3.02 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.44 (t, *J* = 11.0 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.90 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.66 (p, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.52-1.32 (m, 2H).

[00370] Ejemplo 47: (3*S*)-*N*-(3-(2-(((1*S*,3*R*)-3-hidroxiciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

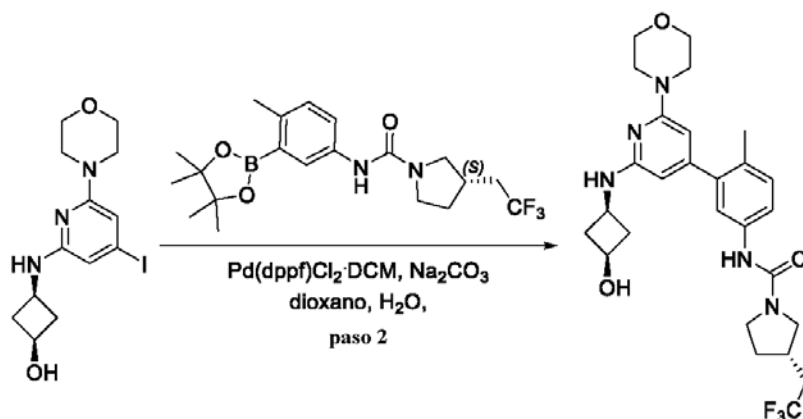


[00371] Preparación 47A: (1S,3S)-3-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)ciclobutan-1-ol



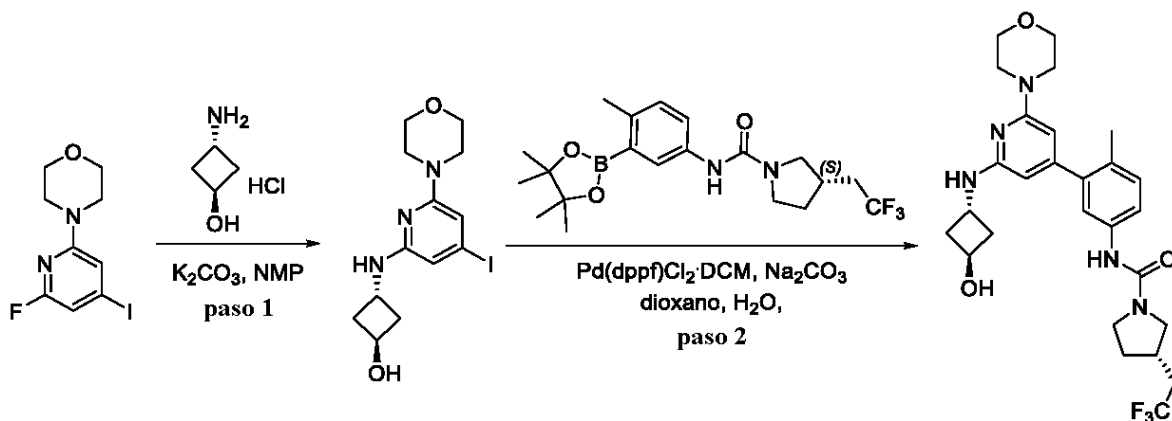
[00372] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol), clorhidrato de (cis)-3-aminociclobutan-1-ol (181mg, 1.461 mmol) y K_2CO_3 (404 mg, 2.921 mmol) en NMP (5 mL) se agitó durante 16 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en PE (80%) para proporcionar (1S,3S)-3-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)ciclobutan-1-ol (300 mg, 80%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{13}H_{18}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 376.04, encontrado 375.95. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.31 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.45-4.44 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.80-3.78 (m, 4H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 4H), 2.92-2.85 (m, 1H), 1.83-1.81 (m, 4H).

[00373] Ejemplo 47: (S)-N-(3-(2-(((1S,3R)-3-hidroxiciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

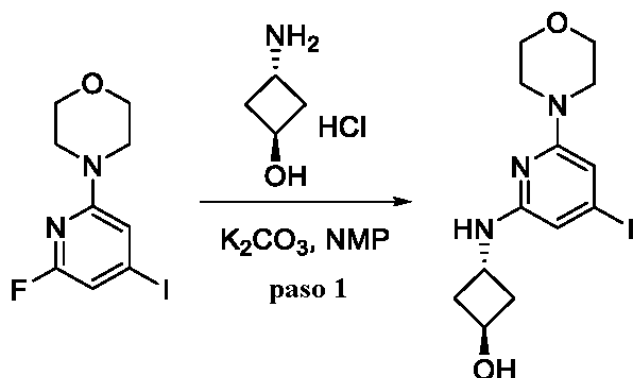


[00374] Una mezcla de (1S,3S)-3-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)ciclobutan-1-ol (200 mg, 0.533 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (242 mg, 0.586 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (43 mg, 0.053 mmol), Na₂CO₃ (169 mg, 1.599 mmol), 1,4-dioxano (6 mL) y agua (1.5 mL) se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA/EtOH (3/1) en PE (65%) seguido de trituración con DCM/hexano (1/5) para proporcionar (S)-N-(3-(2-(((1S,3R)-3-hidroxiciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (214 mg, 74%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₂₇H₃₄F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 534.26, encontrado 534.20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 6H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 5H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.63-2.41 (m, 5H), 2.15-2.07 (m, 4H), 1.74-1.66 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.37 (3F).

[00375] Ejemplo 48: (S)-N-(3-(2-(((1R,3S)-3-hidroxiciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

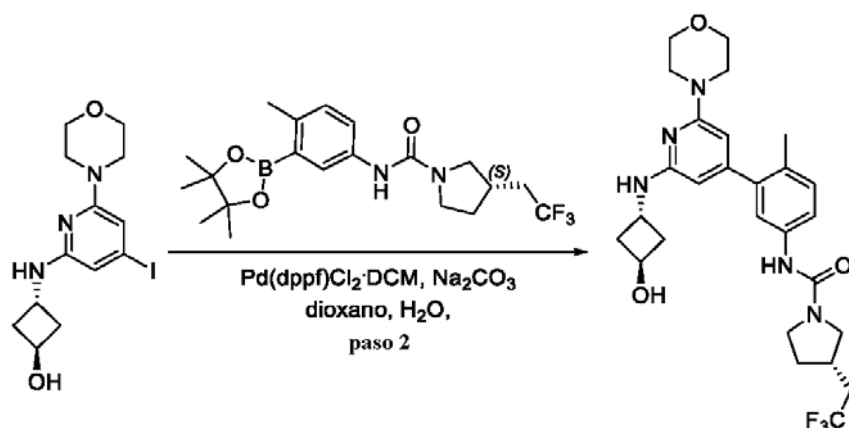


[00376] Preparación 48A: (1R,3R)-3-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)ciclobutan-1-ol



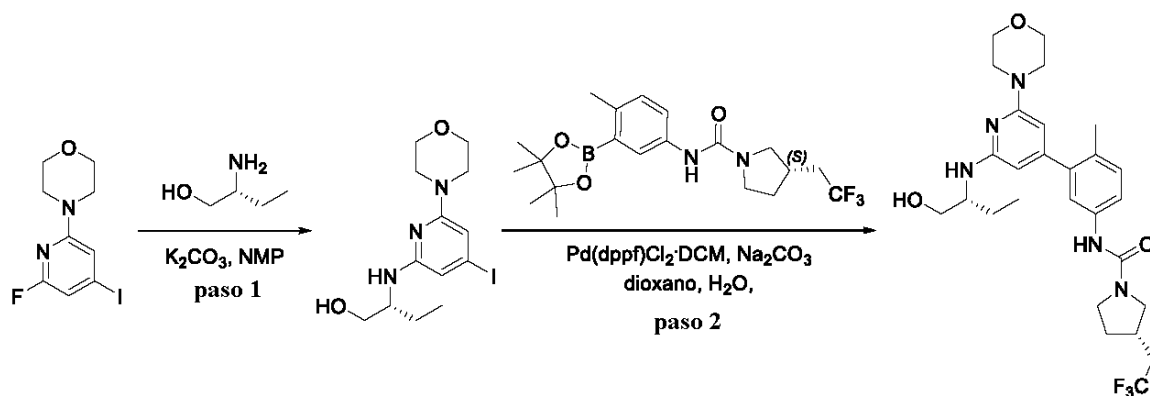
[00377] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol), clorhidrato de (1R,3R)-3-aminociclobutan-1-ol (181 mg, 1.461 mmol) y K_2CO_3 (404 mg, 2.921 mmol) en NMP (5 mL) se agitó durante 16 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en PE (80%) para proporcionar (1R,3R)-3-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)ciclobutan-1-ol (270 mg, 74%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 376.04, encontrado 375.90. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.63-6.60 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.29-4.13 (m, 2H), 3.65-3.63 (m, 4H), 3.41-3.33 (m, 4H), 2.16-2.06 (m, 4H).

[00378] Ejemplo 48: (S)-N-(3-(2-(((1R,3S)-3-hidroxiciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

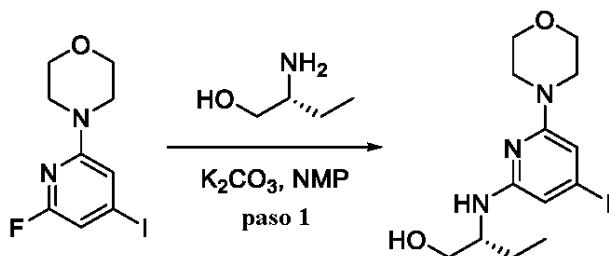


temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA/EtOH (3/1) en PE (65%) seguido de trituración con DCM/hexano (1/5) para proporcionar (*S*)-*N*-(3-(2-(((1*R*,3*S*)-3-hidroxibutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (190 mg, 65%) como un sólido amarillo marrón. MS ESI calculado para $C_{27}H_{34}F_3N_5O_3$ $[M + H]^+$, 534.26, encontrado 534.30. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.32 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.31-4.18 (m, 2H), 3.69-3.50 (m, 6H), 3.39-3.29 (m, 5H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 3H), 2.16-2.08 (m, 8H), 1.68-1.66 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -63.37 (3F).

[00380] Ejemplo 49: (3*S*)-*N*-[3-(2-[(2*R*)-1-hidroxibutan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



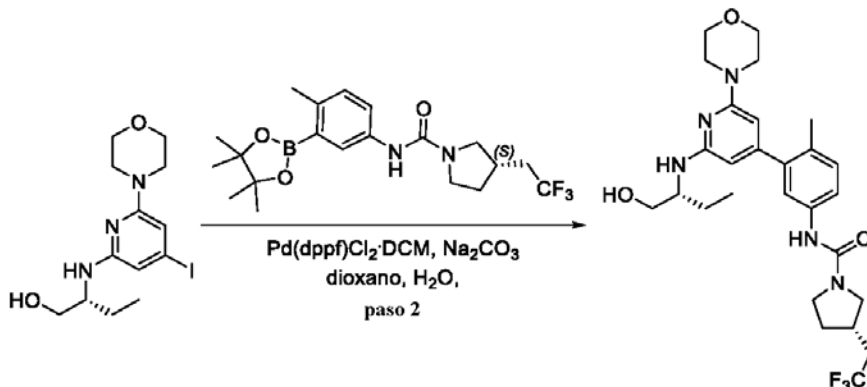
[00381] Preparación 49A: (2*R*)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]butan-1-ol



[00382] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y K_2CO_3 (269 mg, 1.947 mmol), NMP (3 mL) y (2*R*)-2-aminobutan-1-ol (130 mg, 1.461 mmol) se agitó durante 16 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2:1) para proporcionar (2*R*)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]butan-1-ol (90 mg, 24%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{13}H_{20}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 378.06, encontrado 377.90. ^1H

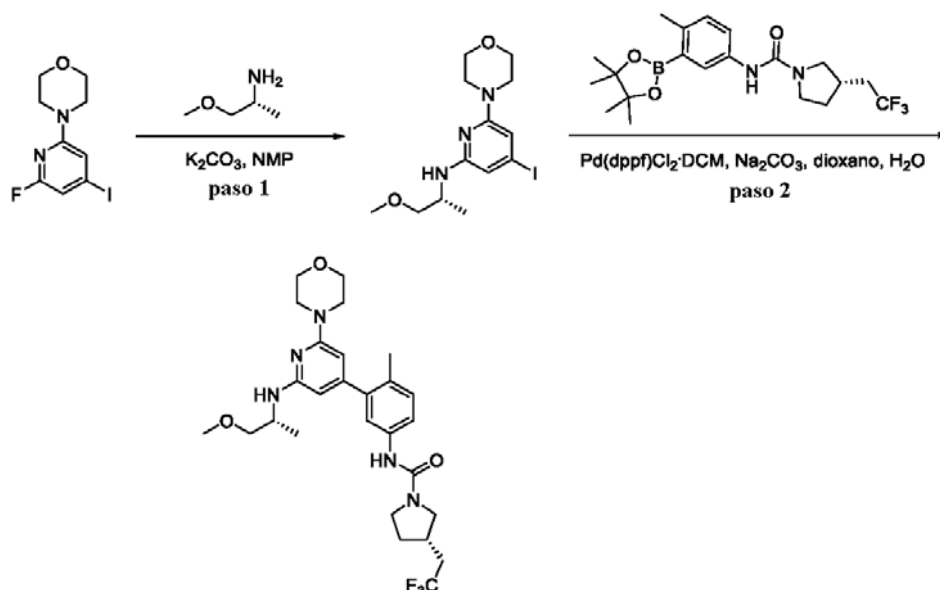
NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.29-6.26 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.81-3.76 (m, 6H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 4H), 3.14 (s, 1H), 1.77-1.63 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 1H), 1.03-0.96 (m, 3H).

[00383] Ejemplo 49: (3S)-N-[3-(2-[[2(R)-1-hidroxibutan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

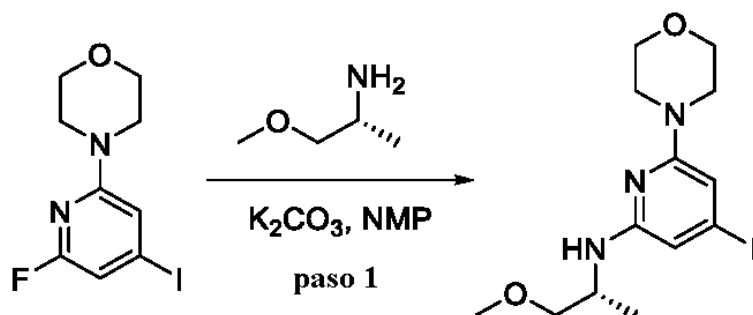


[00384] Una mezcla de (2R)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]butan-1-ol (90 mg, 0.239 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (98 mg, 0.239 mmol), Na₂CO₃ (76 mg, 0.716 mmol), dioxano:H₂O = 4:1 (1 mL) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (19 mg, 0.024 mmol) se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA/EtOH (8/3/1) para proporcionar 70 mg de producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna SunFire Prep C18 OBD, 19 x 150 mm 5µm 10nm; Fase móvil A: agua (0.1% FA), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 25 B a 65 B en 5.1 min; 254/210 nm. Esto dio como resultado (3S)-N-[3-(2-[[2(R)-1-hidroxibutan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (59 mg, 46%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₆F₃N₅O₃ [M + H]⁺. 536.28, encontrado 536.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 5.95-5.93 (m, 1H), 5.78-5.73 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.75-3.64 (m, 6H), 3.55-3.48 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 4H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 1H), 0.91-0.88 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.37 (3F).

[00385] Ejemplo 50: (3S)-N-[3-(2-[[2(R)-1-metoxipropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

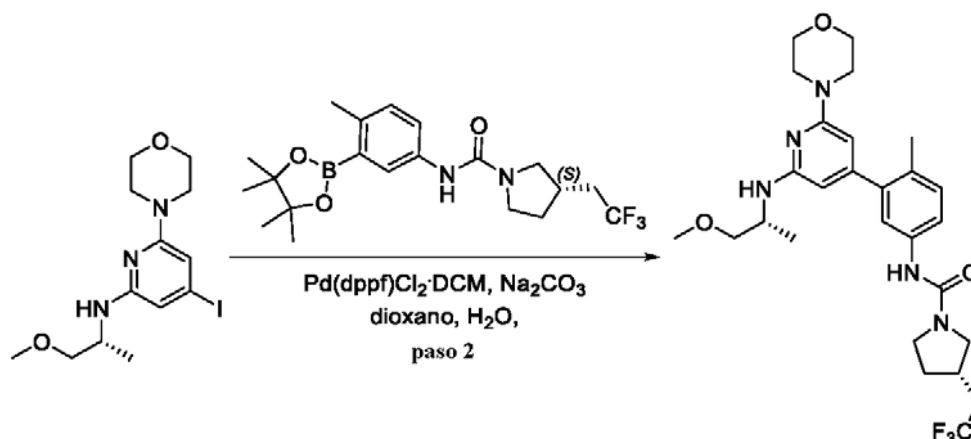


[00386] Preparación 50A: 4-yodo-*N*-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina



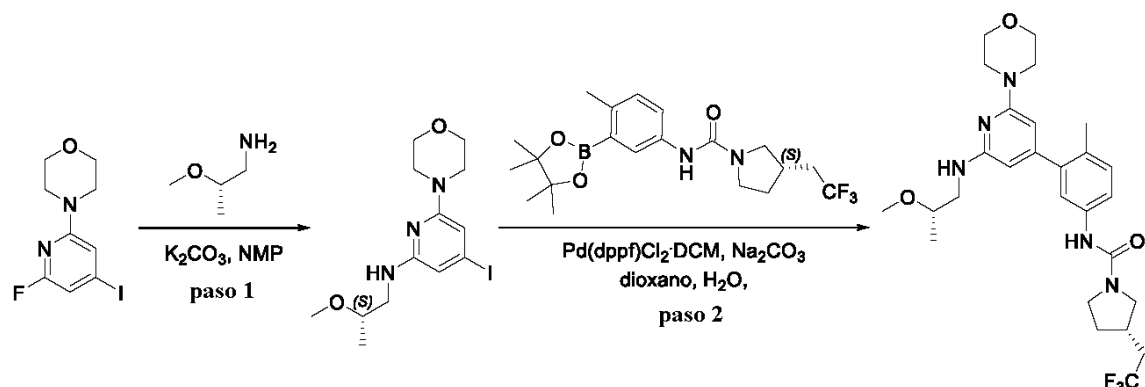
[00387] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y K_2CO_3 (269 mg, 1.947 mmol), NMP (3 mL) y (2*R*)-1-metoxipropan-2-amina (434 mg, 4.869 mmol) se agitó durante 16 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2:1) para proporcionar 4-yodo-*N*-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (150 mg, 41%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{13}H_{20}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 378.06, encontrado 377.95. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.27 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 4H), 3.53-3.27 (m, 8H), 1.28-1.23 (m, 3H).

[00388] Ejemplo 50: (3*S*)-*N*-[3-(2-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

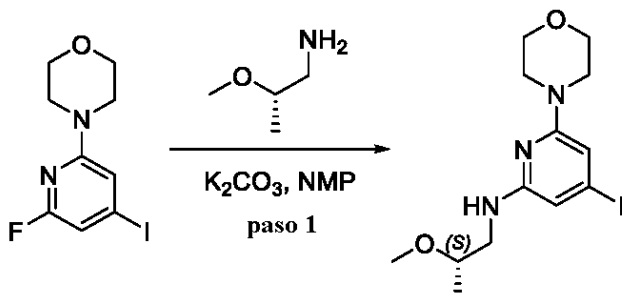


[00389] Una mezcla de 4-yodo- *N*-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (150 mg, 0.398 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (172 mg, 0.418 mmol), Na₂CO₃ (126 mg, 1.193 mmol), dioxano:H₂O = 4:1 (2 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (32 mg, 0.040 mmol) se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA/EtOH (8/3/1) para proporcionar 70 mg de producto crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Welch Xtimate C18, 21.2*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0.1% FA), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 20 B a 60 B en 5.5 min; 254/210 nm; Esto dio como resultado (3*S*)-*N*-[3-(2-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (41 mg, 19%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₆F₃N₅O₃ [M + H]⁺. 536.28, encontrado 536.20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.12-6.09 (m, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 6H), 3.57-3.36 (m, 5H), 3.29 (s, 4H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 3.248-2.41 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 1H), 1.16-1.14 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36 (3F).

[00390] Ejemplo 51: (3*S*)-*N*-[3-(2-[(2*S*)-2-metoxipropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

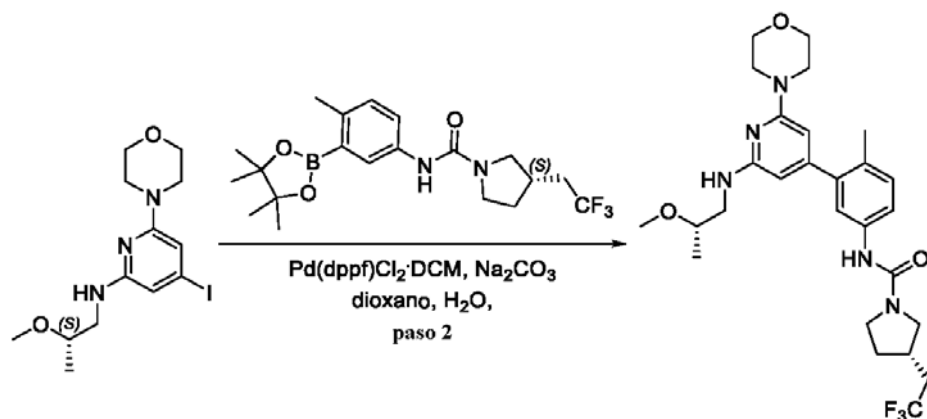


[00391] Preparación 51A: 4-yodo-*N*-[(2*S*)-2-metoxipropil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina



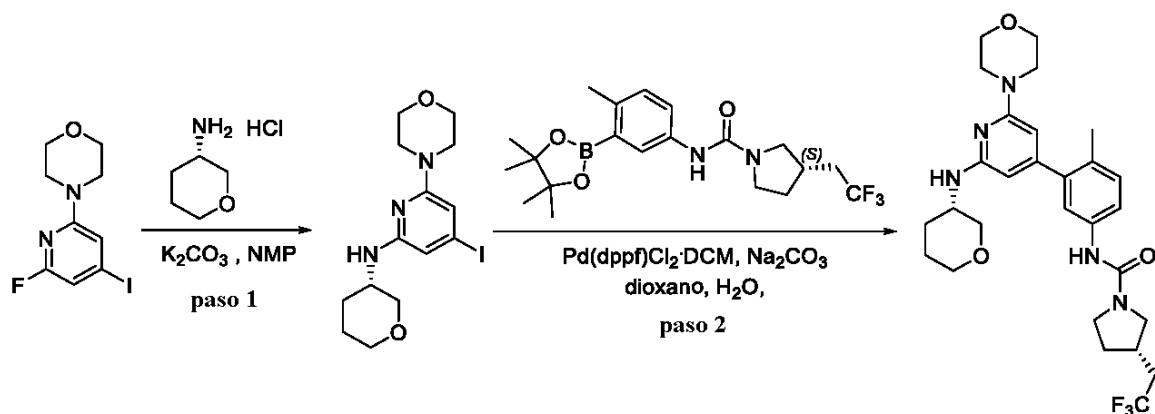
[00392] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il) morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y (2*S*)-2-metoxipropan-1-amina (87 mg, 0.974 mmol), NMP (3 mL) y K_2CO_3 (269 mg, 1.947 mmol) se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (15 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 8 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar 4-yodo- *N*-[(2*S*)-2-metoxipropil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (120 mg, crudo) como un sólido verde claro, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS ESI calculado para $C_{13}H_{20}IN_3O_2$ 378.06, encontrado 378.00.

[00393] Ejemplo 51: (3*S*)-*N*-[3-(2-[(2*S*)-2-metoxipropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

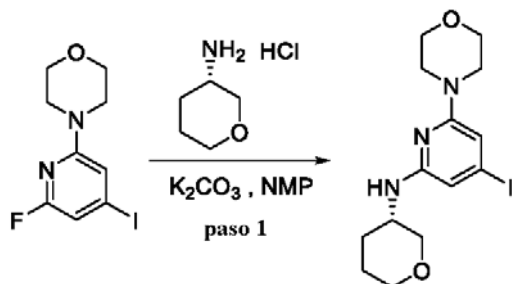


[00394] Una mezcla de 4-yodo- *N*-[(2*S*)-2-metoxipropil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (112 mg, 0.297 mmol), (3*R*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil) ciclopentano-1-carboxamida (98 mg, 0.238 mmol), 1,4-dioxano (4 mL), H₂O (1 mL), Na₂CO₃ (94 mg, 0.891 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (24 mg, 0.030 mmol) se agitó a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 8 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-(2-
[[(2*S*)-2-metoxipropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (22 mg, %) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para C₂₇H₃₆F₃N₅O₃ 536.28, encontrado 536.00. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 3.71-3.62 (m, 5H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.38 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.32 (s, 6H), 3.02 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.64 (q, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

[00395] Ejemplo 52: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[(3*S*)-oxan-3-ilamino]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

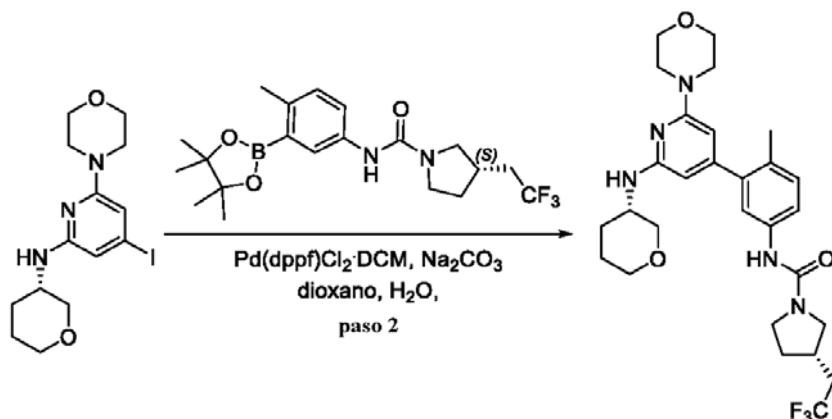


[00396] Preparación 52A: 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-[(3*S*)-oxolan-3-il]piridin-2-amina



[00397] A una mezcla agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y K_2CO_3 (673 mg, 4.869 mmol), clorhidrato de (3*S*)-oxan-3-amina (670 mg, 4.869 mmol) en NMP (3 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/ EtOAc/EtOH (4/3/1) para proporcionar 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-[(3*S*)-oxan-3-il]piridin-2-amina (260 mg, 69%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{14}H_{20}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 390.06, encontrado 389.95. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.33-6.32 (m, 1H), 6.11-6.10 (s, 1H), 4.47-4.45 (m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 4H), 3.45-3.42 (m, 4H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.31-1.26 (m, 1H), 0.91-0.88 (m, 1H).

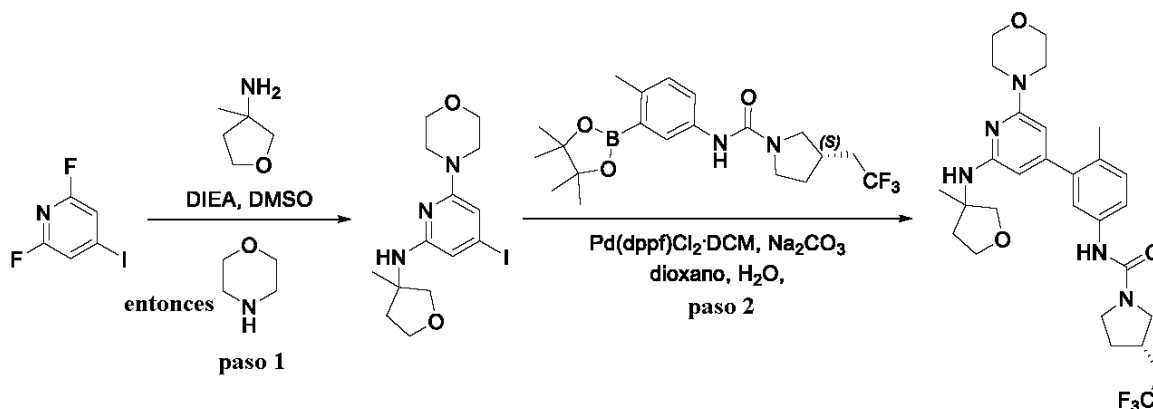
[00398] Ejemplo 52: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[(3*S*)-oxan-3-ilamino]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



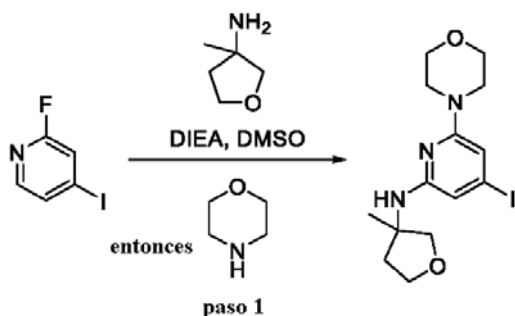
[00399] Una mezcla de 4-yodo-6-(morfolin-4-il)-*N*-[(3*S*)-oxan-3-il]piridin-2-amina (200 mg, 0.514 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (212 mg, 0.514 mmol), dioxano (2 mL), H_2O (0.5 mL), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (42 mg, 0.051 mmol) y Na_2CO_3 (163 mg, 1.541 mmol) se agitó durante 3 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta t.a. La mezcla resultante se

concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (0% a 80%) seguido de Prep-HPLC con las siguientes condiciones Columna: Columna SunFire Prep C18 OBD, 19-150mm 5um 10nm; Fase móvil A: agua (0.1% FA), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 25 B a 65 B en 5.3 min; 254/210 nm para proporcionar (3S)-N-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[(3S)-oxan-3-ilamino]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (120 mg, 43%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₈H₃₆F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 548.28, encontrado 548.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.78 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.94 (dd, J = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 3.82 (dt, J = 13.4, 6.3 Hz, 1H), 3.77-3.62 (m, 6H), 3.52 (ddd, J = 10.5, 8.3, 2.3 Hz, 1H), 3.41-3.25 (m, 6H), 3.05 (dt, J = 24.7, 9.5 Hz, 2H), 2.51-2.34 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (dd, J = 9.6, 3.5 Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 4H).

[00400] Ejemplo 53: (3S)-N-[4-metil-3-[2-[(3-metiloxolan-3-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



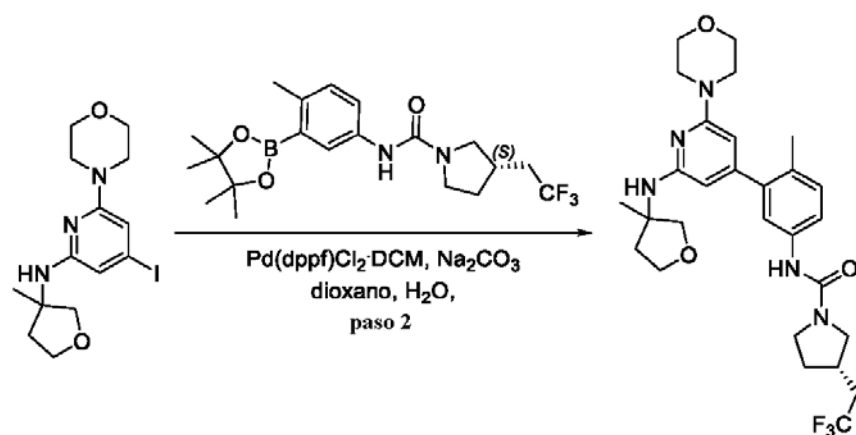
[00401] Preparación 53A: 4-yodo-N-(3-metiloxolan-3-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina



[00402] Una mezcla de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (300 mg, 1.245 mmol), 3-metiloxolan-3-amina (138 mg, 1.369 mmol), DMSO (3 mL) y DIEA (0.48 mL, 3.691 mmol) se agitó durante 4 h a 110 °C. A la mezcla anterior se adicionó morfolina (361 mg, 4.150 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 110 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (4:1) para proporcionar 4-yodo-*N*-(3-metiloxolan-3-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (230 mg, 47%) como un sólido amarillo. MS ESI calculado para C₁₄H₂₀IN₃O₂ [M + H]⁺, 390.05, encontrado 390.05. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.28 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 3H), 3.82 - 3.76 (m, 5H), 3.51 - 3.37 (m, 4H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.57 (s, 3H).

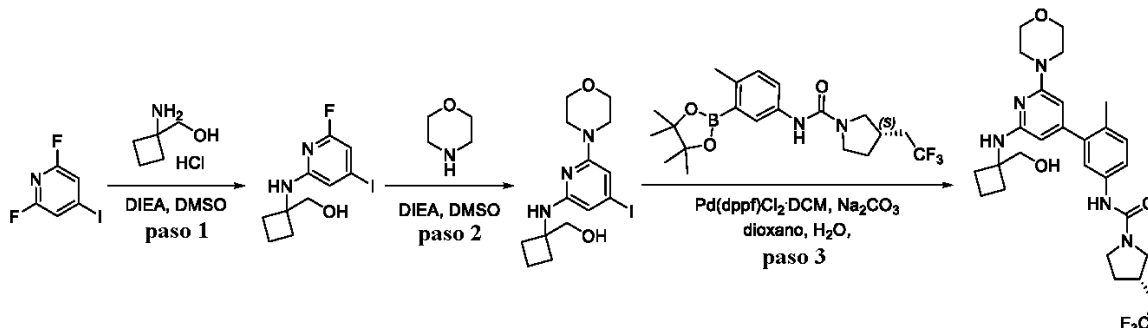
[00403] Ejemplo 53: (3*S*)-*N*-(4-metil-3-[2-[(3-metiloxolan-3-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



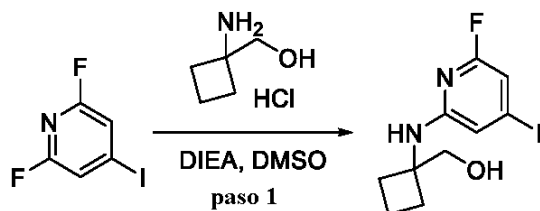
[00404] Una mezcla de 4-yodo-*N*-(3-metiloxolan-3-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (230 mg, 0.591 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (244 mg, 0.591 mmol), 1,4-dioxano (3 mL), H₂O (0.6 mL), Na₂CO₃ (188 mg, 1.773 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (48 mg, 0.059 mmol) se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:2) para proporcionar (3*S*)-*N*-(4-metil-3-[2-[(3-metiloxolan-3-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (200 mg, 62%) como un sólido rosa claro. MS ESI calculado para C₂₈H₃₆F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 548.15, encontrado 548.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.80 (dd, *J* = 10.3, 1.0 Hz, 2H), 3.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 6H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 3.39 - 3.22 (m, 5H), 3.02 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 11.2

Hz, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.50 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ - 63.61 (3F).

[00405] Ejemplo 54: (3S)-N-[3-(2-[[1-(hidroximetil)ciclobutil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

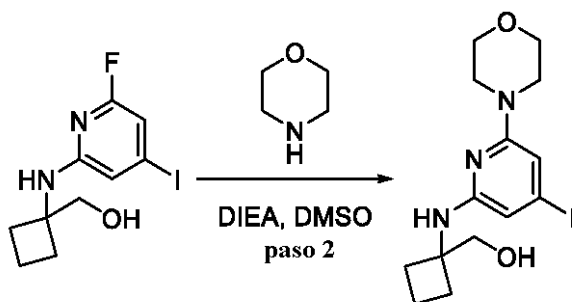


[00406] Preparación 54A: [1-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]ciclobutil]metanol



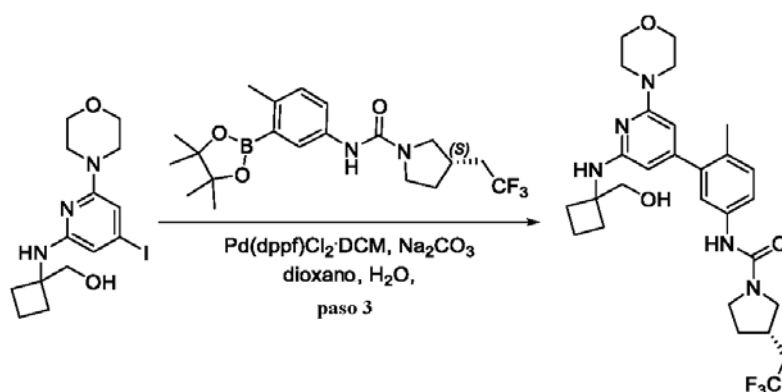
[00407] A una mezcla de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (550 mg, 2.282 mmol), clorhidrato de (1-aminociclobutil)metanol (345 mg, 2.511 mmol) y DMSO (6 mL) se adicionó DIEA (944 mg, 7.304 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2/1) para proporcionar [1-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]ciclobutil]metanol (320 mg, 43%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FIN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 323.00, encontrado 322.85. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 6.60-6.55 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.06-1.83 (m, 2H).

[00408] Preparación 54B: (1-[[4-yodo -6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]ciclobutil)metanol



[00409] A una solución agitada de 1-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]ciclobutil]metanol (210 mg, 0.652 mmol) y morfolina (125 mg, 1.434 mmol) en DMSO (2.1 mL) se adicionó DIEA (185 mg, 1.434 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 110 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2/1) para proporcionar 1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]ciclobutil]metanol (195 mg, 77%) como un aceite amarillo claro. MS ESI calculado para C₁₄H₂₀IN₃O₂ [M + H]⁺. 390.06, encontrado 389.95. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.45 (s, 1H), 6.24-6.18 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.66-3.63 (m, 6H), 3.32-3.29 (m, 4H), 2.13-2.08 (m, 4H), 1.84-1.66 (m, 2H).

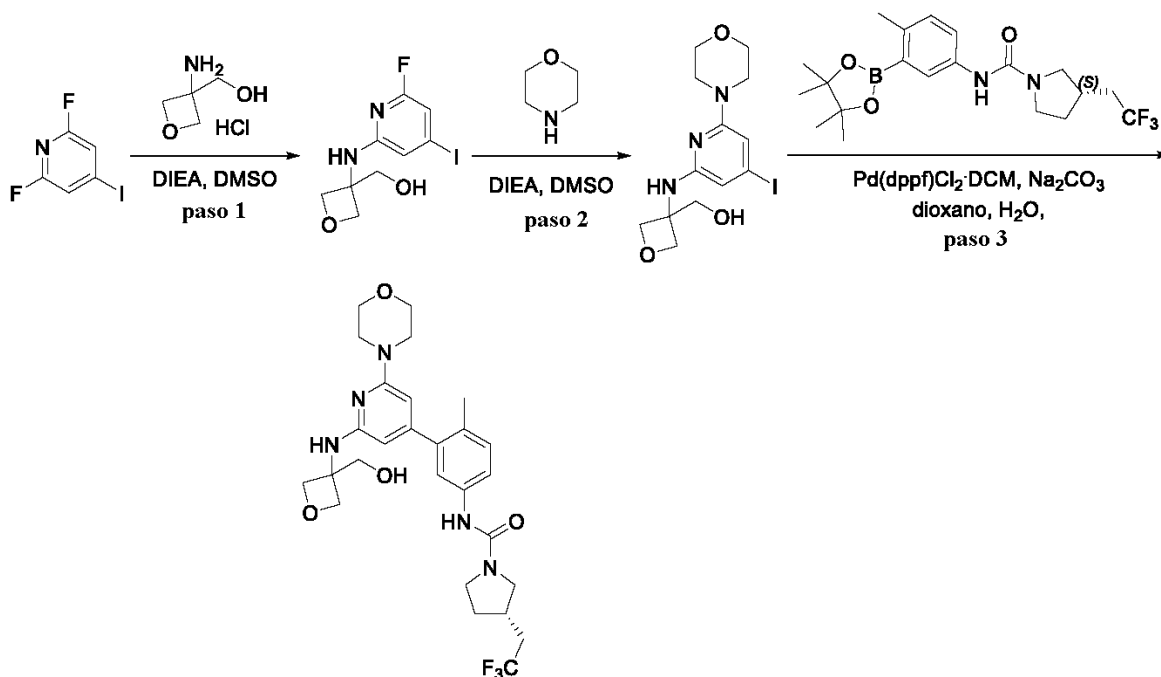
[00410] Ejemplo 54: (3S)-N-[3-(2-[[1-(hidroximetil)ciclobutil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



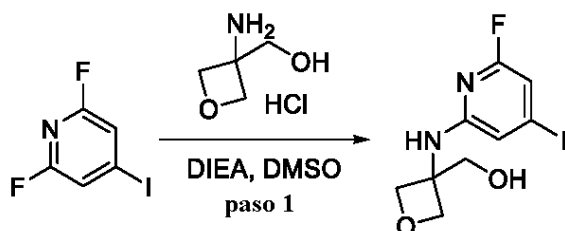
[00411] Una mezcla de 1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]ciclobutil]metanol (190 mg, 0.488 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (201 mg, 0.488 mmol), Na₂CO₃ (155.21 mg, 1.464 mmol), dioxano:H₂O = 4:1 (2 mL) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (40 mg, 0.049 mmol) se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA/EtOH (8/3/1) para proporcionar 200 mg de producto crudo seguido de cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH₃CN en agua (10 mmol/l NH₄HCO₃), 10% a 80% de gradiente en 30 min; detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado (3S)-N-[3-(2-[[1-(hidroximetil)ciclobutil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (160 mg, 60%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₈H₃₆F₃N₅O₃ [M + H]⁺. 548.28,

encontrado 548.15. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.86-4.82 (m, 1H), 3.69-3.67 (m, 8H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 3H), 2.16-2.13 (m, 9H), 1.83-1.59 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.36 (3F).

[00412] Ejemplo 55: (3S)-N-[3-(2-[[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

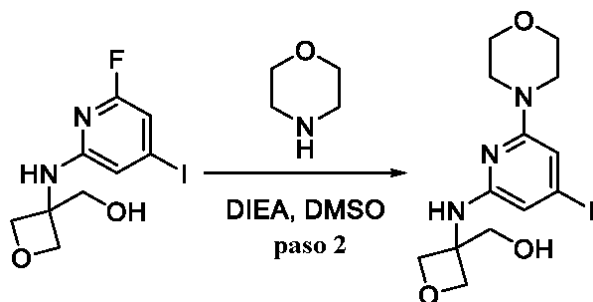


[00413] Preparación 55A: [3-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]oxetan-3-il]metanol



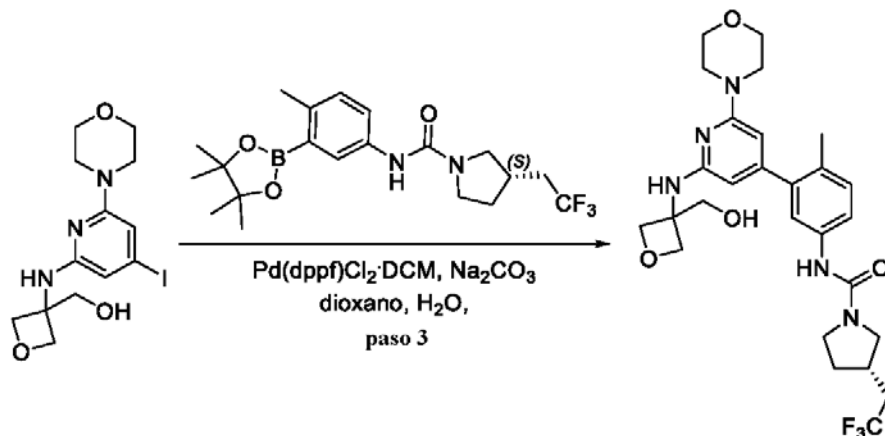
[00414] A una mezcla agitada de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (1.00 g, 4.150 mmol) y (3-aminooxetan-3-il)metanol (0.51 g, 4.980 mmol) en DMSO (8 mL) se adicionó DIEA (1.34 g, 10.374 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (3-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]oxetan-3-il)metanol (1 g, crudo) como un aceite amarillo claro. El producto crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS ESI calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FIN}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 324.98, encontrado 324.95.

[00415] Preparación 55B: (3-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]oxetan-3-il)metanol



[00416] A una mezcla agitada de 3-[[6-fluoro-4-yodopiridin-2-il]amino]oxetan-3-il]metanol (600 mg, 1.851 mmol, 1.00 equiv.) y morfolina (177 mg, 2.036 mmol) en DMSO (4 mL) se adicionó DIEA (526 mg, 4.073 mmol) en porciones a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 500 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2:1) para proporcionar 3-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]oxetan-3-il]metanol (300 mg, 41.42%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₁₃H₁₈IN₃O₃ [M + H]⁺, 392.04, encontrado 392.04. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.28 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.13 (s, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.34-1.23 (m, 2H), 0.93-0.81 (m, 2H).

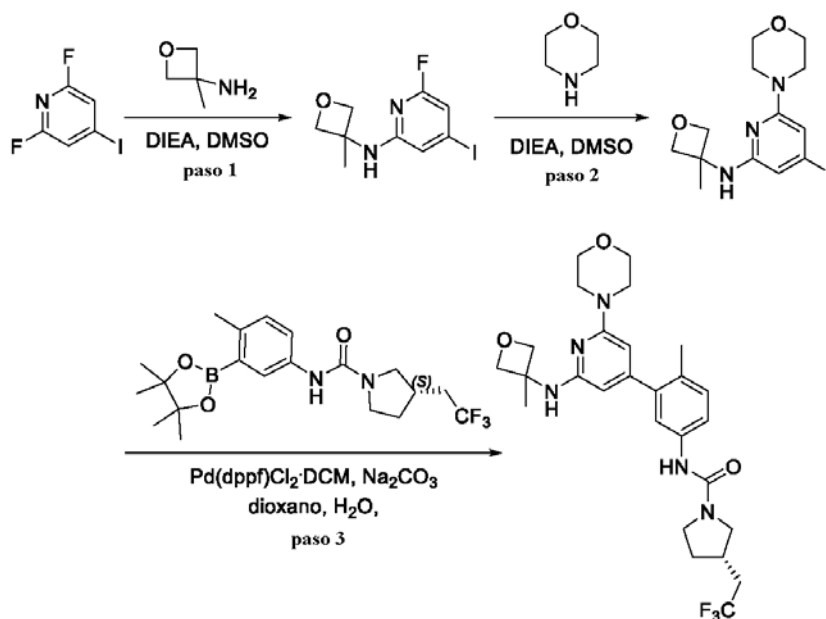
[00417] Ejemplo 55: (3*S*)-*N*-[3-(2-[[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



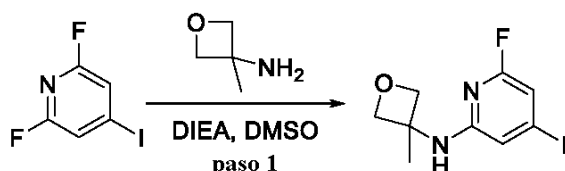
[00418] Una mezcla de 3-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]oxetan-3-il]metanol (250 mg, 0.639 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (263 mg, 0.639 mmol), H₂O (0.75 mL) y 1,4-dioxano (3 mL), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (52 mg, 0.064 mmol) y Na₂CO₃ (203 mg, 1.917 mmol) se agitó durante 2 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc seguido de cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Esférica C18, 20 - 40 µm, 40 g; Fase móvil A: agua (5 mM NH₄HCO₃); Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 5% - 5% B, 10 min, 5% - 40% B, 35 min, 40% B - 98% gradiente B en 10 min; Detector: 220 nm para proporcionar (3S)-N-[3-(2-[[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (186 mg, 53%) como un sólido azul claro. MS ESI calculado para C₂₇H₃₄F₃N₅O₄ [M + H]⁺, 550.26, encontrado 550.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.87-5.73 (m, 2H), 5.03 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.56 (q, J = 6.1 Hz, 4H), 3.81 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 5.9, 3.9 Hz, 5H), 3.52 (ddd, J = 10.4, 8.4, 2.3 Hz, 1H), 3.32 (s, 5H), 3.02 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.44 (t, J = 10.8 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (q, J = 5.3, 4.7 Hz, 1H), 1.65 (p, J = 10.0 Hz, 1H).

[00419] Ejemplo 56: (3S)-N-(4-metil-3-[2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



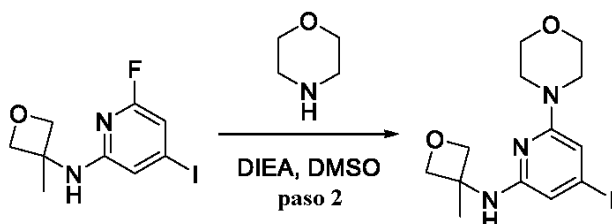
[00420] Preparación 56A: 6-fluoro-4-yodo-N-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-amina



[00421] Una solución de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (500 mg, 2.075 mmol), 3-metiloxetan-3-amina (181 mg, 2.075 mmol) y DIEA (295 mg, 2.282 mmol) en DMSO (5 mL) se agitó durante 16 h a 70 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura

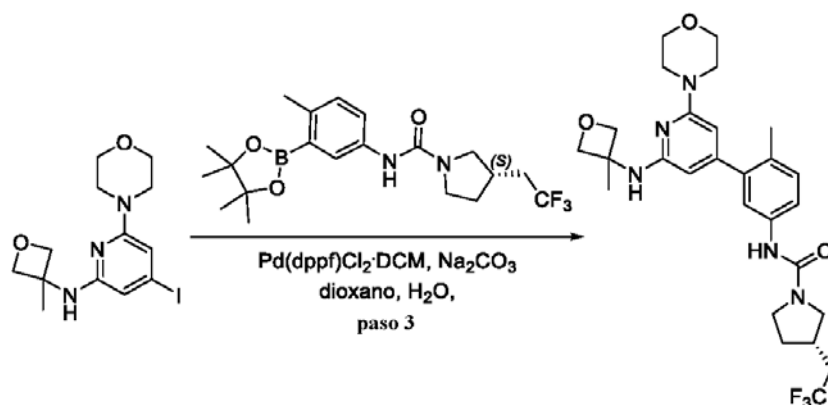
ambiente y se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en PE (50%) para proporcionar 6-fluoro-4-yodo- *N*-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-amina (450 mg, 70%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₉H₁₀FIN₂O [M + H]⁺, 309.09, encontrado 308.85. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.62 (s, 1H), 6.74-6.73 (m, 1H), 6.59-6.58 (m, 1H), 4.59-4.58 (m, 2H), 4.39-4.38 (m, 2H), 1.58 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -69.76 (1F).

[00422] Preparación 56B: 4-yodo-*N*-(3-metiloxetan-3-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina



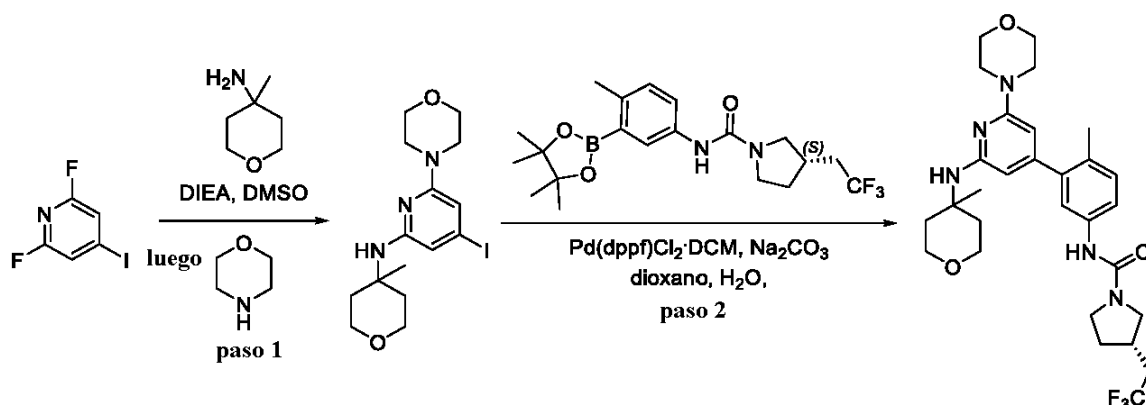
[00423] Una solución de 6-fluoro-4-yodo-*N*-(3-metiloxetan-3-il)piridin-2-amina (400 mg, 1.298 mmol), morfolina (124 mg, 1.428 mmol) y DIEA (335 mg, 2.597 mmol) en DMSO (4 mL) se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en PE (50%) para proporcionar 4-yodo-*N*-(3-metiloxetan-3-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (270 mg, 55%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₁₃H₁₈IN₃O₂ [M + H]⁺, 376.21, encontrado 375.90. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.90 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 2H), 4.36-4.34 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 4H), 3.31-3.28 (m, 4H), 1.59 (s, 3H).

[00424] Ejemplo 56: (3*S*)-*N*-(4-metil-3-[2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

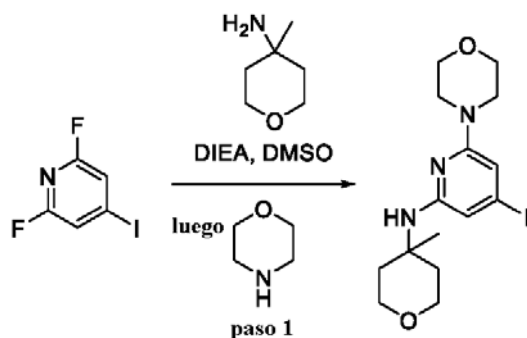


[00425] Una mezcla de 4-yodo-*N*-(3-metiloxetan-3-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (200 mg, 0.533 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (242 mg, 0.586 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (43 mg, 0.053 mmol), Na₂CO₃ (169 mg, 1.599 mmol), 1,4-dioxano (6 mL) y H₂O (1.5 mL) se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA/EtOH (3/1) en PE (58%) seguido de HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep Phenyl OBD, 19 ×150mm 5µm 13nm ; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo:20 mL/min; Gradiente:40 B a 65 B en 5.5 min; 254/210 nm para proporcionar (3*S*)-*N*-(4-metil-3-[2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (97 mg, 33%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₄F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 534.26, encontrado 534.25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.70-4.69 (m, 2H), 4.40-4.38 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 5H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 5H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.37 (3F).

[00426] Ejemplo 57: (3*S*)-*N*-(4-metil-3-[2-[(4-metiloxan-4-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

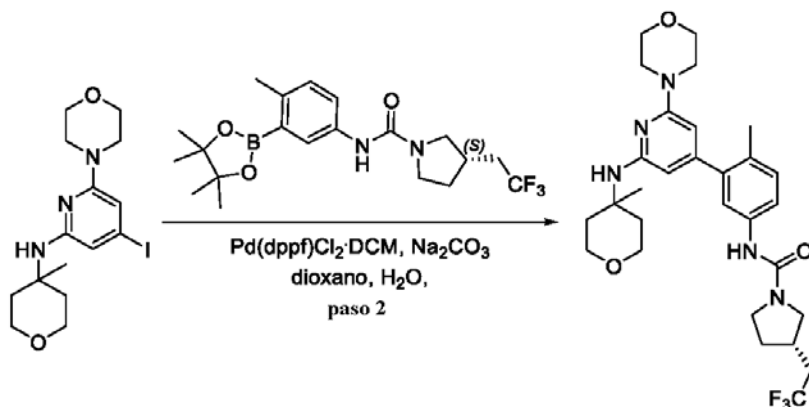


[00427] Preparación 57A: 4-yodo-*N*-(4-metiloxan-4-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina



[00428] Una solución de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (200 mg, 0.830 mmol), 4-metiloxan-4-amina (105 mg, 0.913 mmol), DMSO (2 mL) y DIEA (0.32 mL, 2.461 mmol) se agitó durante 4 h a 110 °C. A esto se adicionó morfolina (361 mg, 4.150 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 110 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (4:1) para proporcionar 4-yodo- *N*-(4-metiloxan-4-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (220 mg, 66%) como un sólido amarillo. MS ESI calculado para C₁₅H₂₂IN₃O₂ [M + H]⁺, 404.10, encontrado 404.10. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-*d*) δ 6.23 (dd, *J* = 10.0, 1.0 Hz, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.86 - 3.67 (m, 11H), 3.43 - 3.35 (m, 5H), 2.10 (t, *J* = 12.3 Hz, 3H).

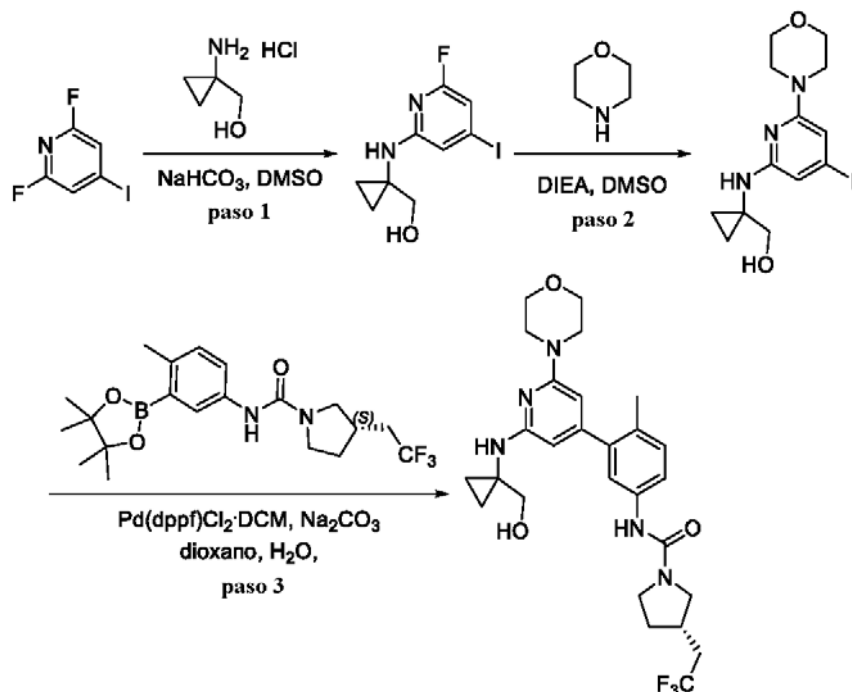
[00429] Ejemplo 57: (3*S*)-*N*-(4-metil-3-[2-[(4-metiloxan-4-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



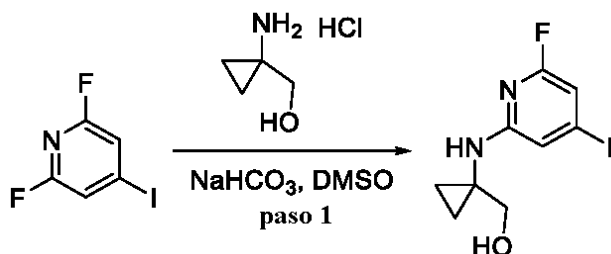
[00430] Una mezcla de 4-yodo-*N*-(4-metiloxan-4-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (220 mg, 0.546 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (225 mg, 0.546 mmol), 1,4-dioxano (2 mL), H₂O (0.4 mL), Na₂CO₃ (173 mg, 1.637 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (44 mg, 0.055 mmol) se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/2) para proporcionar (3*S*)-*N*-(4-metil-3-[2-[(4-metiloxan-4-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (158 mg, 52%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₂₉H₃₈F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 562.15, encontrado 562.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.54 (m, 9H), 3.52 - 3.49 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 5H), 3.02 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H),

2.47 - 2.35 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.17 (s, 4H), 2.09 (dd, $J = 12.4, 6.2$ Hz, 1H), 1.73 - 1.53 (m, 3H), 1.46 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.36 (3F).

[00431] Ejemplo 58: (3S)-N-[3-(2-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

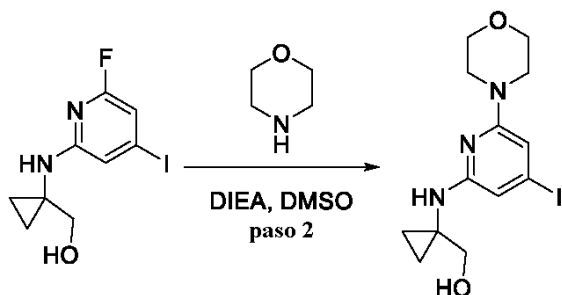


[00432] Preparación 58A: [1-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]ciclopropil]metanol



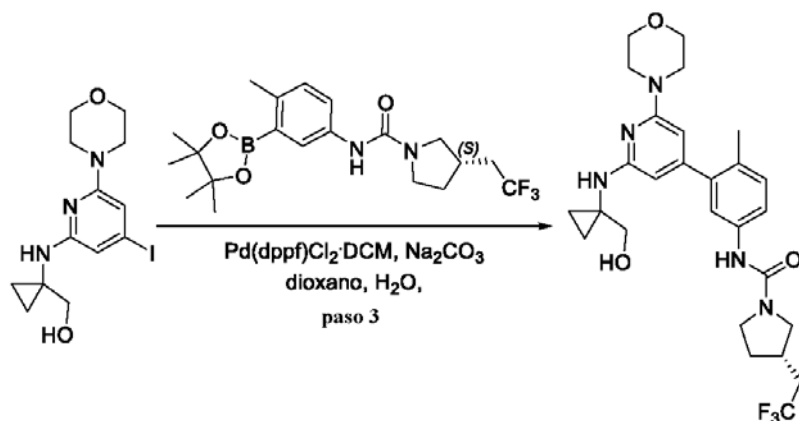
[00433] Una mezcla de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (500 mg, 2.075 mmol), clorhidrato de (1-aminociclopropil)metanol (282 mg, 2.282 mmol) y NaHCO_3 (523 mg, 6.225 mmol) en DMSO (5 mL) se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en PE (58%) para proporcionar [1-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]ciclopropil]metanol (575 mg, 90%) como un aceite amarillo claro. MS ESI calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FIN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 309.09, encontrado 308.90. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.77 (brs, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H), 0.61-0.55 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -70.00 (1F).

[00434] Preparación 58B: (1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]ciclopropil)metanol



[00435] Una solución de [1-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]ciclopropil]metanol (575 mg, 1.866 mmol), morfolina (179 mg, 2.053 mmol) y DIEA (482 mg, 3.733 mmol) en DMSO (6 mL) se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en PE (76%) para proporcionar (1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]ciclopropil)metanol (315 mg, 45%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₁₃H₁₈N₃O₂ [M + H]⁺, 376.21, encontrado 375.90. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.60 (s, 1H), 6.29-6.27 (m, 2H), 4.68 (brs, 1H), 3.64-3.62 (m, 4H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 4H), 0.75-0.72 (m, 2H), 0.57-0.55 (m, 2H).

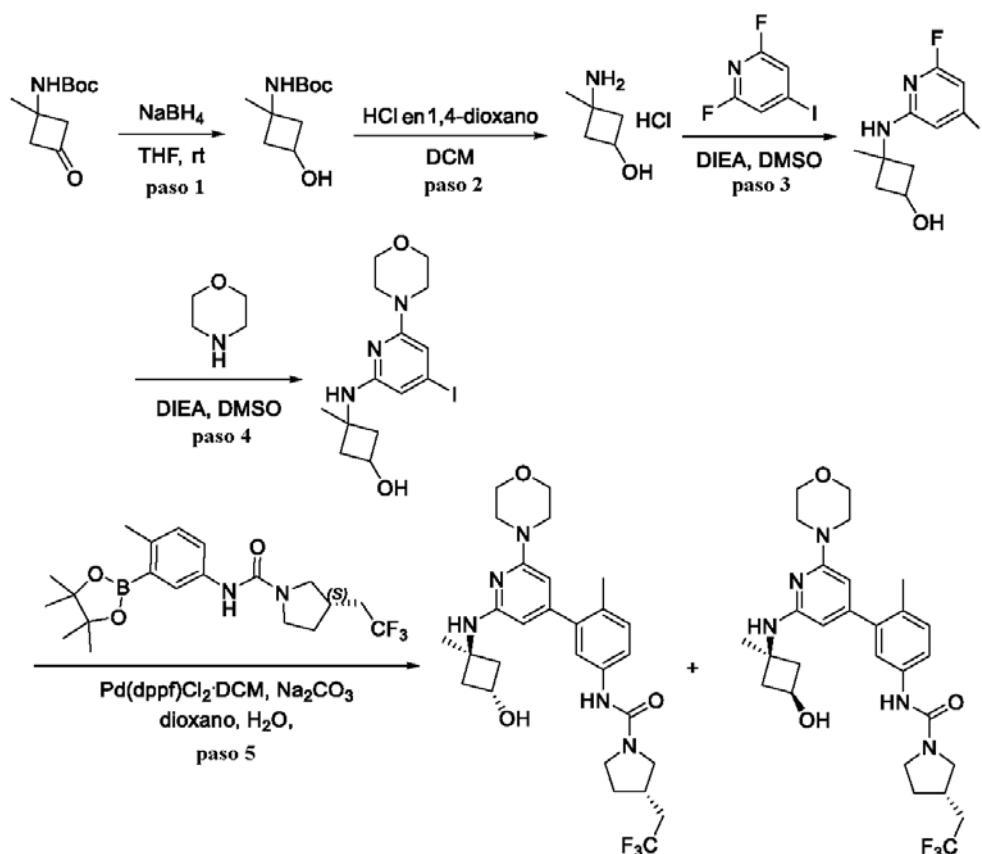
[00436] Ejemplo 58: (3S)-N-[3-(2-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



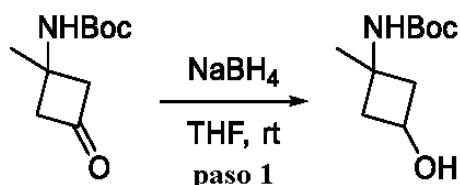
[00437] Una mezcla de (1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]ciclopropil)metanol (200 mg, 0.533 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (242 mg, 0.586 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (43 mg, 0.053 mmol), Na₂CO₃ (169 mg, 1.599 mmol), 1,4-dioxano (6 mL) y agua (1.5 mL) se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EA/EtOH (3/1) en PE (60%) seguido de HPLC preparativa con las

siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep Phenyl OBD, 19 × 150 mm 5µm 13nm ; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo:20 mL/min; Gradiente:45 B a 65 B en 5.5 min; 254/210 nm para proporcionar (3S)-N-[3-(2-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (151 mg, 51%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₄F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 534.59, encontrado 534.25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.85-5.83 (m, 2H), 4.75-4.74 (m, 1H), 3.68-3.66 (m, 5H), 3.52-3.49 (m, 3H), 3.38-3.30 (m, 5H), 3.03-3.02 (m, 1H), 2.52-2.44 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08-2.06 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 0.76-0.75 (m, 2H), 0.63-0.62 (m, 2H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36 (3F).

[00438] Ejemplos 59 y 60: (S)-N-(3-(2-(((1R,3S)-3-hidroxi-1-metilciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida, (S)-N-(3-(2-(((1S,3R)-3-hidroxi-1-metilciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00439] Preparación 59A: (3-hidroxi-1-metilciclobutil)carbamato de terc-butilo



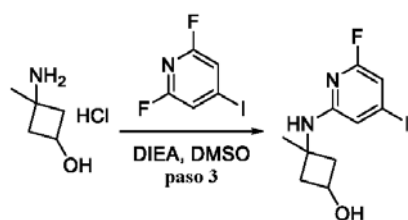
[00440] A una solución de *N*-(1-metil-3-oxociclobutil)carbamato de terc-butilo (2.00 g, 10.04 mmol) en THF (20 mL) se adicionó NaBH_4 (0.76 g, 20.07 mmol) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con sat. NH_4Cl (100 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 4.72 (s, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.30 (d, J = 20.8 Hz, 9H).

[00441] Preparación 59B: clorhidrato de 3-amino-3-metilciclobutan-1-ol



[00442] A una solución de (3-hidroxi-1-metilciclobutil) carbamato de terc-butilo (1.50 g, 7.46 mmol) en DCM (4 mL) se agregó HCl (gas) en 1,4-dioxano (2 mL, 65.82 mmol, 4 M) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (s, 2H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.04 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.26 (ddt, J = 9.3, 7.1, 2.3 Hz, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.33 (s, 3H).

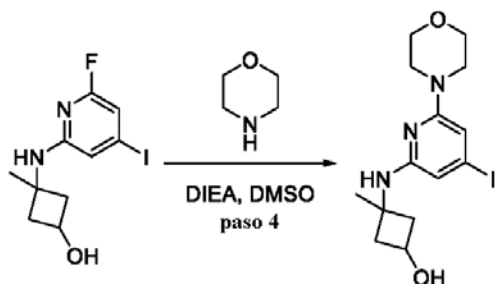
[00443] Preparación 59C: 3-((6-fluoropiridin-2-il)amino)-3-metilciclobutan-1-ol



[00444] A una solución de clorhidrato de 3-amino-3-metilciclobutan-1-ol (1.3 g, 9.489 mmol) en DMSO (13 mL) se adicionaron 2,6-difluoro-4-yodopiridina (1.37 g, 5.67 mmol) y DIEA (6.10 g, 47.23 mmol) a temperatura ambiente bajo. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 110 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (130 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se

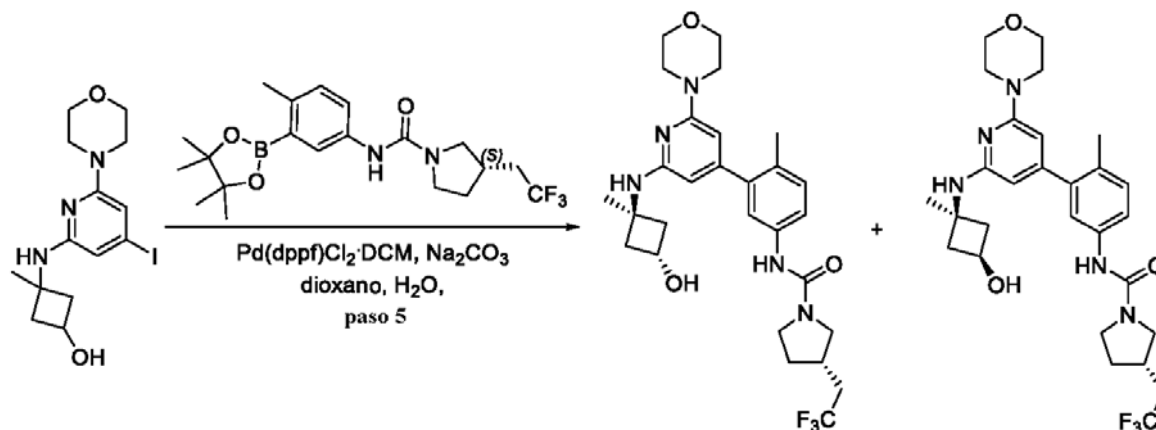
concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (3:1) para proporcionar 3-((6-fluoropiridin-2-il)amino)-3-metilciclobutan-1-ol (800 mg, 26%) como un aceite amarillo claro. MS ESI calculado para $C_{10}H_{13}FN_2O$ $[M + H]^+$, 323.00, encontrado 323.05. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 6.55-6.45 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 53.3$ Hz, 1H), 4.23 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 1.34 - 1.22 (m, 3H).

[00445] Preparación 59D: 3-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il) amino)-3-metilciclobutan-1-ol



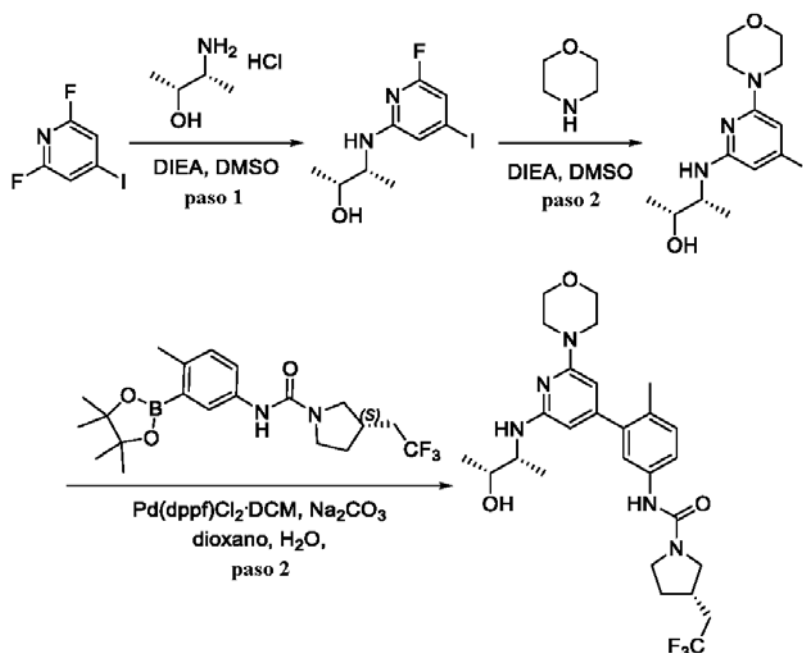
[00446] A una solución de 3-((6-fluoro-4-yodopiridin-2-il) amino)-3-metilciclobutan-1-ol (980 mg, 3.043 mmol) en DMSO (10 mL) se adicionó DIEA (786 mg, 6.085 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 110 °C. La reacción se inactivó con agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:1) para proporcionar 3-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)-3-metilciclobutan-1-ol (200 mg, 17%) como un aceite amarillo claro. MS ESI calculado para $C_{14}H_{20}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 390.06, encontrado 389.95. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.17 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.03 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 5.8, 3.9$ Hz, 4H), 2.39 (ddd, $J = 12.0, 6.0, 2.6$ Hz, 2H), 2.23- 2.20 (m, 2H), 1.21 (s, 3H).

[00447] Ejemplos 59 y 60: (S)-N-(3-(2-(((1R,3S)-3-hidroxi-1-metilciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida, (S)-N-(3-(2-(((1S,3R)-3-hidroxi-1-metilciclobutil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

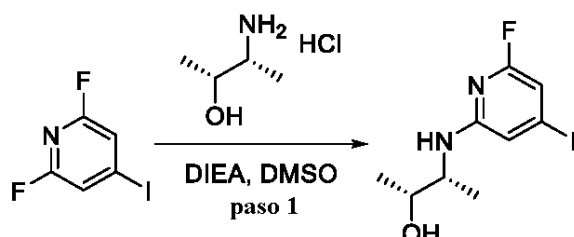


[00448] Una mezcla de 3-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il) amino)-3-metilciclobutan-1-ol (200 mg, 0.514 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-1-carboxamida (212 mg, 0.514 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (42 mg, 0.051 mmol) y Na₂CO₃ (163 mg, 1.541 mmol) en dioxano (2 mL) y H₂O (0.2 mL) se agitó durante 3 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/2). La mezcla resultante se resolvió mediante HPLC quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 µm; Fase móvil A:Hex (0.5% 2 M NH₃-MeOH), Fase móvil B:EtOH; Velocidad de flujo:18 mL/min; A:B = 70:30; 220/254 nm para dar 14.7 mg (9%) como un sólido azul claro. MS ESI calculado para C₂₈H₃₆F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 548.28, encontrado 548.25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.48-7.32 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.73 (d, *J* = 28.8 Hz, 2H), 4.91 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.16 (h, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.75-3.60 (m, 5H), 3.53 (ddd, *J* = 10.4, 8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 9.6 Hz, 4H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.02 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 10.0, 7.3, 2.6 Hz, 2H), 2.43 (dd, *J* = 15.0, 7.1 Hz, 3H), 2.17 (s, 4H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.77-1.59 (m, 1H), 1.49 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36, 50.5 mg (30%) como un sólido azul claro. MS ESI calculado para C₂₈H₃₆F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 548.28, encontrado 548.25. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.49 - 7.30 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.72 (d, *J* = 19.3 Hz, 2H), 4.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.03 (h, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 5H), 3.53 (ddd, *J* = 10.5, 8.3, 2.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.37- 3.21 (m, 3H), 3.03 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (t, *J* = 10.2 Hz, 3H), 1.85 -1.55 (m, 1H), 1.42 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36, -63.43.

[00449] Ejemplo 61: (3S)-N-[3-(2-[[2*R*,3*R*]-3-hidroxiбутан-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

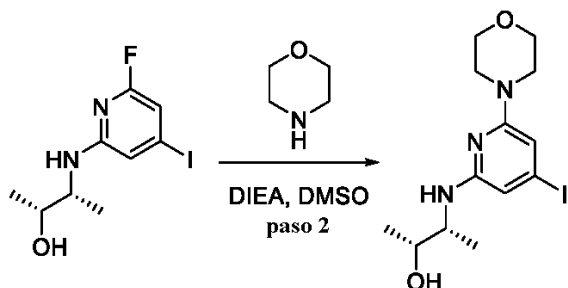


[00450] Preparación 61A: (2R,3R)-3-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]butan-2-ol



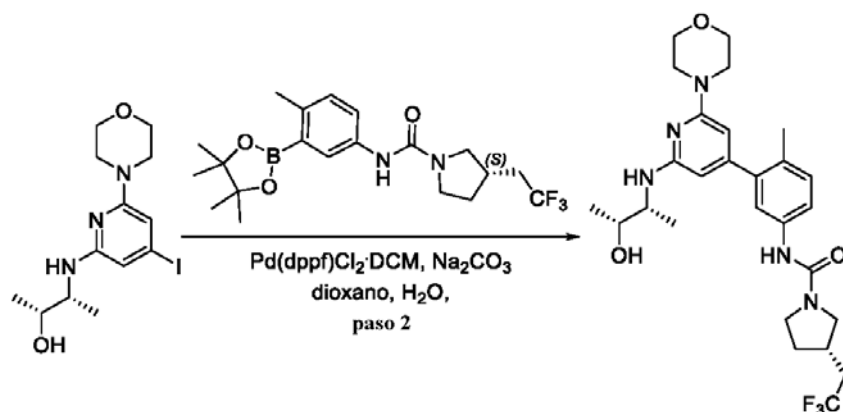
[00451] Una solución de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (300 mg, 1.245 mmol), DMSO (3 mL), (2R,3R)-3-aminobutan-2-ol (133 mg, 1.494 mmol) y DIEA (804 mg, 6.225 mmol) se agitó durante 2 h a 70 °C. La mezcla resultante se inactivó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1:1) para proporcionar (2R,3R)-3-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]butan-2-ol (172 mg, 44%) como un aceite amarillo claro. MS ESI calculado para C₉H₁₂FIN₂O [M + H]⁺, 311.11, encontrado 310.90. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.65 (s, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.19 (s, 1H), 1.32-1.19 (m, 6H).

[00452] Preparación 61B: (2R,3R)-3-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]butan-2-ol



[00453] Una mezcla de (2*R*,3*R*)-3-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]butan-2-ol (110 mg, 0.355 mmol), DMSO (2 mL), morfolina (102 mg, 1.171 mmol) y DIEA (55 mg, 0.426 mmol) se agitó durante 16 h a 70 °C. La mezcla resultante se inactivó con H₂O (100 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc al 39% en PE para proporcionar (2*R*,3*R*)-3-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]butan-2-ol (110 mg, 67%) como un aceite amarillo oscuro. MS ESI calculado para C₁₃H₂₀IN₃O₂ [M + H]⁺, 379.06, encontrado 379.00. C₁₃H₂₀IN₃O₂: ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.28 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.44-4.20 (m, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.43 (s, 4H), 2.07 (s, 1H), 1.29-1.20 (m, 6H).

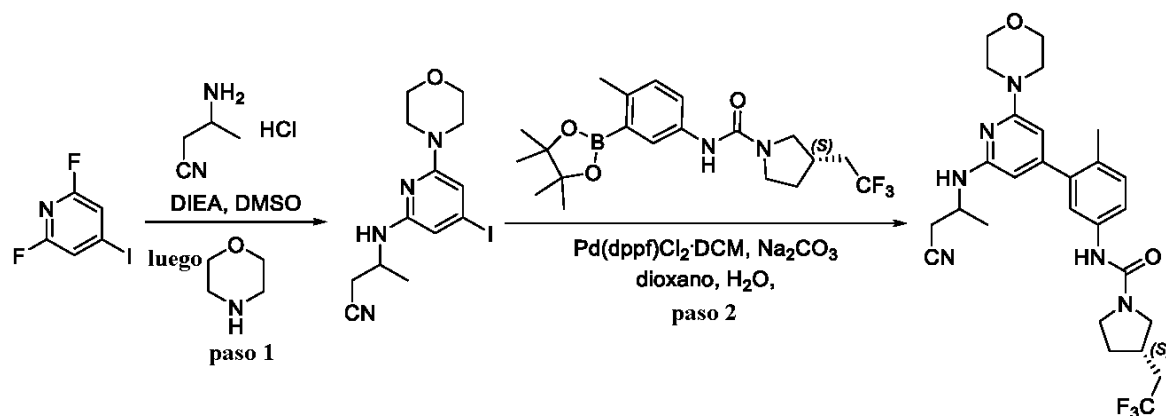
[00454] Ejemplo 61: (3*S*)-*N*-[3-(2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-3-hidroxibutan-2-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



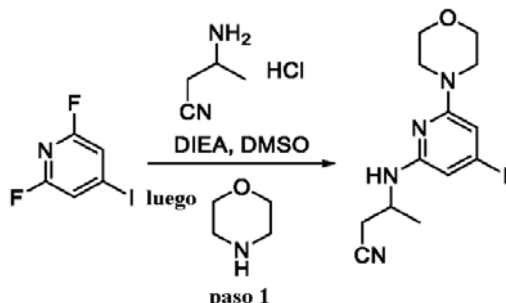
[00455] Una mezcla de (2*R*,3*R*)-3-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]butan-2-ol (110 mg, 0.292 mmol) y (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (120 mg, 0.292 mmol), 1,4-dioxano (2 mL), H₂O (0.5 mL), Na₂CO₃ (93 mg, 0.875 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (24 mg, 0.029 mmol) se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc seguido de cromatografía ultrarápida de fase inversa con las siguientes condiciones (columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua, 5% a 95% de gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm)

para proporcionar (3S)-N-[3-(2- [[(2R,3R)-3-hidroxiбутан-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (59 mg, 38%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{36}F_3N_5O_3$ $[M + H]^+$, 536.61, encontrado 536.15. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.78-3.62 (m, 6H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.37 (sz, 4H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12-1.97 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.06 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -63.4 (3F).

[00456] Ejemplo 62: (3S)-N-[3-[2-[(1-cianopropan-2-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



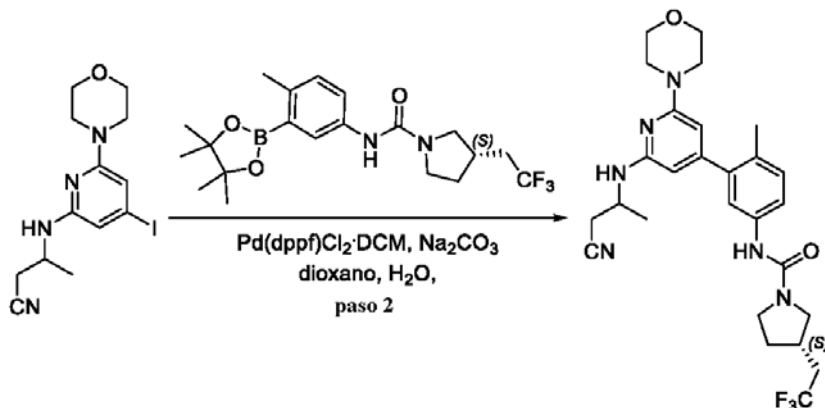
[00457] Preparación 62A: 3-[[4-yodo -6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]butanonitrilo



[00458] Una solución de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (300 mg, 1.245 mmol), DMSO (4 mL), clorhidrato de 3-aminobutanonitrilo (165 mg, 1.369 mmol) y DIEA (354 mg, 2.739 mmol) se agitó durante 3 h a 70 °C. A la mezcla agitada anterior se adicionó morfolina (357 mg, 4.097 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH = (4/3/1) para proporcionar 3-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]butanonitrilo (351 mg, 75%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{13}H_{17}IN_4O$ $[M + H]^+$, 373.04, encontrado 372.90. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-

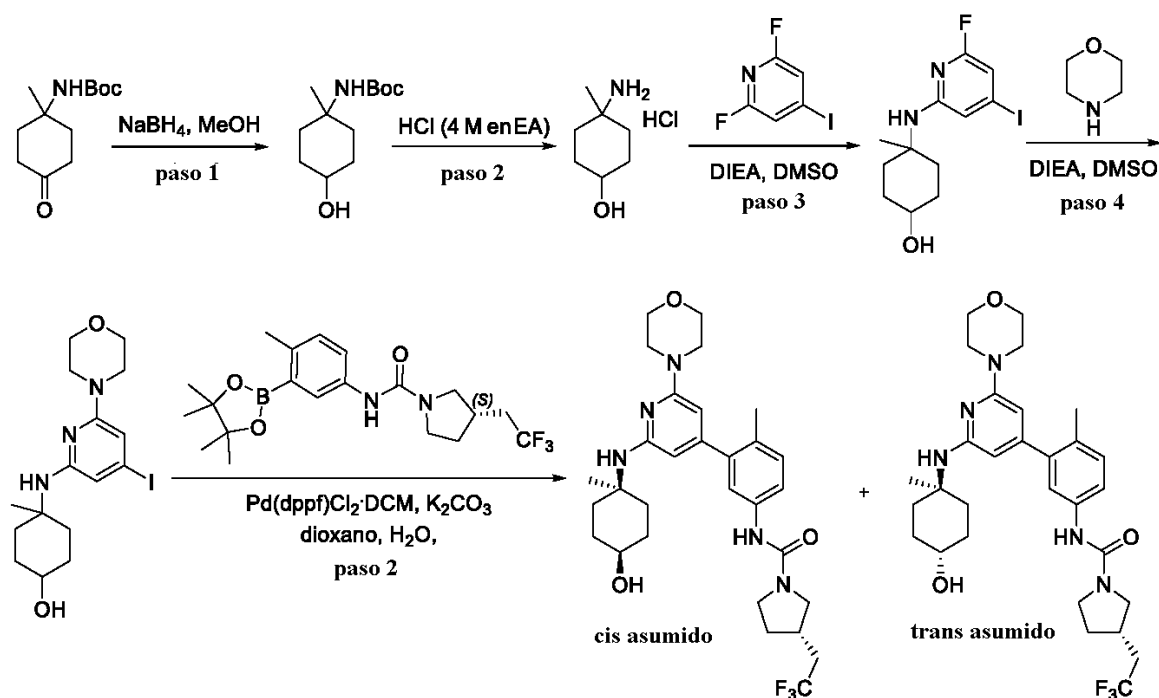
d) δ 6.45-6.40 (m, 1H), 6.23-6.22 (m, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 5H), 3.54-3.37 (m, 4H), 2.84-2.64 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 3H).

[00459] Ejemplo 62: (3S)-N-(3-[2-[(1-cianopropan-2-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

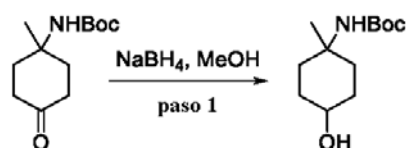


[00460] Una mezcla de 3-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]butanonitrilo (150 mg, 0.403 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (166 mg, 0.403 mmol), Na_2CO_3 (128 mg, 1.209 mmol), dioxano (4 mL), H_2O (1 mL) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (33 mg, 0.040 mmol) se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/EtOAc/EtOH= 4/3/1 seguido de cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN en agua, gradiente de 5% a 95% en 10 min; detector, UV 254 nm para proporcionar (3S)-N-(3-[2-[(1-cianopropan-2-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (149 mg, 69% como un sólido blanco. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 531.26, encontrado 531.15. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (s, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.53-6.51 (m, 1H), 5.82-5.81 (m, 2H), 4.16-4.15 (m, 1H), 3.68-3.49 (m, 5H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 4H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.98-2.72 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 3H), 2.18-2.01 (m, 5H), 2.71-2.59 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.36 (3F).

[00461] Ejemplos 63 y 64: (S)-N-(3-(2-(((1S,4R)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida, (S)-N-(3-(2-(((1R,4S)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

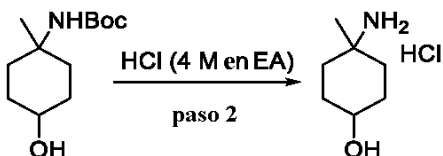


[00462] Preparación 63A: *N*-(4-hidroxi-1-metilciclohexil)carbamato de terc-butilo



[00463] A una solución de *N*-(1-metil-4-oxociclohexil)carbamato de terc-butilo (700 mg, 3.080 mmol) en MeOH (10 mL) se adicionó NaBH₄ (174 mg, 4.619 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. Esto dio como resultado *N*-(4-hidroxi-1-metilciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (600 mg, 85%) como un aceite incoloro. MS ESI calculado para C₁₂H₂₃NO₃ [M + H]⁺, 230.17 encontrado N/A. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3.65 (td, *J* = 10.1, 4.8 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.46-1.40 (m, 8H), 1.44 (s, 9H).

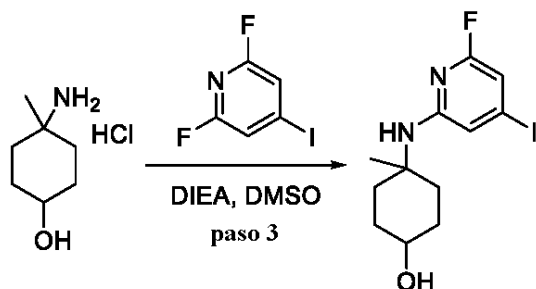
[00464] Preparación 63B: clorhidrato de 4-amino-4-metilciclohexan-1-ol



[00465] A una solución de *N*-(4-hidroxi-1-metilciclohexil)carbamato de terc-butilo (600 mg, 2.616 mmol) en EtOAc (5 mL) se adicionó HCl (gas) en EtOAc (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla resultante se concentró bajo

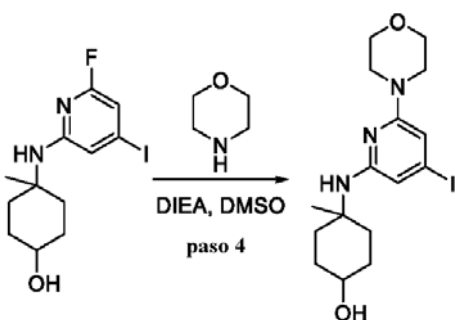
presión reducida. Esto dio como resultado clorhidrato de 4-amino-4-metilciclohexan-1-ol (400 mg, 92%) como un sólido blanco. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. MS ESI calculado para $C_7H_{15}NO$ $[M + H]^+$, 130.12 encontrado N/A. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 3.84 (td, $J = 6.1, 3.1$ Hz, 1H), 1.93-1.66 (m, 8H), 1.37 (s, 3H).

[00466] Preparación 63C: 4-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]-4-metilciclohexan-1-ol



[00467] A una solución de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (744 mg, 2.415 mmol) y clorhidrato de 4-amino-4-metilciclohexan-1-ol (500 mg, 3.018 mmol) en DMSO (10 mL) se adicionó DIEA (1.95 g, 15.091 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. MS ESI calculado para $C_{12}H_{16}FIN_2O$ $[M + H]^+$, 351.03, encontrado 350.95. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 6.67-6.61 (m, 1H), 6.51 (dd, $J = 2.9, 1.0$ Hz, 1H), 3.69 (td, $J = 9.3, 4.2$ Hz, 1H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.49 (d, $J = 20.6$ Hz, 3H), 1.44 (s, 3H).

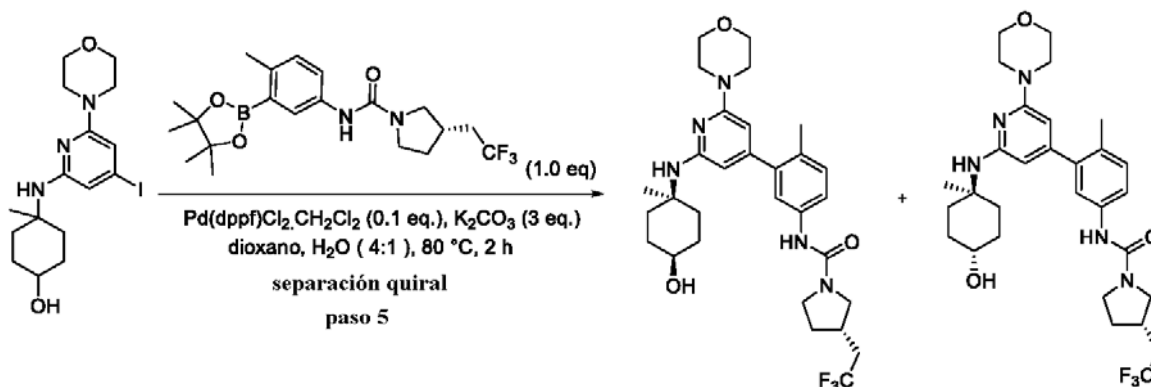
[00468] Preparación 63D: 4-[[4-yodo -6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-4-metilciclohexan-1-ol



[00469] A una solución de 4-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]-4-metilciclohexan-1-ol (130 mg, 0.371 mmol) y morfolina (48 mg, 0.557 mmol) en DMSO (5 mL) se adicionó DIEA (96 mg, 0.742 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. La solución resultante se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 μ m; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35 B a 75 B en 25 min)

para proporcionar 4-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-4-metilciclohexan-1-ol (80 mg, 52%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para $C_{16}H_{24}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 418.09, encontrado 418.00. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 6.60-6.44 (m, 1H), 6.32 (dd, $J = 9.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.85 (q, $J = 3.9, 2.7$ Hz, 5H), 3.54 (dd, $J = 5.7, 3.8$ Hz, 4H), 2.18 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.99-1.76 (m, 3H), 1.70-1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.32-1.30 (m, 2H).

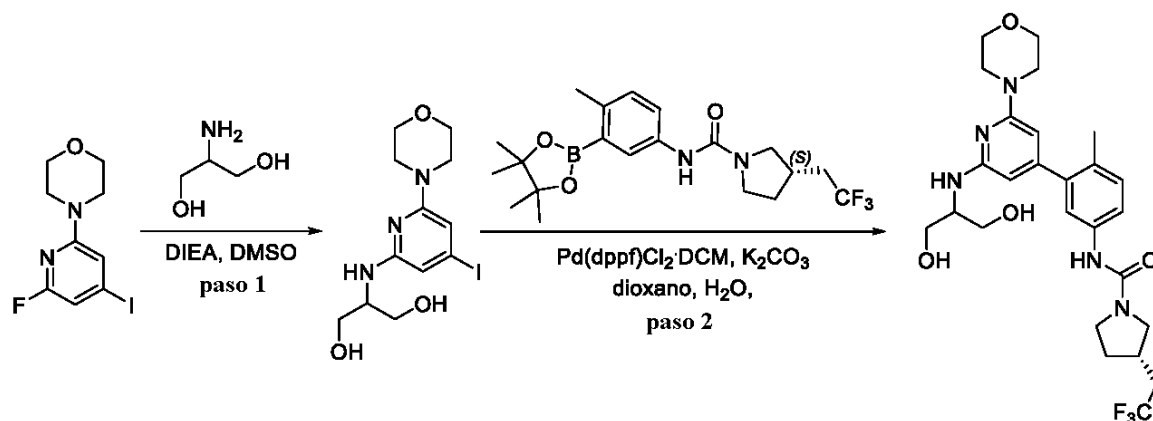
[00470] Ejemplos 63 y 64: (S)-N-(3-(2-(((1S,4R)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida, (S)-N-(3-(2-(((1R,4S)-4-hidroxi-1-metilciclohexil)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



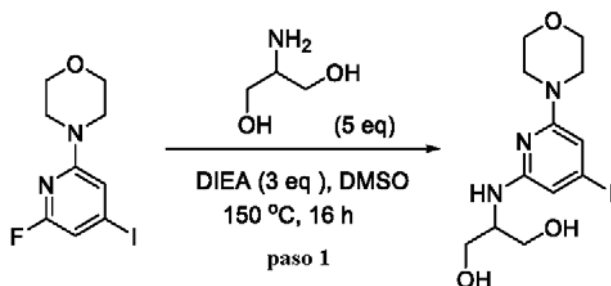
[00471] A una solución de 4-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-4-metilciclohexan-1-ol (130 mg, 0.312 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (128 mg, 0.312 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y H_2O (1 mL) se adicionaron $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (25 mg, 0.031 mmol) y K_2CO_3 (129 mg, 0.935 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150mm, 5um; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35 B a 75 B en 25 min;) para proporcionar el producto racémico (40 mg) como un sólido blanco. La mezcla (40 mg) se separó mediante HPLC quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IH, 2.0*25 cm, 5 um; Fase móvil A: MeOH (0.1% DEA), Fase móvil B: CO_2 ; Velocidad de flujo: 50 mL/min; Gradiente: 50% B. El primer pico proporcionó 8 mg (4%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{30}H_{40}F_3N_5O_3$ $[M + H]^+$, 576.31, encontrado 576.15. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.27 (dt, $J = 4.1, 2.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 3.84-3.75 (m, 6H), 3.63 (ddd, $J = 10.5, 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 3.44 (h, $J = 6.5$ Hz, 5H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.23 (s, 4H), 2.05 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 1.97-1.67 (m, 5H), 1.54 (q, $J = 8.4, 7.1$ Hz, 2H), 1.49 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, cloroformo- d) δ -66.49 (3F). El segundo pico produjo 33 mg (18%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{30}H_{40}F_3N_5O_3$ $[M + H]^+$, 576.31, encontrado 576.15. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 7.31-7.25

(m, 2H), 7.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.84-3.75 (m, 5H), 3.68-3.53 (m, 2H), 3.49-3.38 (m, 5H), 3.13 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.65-2.30 (m, 5H), 2.24 (s, 4H), 1.97-1.67 (m, 3H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.44-1.29 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, cloroformo- d) δ -66.48 (3F).

[00472] Ejemplo 65: (3S)-N-(3-[2-[(1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

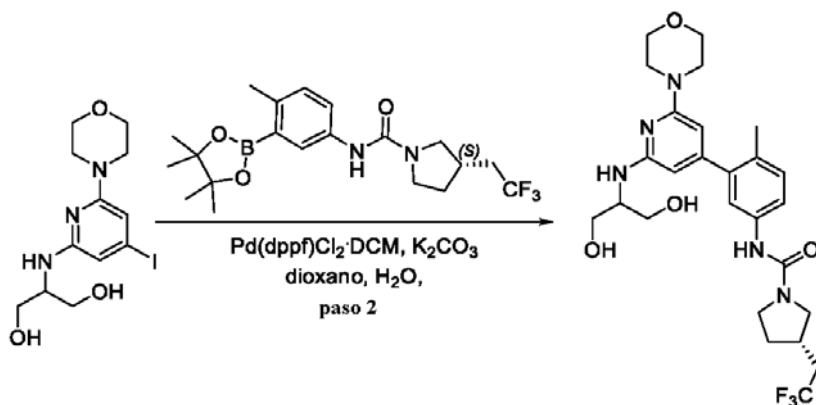


[00473] Preparación 65A: 2-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il) amino)propano-1,3-diol



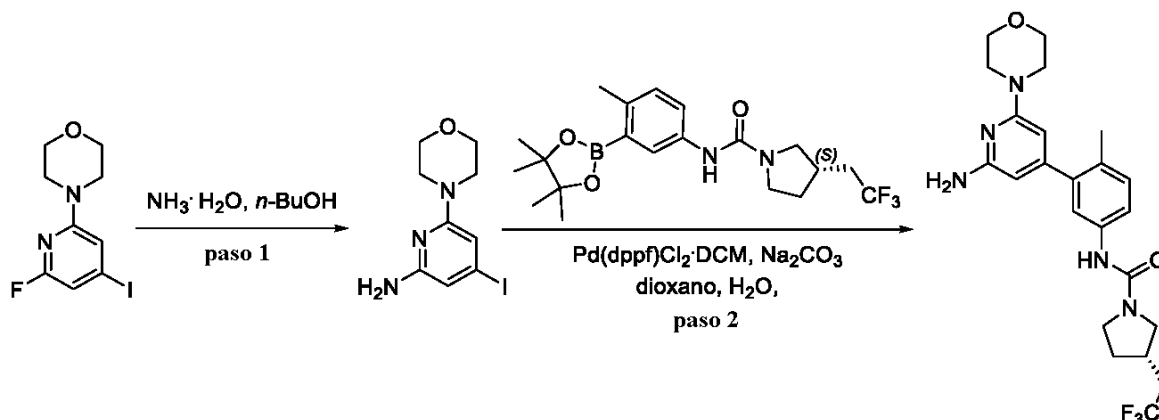
[00474] A una mezcla agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y K_2CO_3 (404 mg, 2.921 mmol) en NMP (4 mL) se adicionó 2-aminopropano-1,3-diol (443 mg, 4.869 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 150 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, se eluyó con CH_3CN al 55% en agua (con NH_4HCO_3 al 0.5%). Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)propano-1,3-diol (110 mg, 25%) como un sólido rosa. MS ESI calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 380.04 encontrado 380.05. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.29 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.52-3.40 (m, 4H), 3.34 (d, $J = 4.9$ Hz, 4H), 1.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H).

[00475] Ejemplo 65: (3S)-N-(3-[2-[(1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

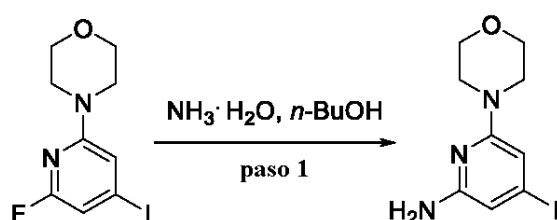


[00476] A una mezcla agitada de 2-((4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)propano-1,3-diol (80 mg, 0.211 mmol), K_2CO_3 (87 mg, 0.633 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (104 mg, 0.253 mmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL) se adicionó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (17 mg, 0.021 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE al 50% en EA. Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, se eluyó con CH_3CN al 50% en agua (con 10 mmol/mL NH_4HCO_3). Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar (3S)-N-(3-[2-[(1,3-dihidroxipropan-2-il)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (105 mg, 98%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{26}H_{34}F_3N_5O_4$ $[M + H]^+$, 538.26 encontrado 538.35. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.3$, 2.3 Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.67 (q, $J = 8.3$, 6.4 Hz, 5H), 3.58-3.45 (m, 5H), 3.37 (d, $J = 9.6$ Hz, 4H), 3.30 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.44 (t, $J = 10.7$ Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 1.66 (p, $J = 9.9$ Hz, 1H).

[00477] Ejemplo 66: (3S)-N-[3-[2-amino-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

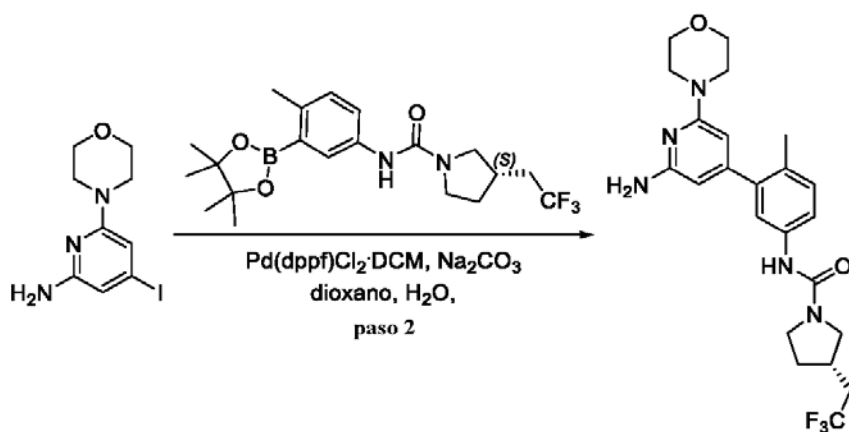


[00478] Preparación 66A: 4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina



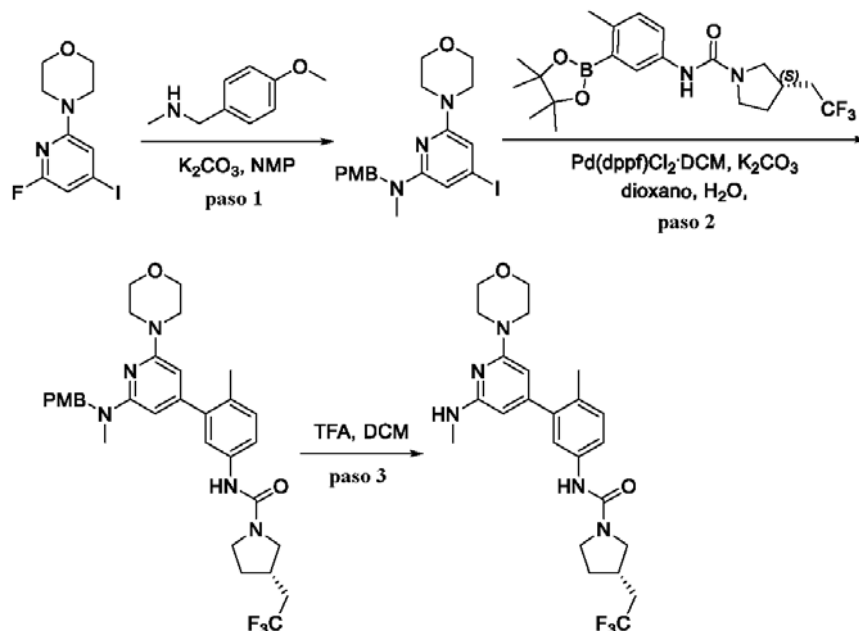
[00479] Una solución de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (2.00 g, 6.492 mmol) y NH_4OH (140 mL) en *n*-BuOH (20 mL) se agitó durante 16 h a 120 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar 4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (0.70 g, 35%) como un aceite amarillo claro. MS ESI calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{IN}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 306.00, encontrado 305.95. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.32 (dd, $J = 15.3, 1.0$ Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.82-3.73 (m, 4H), 3.48-3.39 (m, 4H).

[00480] Ejemplo 66: (3S)-N-[3-[2-amino-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

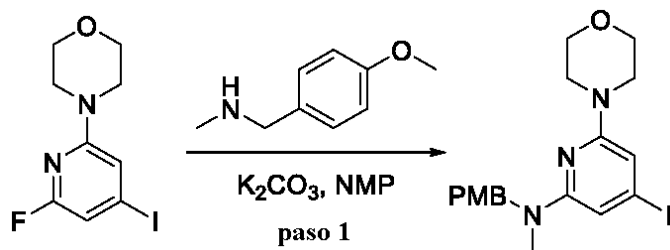


[00481] A una solución agitada de 4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (100 mg, 0.328 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (135 mg, 0.328 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) y H₂O (0.2 mL) se adicionaron Na₂CO₃ (104 mg, 0.983 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (27 mg, 0.033 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (3S)-N-[3-[2-amino-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (73 mg, 48%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₂₃H₂₈F₃N₅O₂ [M + H]⁺, 464.22, encontrado 464.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 17.6, 1.0 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.71-3.63 (m, 5H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 3H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.51-2.36 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.67 (q, *J* = 10.4, 10.0 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.37 (3F).

[00482] Ejemplo 67: (3S)-N-[4-metil-3-[2-(metilamino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

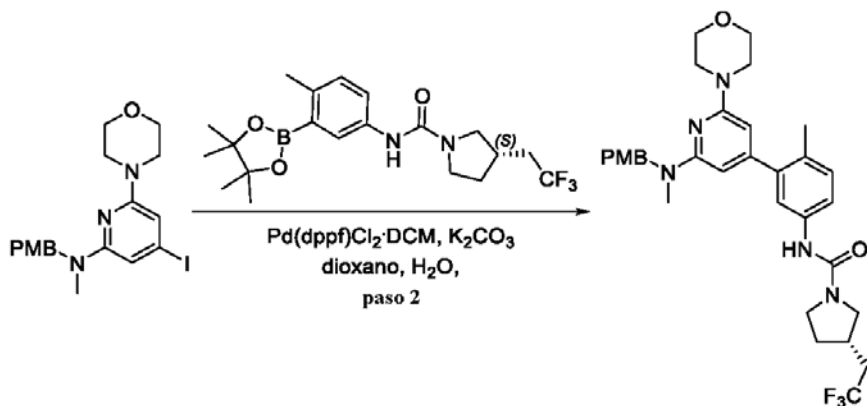


[00483] Preparación 67A: 4-yodo -N-[(4-metoxifenil)metil]-N-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina



[00484] A una mezcla agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (320 mg, 0.974 mmol) y [(4-metoxifenil)metil](metil)amina (740 mg, 4.869 mmol) en NMP (3 mL) se adicionó K_2CO_3 (670 mg, 4.869 mmol) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (5/1) para proporcionar 4-yodo-N-[(4-metoxifenil)metil]-N-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (170 mg, 39%) como un sólido amarillo. MS ESI calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 440.08 encontrado 440.05. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.81 (d, $J = 5.0$ Hz, 7H), 3.46 (t, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.96 (s, 3H).

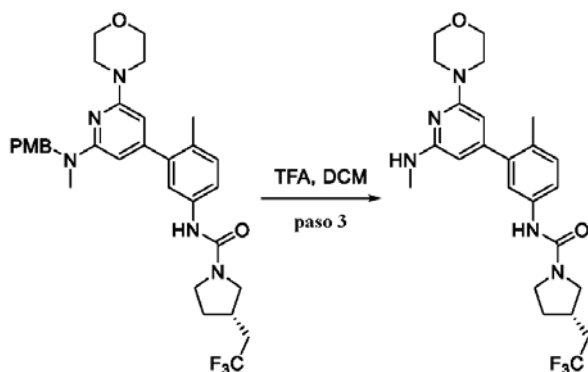
[00485] Preparación 67B: (3S)-N-[3-(2-[[[(4-metoxifenil)metil](metil)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00486] A una mezcla agitada de 4-yodo-N-[(4-metoxifenil)metil]-N-metil-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (170 mg, 0.387 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (160 mg, 0.387 mmol) y K_2CO_3 (160 mg, 1.161 mmol) en dioxano (1.6 mL) y H_2O (0.4 mL) se adicionó $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (31 mg, 0.039 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar (3S)-N-[3-(2-[[[(4-metoxifenil)metil](metil)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (240 mg, 93%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 598.29 encontrado 598.30.

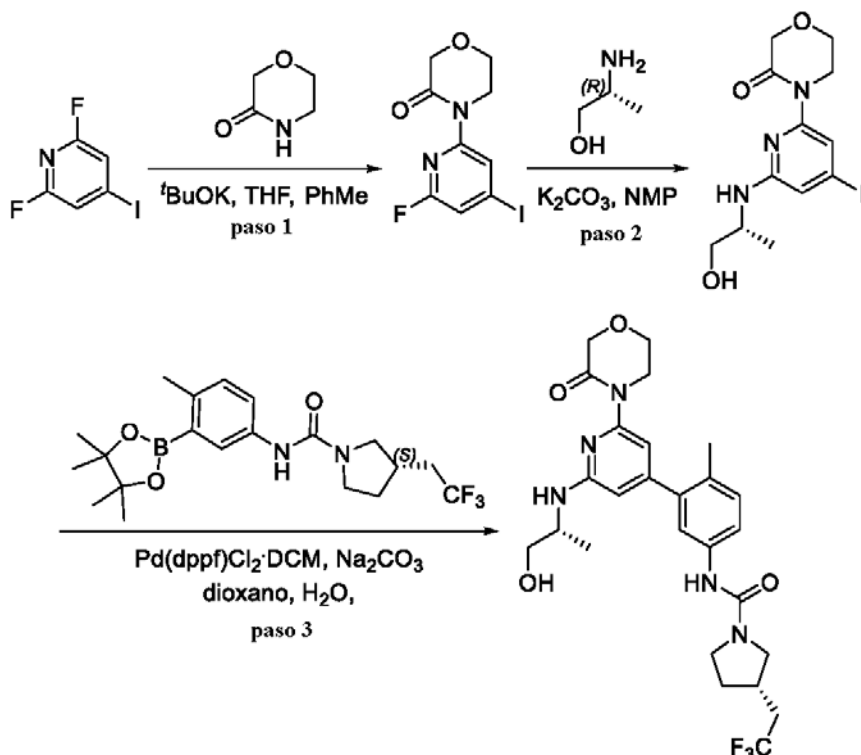
^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 15.4, 8.2 Hz, 3H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.84 (d, J = 19.9 Hz, 7H), 3.64 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.57-3.40 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.28 (t, J = 9.5 Hz, 3H), 1.81-1.73 (m, 1H).

[00487] Ejemplo 67: (3S)-N-[4-metil-3-[2-(metilamino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

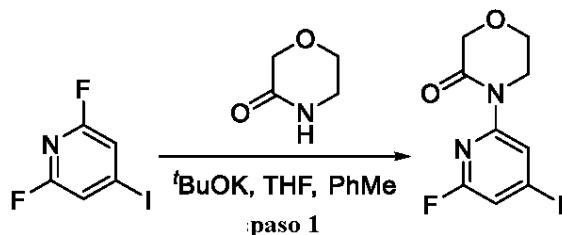


[00488] Una mezcla de (3S)-N-[3-(2-[[[4-metoxifenil)metil](metil)amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (190 mg, 0.318 mmol) y TFA (1.5 mL) en DCM (1.5 mL) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (3S)-N-[4-metil-3-[2-(metilamino)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (90 mg, 59%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 478.24, encontrado 478.05. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.34-7.25 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.84-3.75 (m, 5H), 3.64 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.50-3.39 (m, 5H), 3.20-3.07 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.48-2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 4H), 1.77 (p, J = 10.9, 10.2 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, metanol- d_4) δ -63.36 (3F).

[00489] Ejemplo 68: (3S)-N-[3-(2-[[[2R]-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

**[00490]**

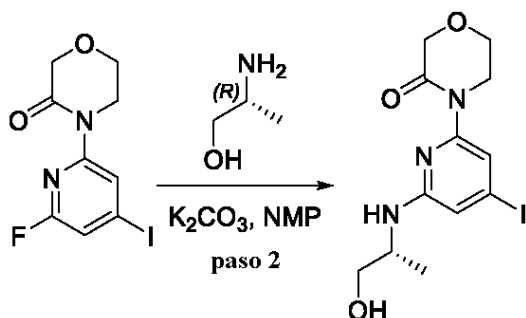
Preparación 68A: 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il) morfolin-3-ona

**[00491]**

A una solución de morfolin-3-ona (0.92 g, 9.13 mmol) en tolueno (20 mL) se adicionó *t*-BuOK en THF (8.3 mL, 8.30 mmol, 1 M) gota a gota a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se adicionó 2,6-difluoro-4-yodopiridina (2.00 g, 8.30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a 80 °C. La reacción se inactivó con agua (20 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/EtOAc (1/1) para proporcionar 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il) morfolin-3-ona (2.00 g, 74%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₉H₈FIN₂O₂ [M + H]⁺, 322.96, encontrado 323.00. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.63 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 3.3, 1.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (s, 4H).

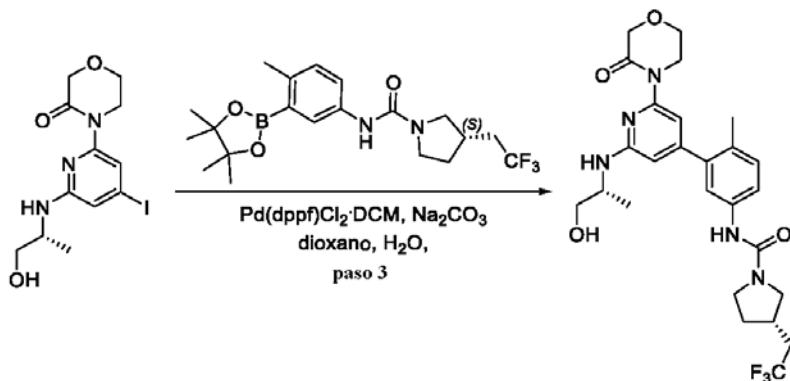
[00492]

Preparación 68B: 4-(6-[[*(2R)*]-1-hidroxipropan-2-il] amino]-4-yodopiridin-2-il) morfolin-3-ona



[00493] A una solución de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il) morfolin-3-ona (1.00 g, 3.10 mmol) y (*R*)-(-)-2-amino-1-propanol (0.35 g, 4.66 mmol) en NMP (10 mL) se adicionó K_2CO_3 (0.86 g, 6.21 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar 4-(6-[[*(R)*]-1-hidroxipropan-2-il] amino]-4-yodopiridin-2-il) morfolin-3-ona (0.40 g, crudo) como un aceite amarillo. MS ESI calculado para $C_{12}H_{16}IN_3O_3$ $[M + H]^+$, 378.02; encontrado 378.00.

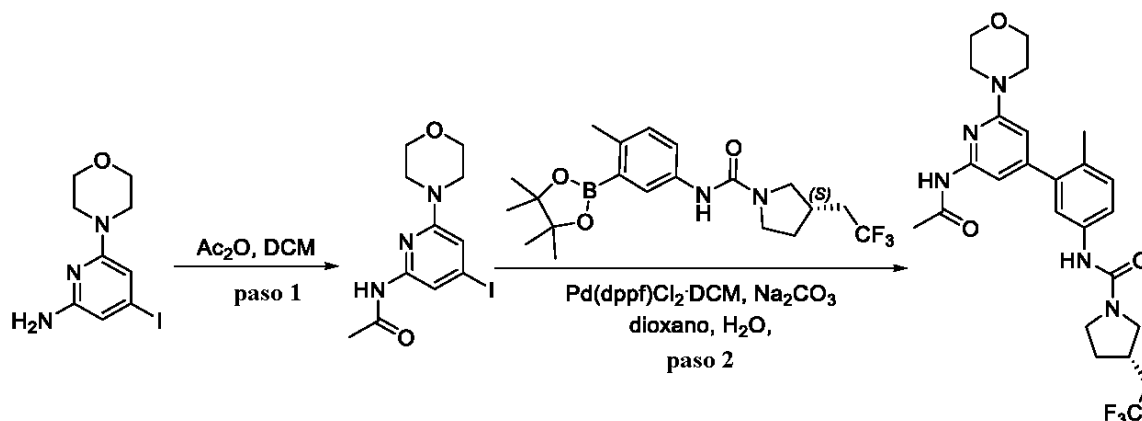
[00494] Ejemplo 68: (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*(R)*]-1-hidroxipropan-2-il]amino]-6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



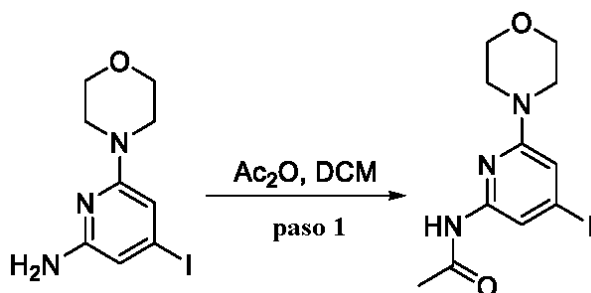
[00495] Una mezcla de 4-(6-[[*(R)*]-1-hidroxipropan-2-il] amino] -4-yodopiridin-2-il) morfolin-3-ona (150 mg, 0.398 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-1-carboxamida (164 mg, 0.398 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (32 mg, 0.040 mmol), Na_2CO_3 (126 mg, 1.193 mmol), dioxano (2 mL) y H_2O (0.2 mL). La mezcla se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa con las siguientes condiciones: (Columna: Esférica C18, 20-40 μm , 40 g; Fase móvil A: Agua (10 mmol/mL NH_4HCO_3), Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 40 mL/min; 30%~60% dentro de 20 min). Las fracciones recolectadas se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*(R)*]-1-hidroxipropan-2-il]amino]-6-(3-oxomorfolin-4-il)piridin-4-il)-4-

metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (45 mg, 21%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{26}H_{32}F_3N_5O_4$ $[M + H]^+$, 536.25 encontrado 536.24. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.49-7.33 (m, 2H), 7.17-7.06 (m, 2H), 6.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.97 (s, 5H), 3.68 (dd, $J = 10.3, 6.7$ Hz, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.45 (q, $J = 9.5, 7.6$ Hz, 3H), 2.18 (s, 4H), 1.73-1.56 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (276 MHz, DMSO- d_6) δ -63.37 (3F).

[00496] Ejemplo 69: (3S)-N-[3-[2-acetamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

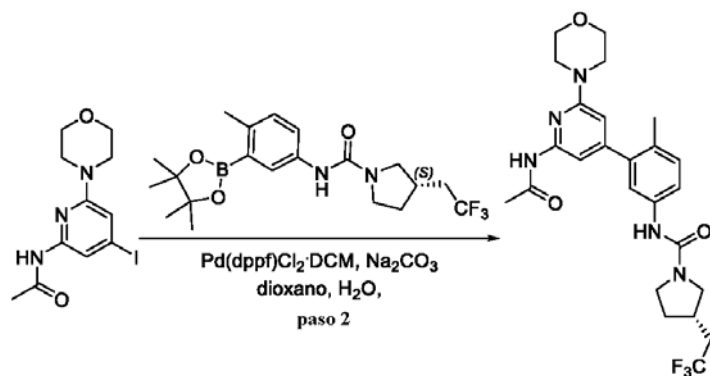


[00497] Preparación 69A: N-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]acetamida



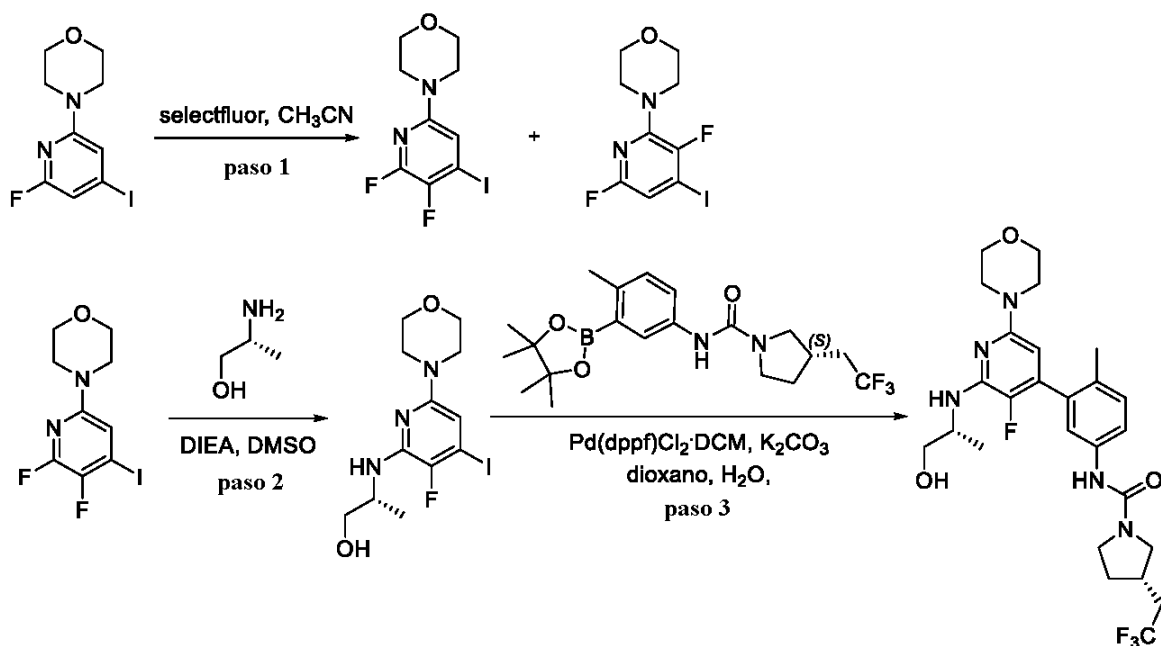
[00498] A una solución agitada de 4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (200 mg, 0.655 mmol) en DCM (2 mL) se adicionó 4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (200 mg, 0.655 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1 a 0/1) para proporcionar N-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]acetamida (210 mg, 92%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{11}H_{14}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 348.01, encontrado 348.00. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 7.93 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.83-3.73 (m, 4H), 3.48-3.39 (m, 4H), 2.18 (s, 3H).

[00499] Ejemplo 69: (3S)-N-[3-[2-acetamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

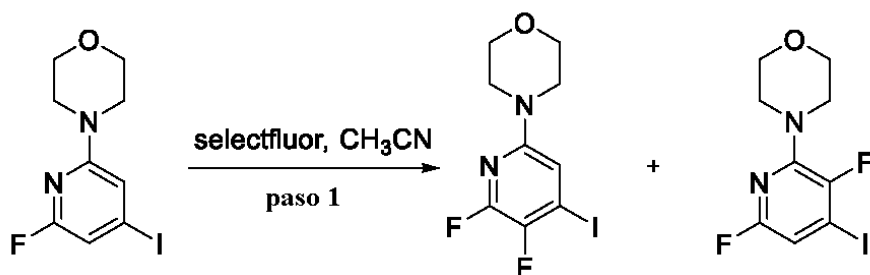


[00500] A una solución agitada de *N*-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]acetamida (200 mg, 0.576 mmol) y (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (237 mg, 0.576 mmol), 1,4-dioxano (2 mL) y H_2O (0.4 mL) se adicionaron Na_2CO_3 (183 mg, 1.728 mmol) y $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (47 mg, 0.058 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/2) para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-[2-acetamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (89 mg, 31%) como un sólido rosa claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 506.23, encontrado 506.10. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.73-3.63 (m, 5H), 3.58-3.44 (m, 5H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.02 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.51-2.36 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 4H), 1.72-1.60 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -66.37 (3F).

[00501] Ejemplo 70: (*S*)-*N*-(3-(3-fluoro-2-(((*R*)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

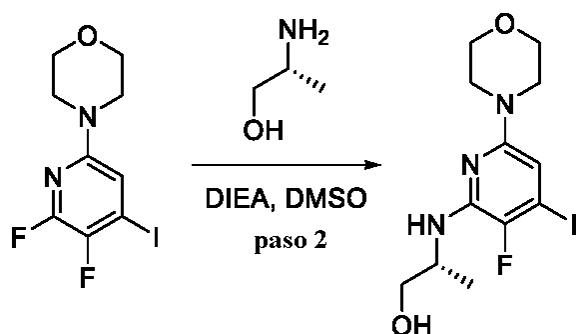


[00502] Preparación 70A: 4-(5,6-difluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina y 4-(3,6-difluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina



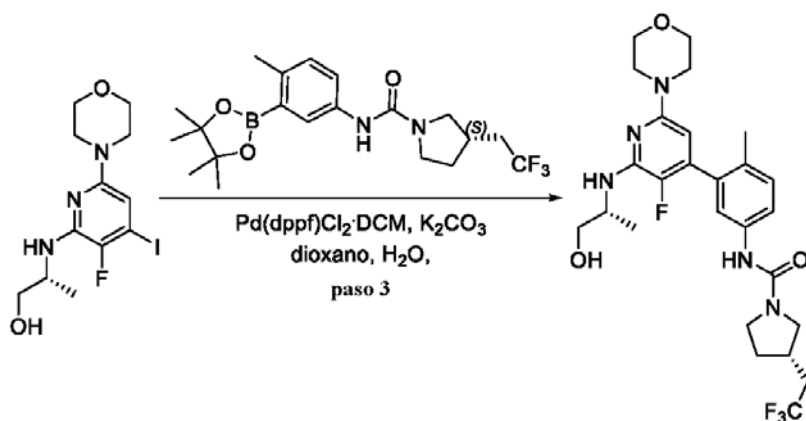
[00503] A una solución de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (6.00 g, 19.475 mmol) en MeCN (240 mL) se adicionó selectfluor (6.9 g, 19.475 mmol) en porciones a atmósfera ambiente. La mezcla se agitó durante 16 h a atmósfera ambiente. La mezcla resultante se inactivó con agua (300 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en PE (0~90%) para proporcionar 4-(5,6-difluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (700 mg, 11%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₉H₉F₂IN₂O [M + H]⁺, 326.97, encontrado 326.90. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.84-3.76 (m, 4H), 3.43 (dd, *J* = 5.8, 4.1 Hz, 4H). También proporcionó 4-(3,6-difluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (3.2 g, 50%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₉H₉F₂IN₂O [M + H]⁺, 326.97, encontrado 326.95. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.68 (dd, *J* = 4.2, 2.3 Hz, 1H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.59- 3.56 (m, 4H).

[00504] Preparación 70B: (*R*)-2-((3-fluoro-4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)amino)propan-1-ol



[00505] Una mezcla de 4-(5,6-difluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.920 mmol), (*R*)-(-)-2-amino-1-propanol (138 mg, 1.840 mmol) y K_2CO_3 (254 mg, 1.840 mmol) en NMP (5 mL) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EtOAc/EtOH= 12/3/1) para proporcionar (2*R*)-2-[[3-fluoro-4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (224 mg, 64%) como un aceite amarillo. MS ESI calculado para $C_{12}H_{17}FIN_3O_2$ $[M + H]^+$, 382.03, encontrado 381.95. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 4H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 10.7, 7.0$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 5.9, 3.9$ Hz, 4H), 1.31-1.28 (m, 3H).

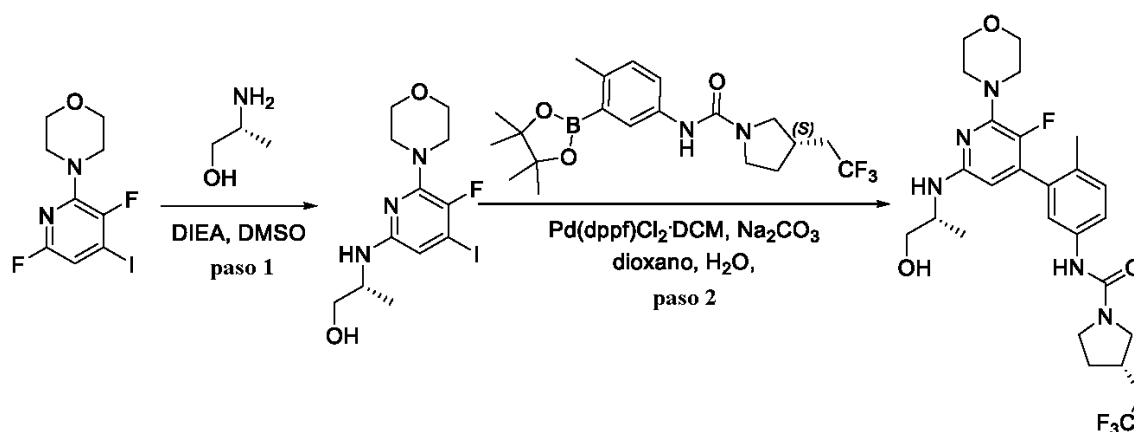
[00506] Ejemplo 70: (*S*)-*N*-(3-(3-fluoro-2-(((*R*)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



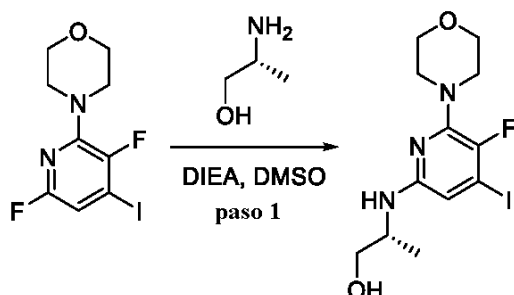
[00507] Una mezcla de (2*R*)-2-[[3-fluoro-4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (200 mg, 0.525 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (238 mg, 0.577 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (43 mg, 0.052 mmol) y K_2CO_3 (217 mg, 1.574 mmol) en dioxano (8 mL) y H_2O (2 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. La mezcla se purificó mediante TLC preparativa

(PE/EtOAc/EtOH=4:3:1) seguido de cromatografía ultrarrápida inversa con la siguiente columna: Columna C18 120 g; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH_4HCO_3), Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 40% a 65% B en 30 min; 254/220 nm. Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron a 55% B y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-(3-fluoro-2-[[*(2R)*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (128 mg, 45%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 540.58, encontrado 540.30. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.89 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.07 (p, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 4H), 3.64 (s, 1H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 4H), 3.02 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.50-2.35 (m, 4H), 2.09 (s, 4H), 1.66 (p, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.37 (3F), -158.76 (1F).

[00508] Ejemplo 71: (3*S*)-*N*-[3-(3-fluoro-6-[[*(2R)*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



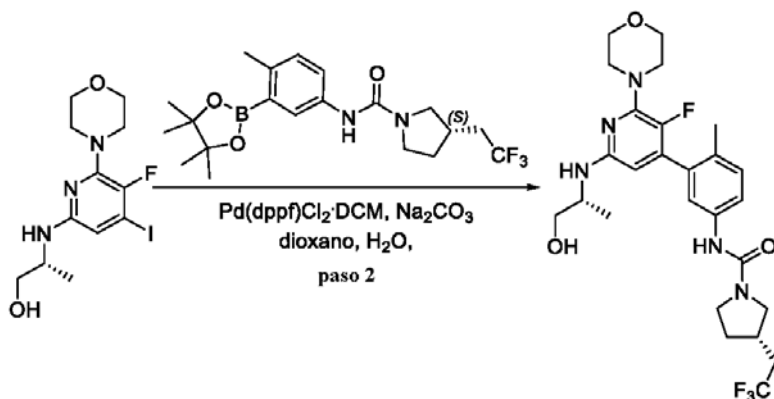
[00509] Preparación 71A: (2*R*)-2-[[5-fluoro-4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol



[00510] A una solución agitada de 4-(3,6-difluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (900 mg, 2.760 mmol) y (*R*)-(-)-2-amino-1-propanol (829 mg, 11.040 mmol) en NMP (15 mL) se adicionó K_2CO_3 (763 mg, 5.520 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 150 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo

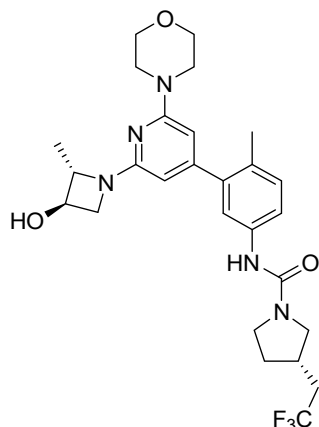
con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Esférica C18, 20-40 µm, 330 g; Fase móvil A: agua (10 mM NH₄HCO₃); Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 80 mL/min; Gradiente: 50% -65% B en 20 min; Detector: 254 nm. Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron a 55% B y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (2*R*)-2-[[5-fluoro-4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (175 mg, 16%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₁₂H₁₆FIN₂O₃ [M + H]⁺, 382.04; encontrado 381.95. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.27 (d, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.85-3.75 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 3H), 1.21 (d, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, cloroformo-*d*) δ -127.54.

[00511] Ejemplo 71: (3*S*)-*N*-[3-(3-fluoro-6-[[2*R*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

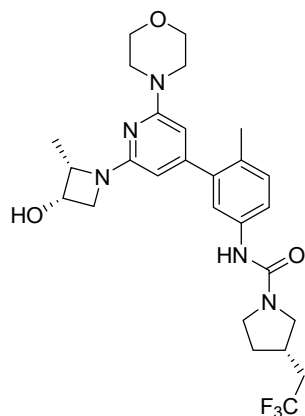


[00512] A una mezcla agitada de (2*R*)-2-[[5-fluoro-4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (230 mg, 0.603 mmol) y (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (298 mg, 0.724 mmol), Na₂CO₃ (191 mg, 1.810 mmol) en dioxano (4 mL), H₂O (1 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (49 mg, 0.060 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con 0% a 50% EtOAc en PE para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-(3-fluoro-6-[[2*R*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-2-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (84 mg, 25%) como un sólido amarillo. MS ESI calculado para C₂₆H₃₃F₄N₅O₃ [M + H]⁺, 540.26; encontrado 540.25. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.49-7.34 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.99-3.59 (m, 7H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.32-3.22 (m, 5H), 3.03 (m, 1H), 2.44 (m, 3H), 2.08 (s, 4H), 1.66 (m, 1H), 1.12 (m, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36 (3F), -151.86 (1F).

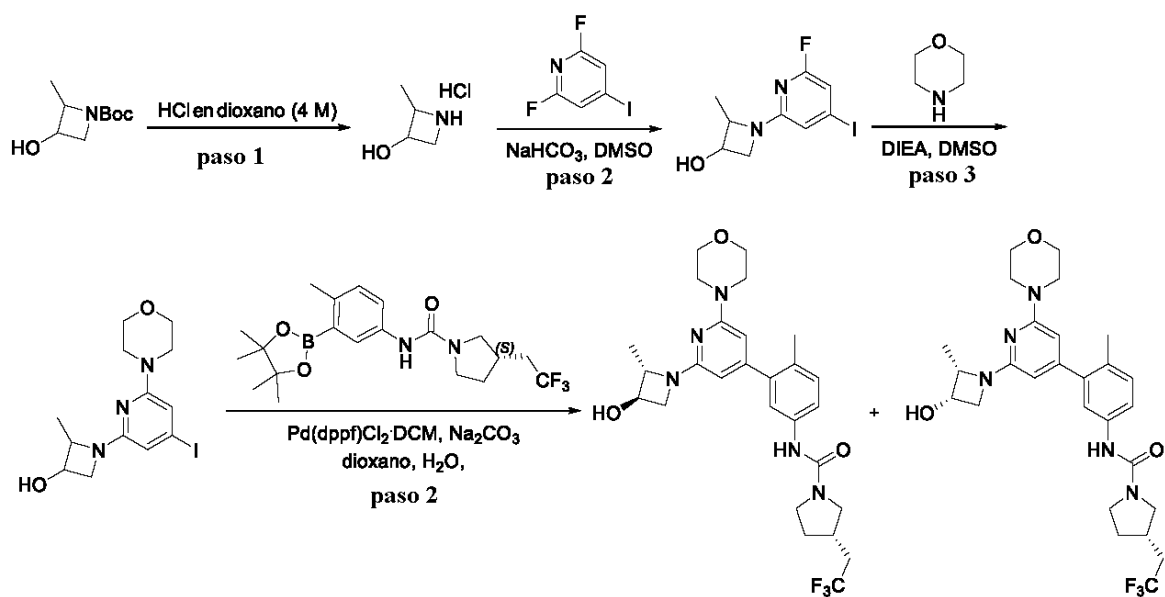
[00513] Ejemplo 72: (S)-N-(3-(2-(*trans*-3-hidroxi-2-metilazetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



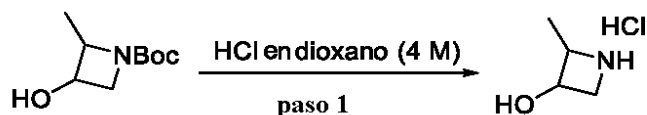
[00514] Ejemplo 73: (S)-N-(3-(2-(*cis*-3-hidroxi-2-metilazetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00515] Esquema de síntesis

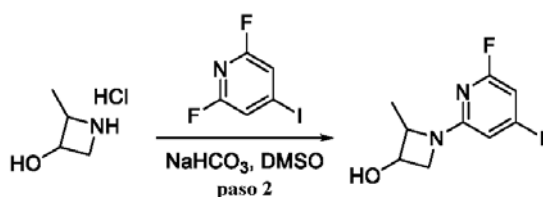


[00516] Preparación 72A: clorhidrato de 2-metilazetidin-3-ol



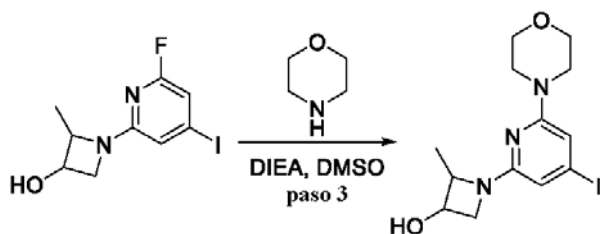
[00517] A una solución agitada de 3-hidroxi-2-metilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 2.403 mmol) en 1,4-dioxano (4.5 mL) se adicionó HCl (gas) en 1,4-dioxano (4.5 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar clorhidrato de 2-metilazetidina-3-ol (400 mg, crudo) como un aceite amarillo. El producto crudo se utilizó directamente para el siguiente paso sin ninguna otra purificación.

[00518] Preparación 72B: 1-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-2-metilazetidina-3-ol



[00519] Una mezcla de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (690 mg, 2.863 mmol), clorhidrato de 2-metilazetidina-3-ol (389 mg, 3.150 mmol) y NaHCO_3 (721 mg, 8.590 mmol) en DMSO (7 mL) se agitó durante 3 h a 100 °C. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en PE (40% a 50%) para proporcionar 1-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-2-metilazetidina-3-ol (270 mg, 33%) (mezcla de cis y trans) como semisólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FIN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 308.98, encontrado 308.85. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.93-6.68 (m, 0.5 H), 6.62 (ddt, $J = 4.2, 2.6, 1.4$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J = 1.4$ Hz, 0.5 H), 5.59 (dd, $J = 57.6, 6.2$ Hz, 1H), 4.69-4.35 (m, 2H), 4.18-3.89 (m, 1H), 3.79-3.42 (m, 1H), 1.48-1.23 (m, 3H).

[00520] Preparación 72C: 1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-2-metilazetidina-3-ol

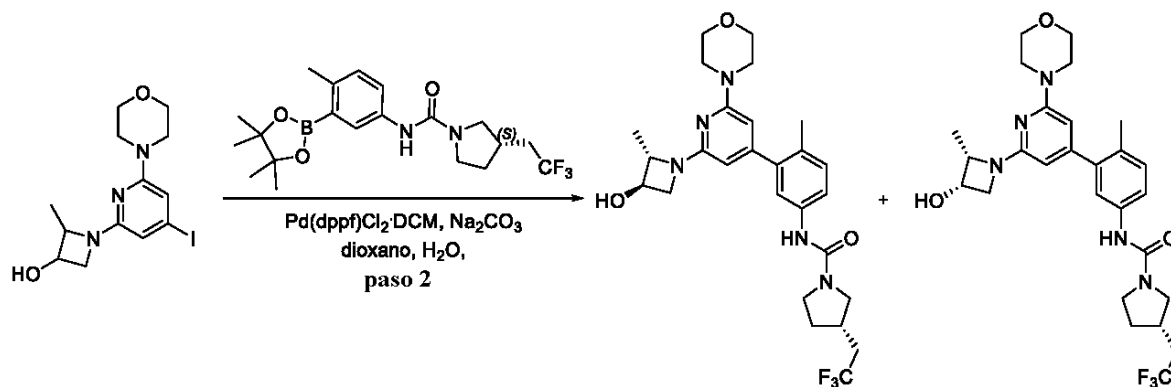


[00521] Una solución de 1-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-2-metilazetidina-3-ol (275 mg, 0.893 mmol), morfolina (85 mg, 0.982 mmol) y DIEA (230 mg, 1.785 mmol) en DMSO (3 mL) se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en PE (48% a 60%) para proporcionar 1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-2-metilazetidin-3-ol (170 mg, 36%) (mezcla de cis y trans) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₁₃H₁₈IN₃O₂ [M + H]⁺, 376.04, encontrado 375.95. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.34 (dd, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 17.7, 1.0 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.53-4.34 (m, 1H), 4.25-4.03 (m, 1H), 3.80 (q, *J* = 5.2 Hz, 5H), 3.54-3.36 (m, 4H), 1.49 (dd, *J* = 29.7, 6.5 Hz, 3H).

[00522] Ejemplo 72: (S)-N-(3-(2-(*trans*-3-hidroxi-2-metilazetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

[00523] Ejemplo 73: (S)-N-(3-(2-(*cis*-3-hidroxi-2-metilazetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

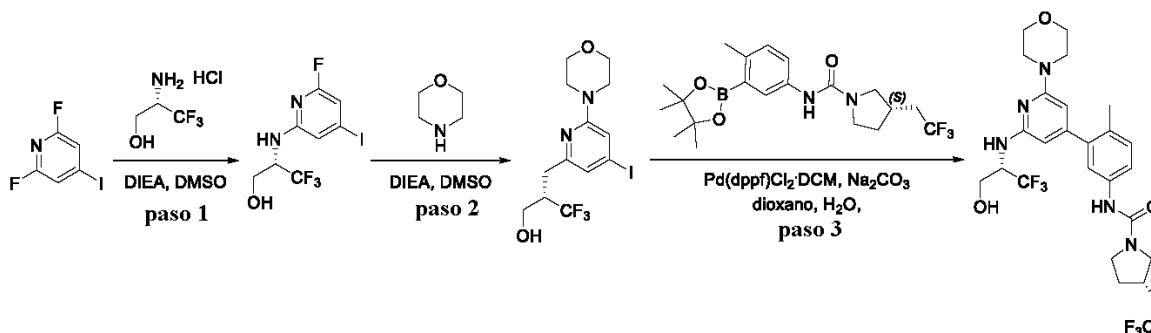


[00524] Una mezcla de 1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-2-metilazetidin-3-ol (170 mg, 0.453 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (205 mg, 0.498 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (37 mg, 0.045 mmol), Na₂CO₃ (144 mg, 1.359 mmol), 1,4-dioxano (4 mL) y H₂O (1 mL) se agitó durante 16 h a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA/EtOH (12/3/1). El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna Prep C18 OBD, 19×150 mm 5µm 10nm; Fase móvil A: agua (0.5% TFA), Fase móvil B: acetonitrilo; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 35%-50% B en 4.3 min; para proporcionar (S)-N-(3-(2-(*trans*-3-hidroxi-2-metilazetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (73 mg, 30%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₂₇H₃₄F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 534.26, encontrado 534.25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.38-5.37 (m, 1H), 4.47-4.45 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 6H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 5H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 3H), 2.15-

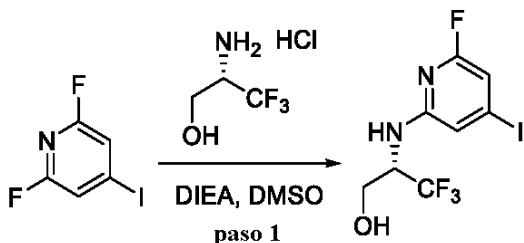
2.08 (m, 4H), 1.66-1.65 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.36 (3F).

[00525] También proporcionó (*S*)-*N*-(3-(2-(*cis*-3-hidroxi-2-metilazetidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (24 mg, 10%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 534.26, encontrado 534.25. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.38-5.37 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 5H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.39-3.25 (m, 5H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.12 (3F).

[00526] Ejemplo 74: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[(2*S*)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il]amino]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



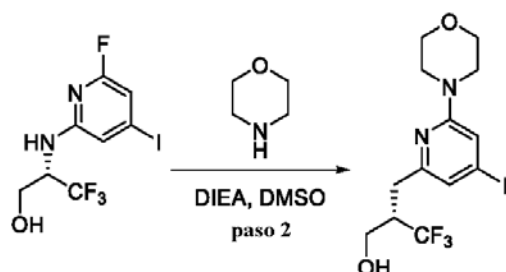
[00527] Preparación 74A: (2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]propan-1-ol



[00528] A una mezcla agitada de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (300 mg, 1.245 mmol) y (2*S*)-2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (209 mg, 1.618 mmol) en DMSO (4 mL) se adicionó K_2CO_3 (516 mg, 3.735 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 70 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en PE (0% a 30%) para proporcionar (2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-[(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)amino]propan-1-ol (20 mg, 5%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_4\text{IN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 350.95, encontrado 350.95. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.80

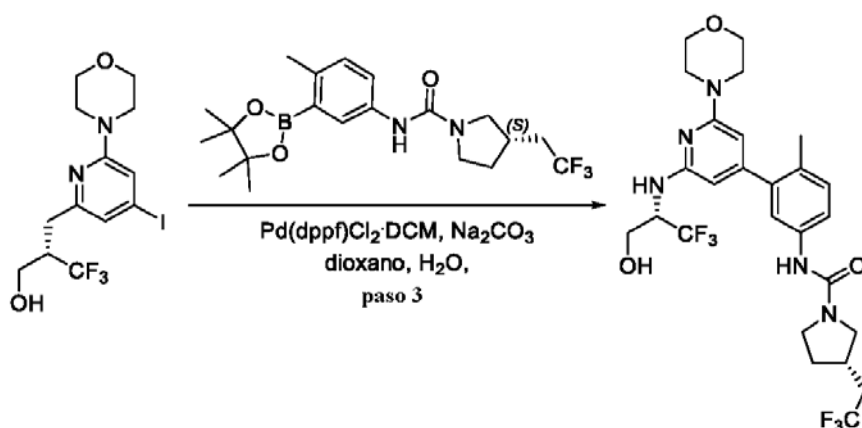
(s, 1H), 6.68 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.90-4.74 (m, 1H), 4.07 (dd, $J = 12.0, 3.7$ Hz, 1H).

[00529] Preparación 74B: (2S)-3,3,3-trifluoro-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol



[00530] A una solución agitada de (2S)-3,3,3-trifluoro-2-[[6-fluoro-4-yodopiridin-2-il]amino]propan-1-ol (20 mg, 0.057 mmol) y morfolina (5 mg, 0.063 mmol) en DMSO (2 mL) se adicionó K_2CO_3 (24 mg, 0.171 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 70 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EtOAc = 2/1) para proporcionar (2S)-3,3,3-trifluoro-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (10 mg, 17%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{12}H_{15}F_3IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 418.02, encontrado 417.85. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 6.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.54 (dd, $J = 11.2, 3.9$ Hz, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 4H), 3.66 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.54-3.38 (m, 4H).

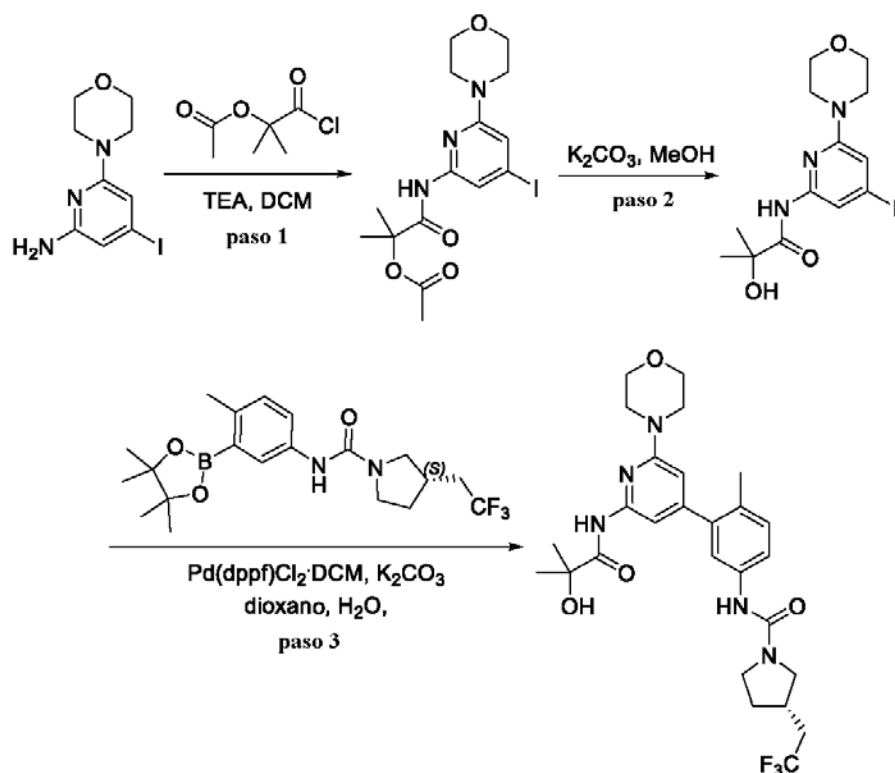
[00531] Ejemplo 74: (3S)-N-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[[[(2S)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il]amino]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



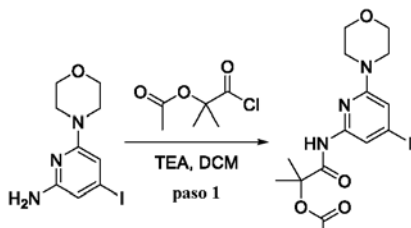
[00532] A una mezcla agitada de (2S)-3,3,3-trifluoro-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (20 mg, 0.048 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (21 mg, 0.053 mmol), dioxano

(1 mL) y H₂O (0.25 mL) se adicionaron Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (4 mg, 0.005 mmol) y Na₂CO₃ (15 mg, 0.144 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1). El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA/EtOH = 8/3/1) para proporcionar (3S)-N-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[[[(2S)-1,1,1-trifluoro-3-hidroxipropan-2-il]amino]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (7 mg, 15%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₂₆H₃₁F₆N₅O₃ [M + H]⁺, 575.23, encontrado 575.56. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.12 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 3.77-3.62 (m, *J* = 6.2 Hz, 7H), 3.52 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.47-3.34 (m, 5H), 3.02 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.49-2.34 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -64.96 (3F), -73.37 (3F).

[00533] Ejemplo 75: (3S)-N-[3-[2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

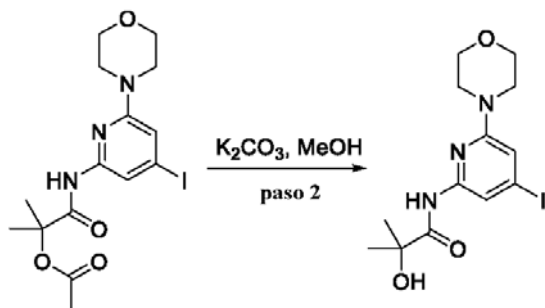


[00534] Preparación 75A: acetato de 1-[[4-yodo -6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]carbamoil]-1-metiletilo



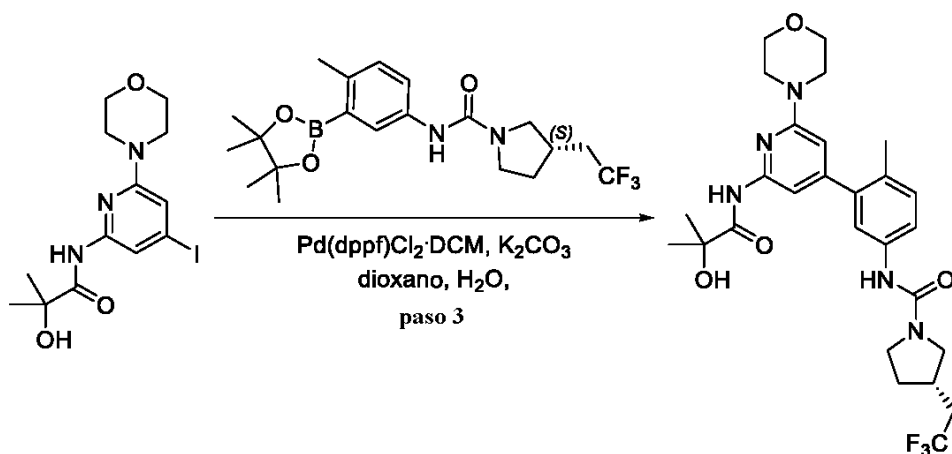
[00535] A una mezcla agitada de 4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (250 mg, 0.819 mmol) y acetato de 1-cloro-2-metil-1-oxopropan-2-ilo (202 mg, 1.229 mmol) en DCM (3 mL) se adicionó TEA (248 mg, 2.458 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar acetato de 1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]carbamoil]-1-metiletilo (400 mg, crudo) como un sólido amarillo. MS ESI calculado para C₁₅H₂₀IN₃O₄ [M + H]⁺, 434.05, encontrado 434.00.

[00536] Preparación 75B: 2-hidroxi-N-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-2-metilpropanamida



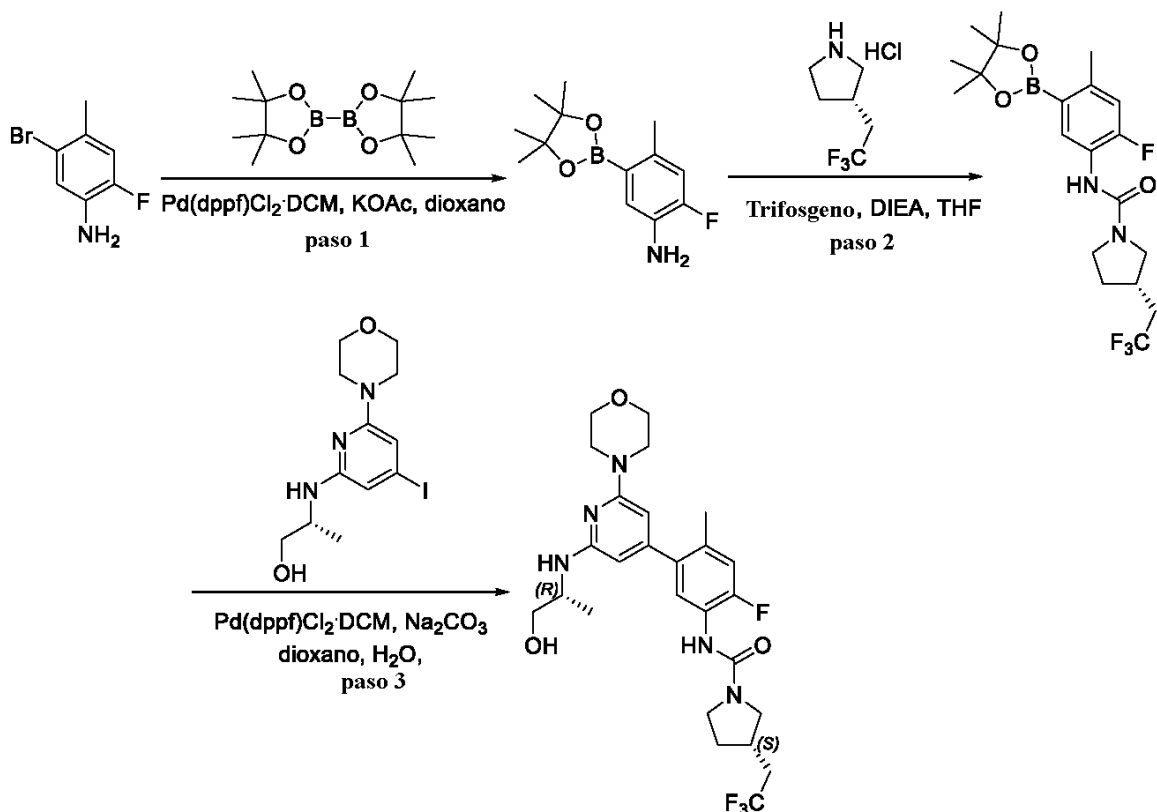
[00537] A una mezcla agitada de acetato de 1-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]carbamoil]-1-metiletilo (370 mg, 0.854 mmol) en MeOH (4 mL) se adicionó K₂CO₃ (354 mg, 2.562 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 40 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, se eluyó con CH₃CN al 65% a 80% en agua (con NH₄HCO₃ al 0.5%). Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2-hidroxi-N-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-2-metilpropanamida (180 mg, 53%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₁₃H₁₈IN₃O₃ [M + H]⁺, 392.04, encontrado 391.95; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.09 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.66 (dd, *J* = 5.8, 3.9 Hz, 4H), 3.43 (dd, *J* = 5.7, 3.9 Hz, 4H), 1.34 (s, 6H).

[00538] Ejemplo 75: (3S)-N-[3-[2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

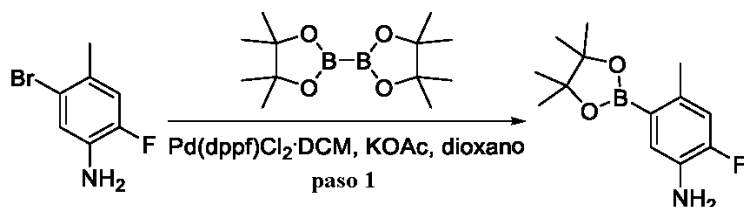


[00539] A una mezcla agitada de 2-hidroxi-N-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-2-metilpropanamida (130 mg, 0.332 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (164 mg, 0.399 mmol) y K_2CO_3 (137 mg, 0.997 mmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL) se adicionó $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (27 mg, 0.033 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE al 45% en EA. Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, se eluyó con CH_3CN en agua (con 10 mmol/mL NH_4HCO_3). Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar (3S)-N-[3-[2-(2-hidroxi-2-metilpropanamido)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (138 mg, 73%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{34}F_3N_5O_4$ $[M + H]^+$, 550.26, encontrado 550.25; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.16 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 6.3, 1.6$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.73-3.63 (m, 5H), 3.58-3.43 (m, 5H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.03 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.49-2.33 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (q, $J = 4.5, 3.8$ Hz, 1H), 1.66 (dq, $J = 11.9, 9.7$ Hz, 1H), 1.35 (s, 6H).

[00540] Ejemplo 76: (3S)-N-[2-fluoro-5-(2-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

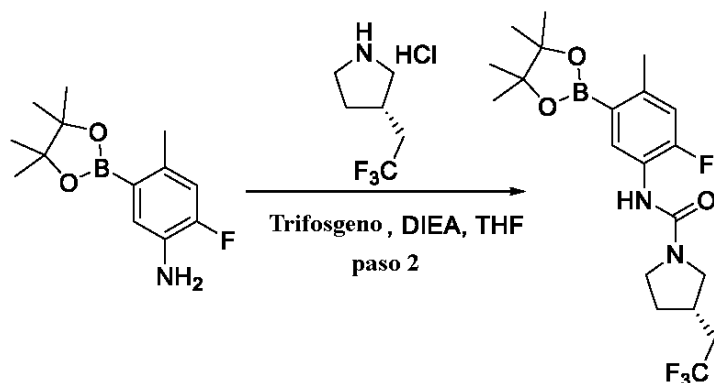


[00541] Preparación 76A: 2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina



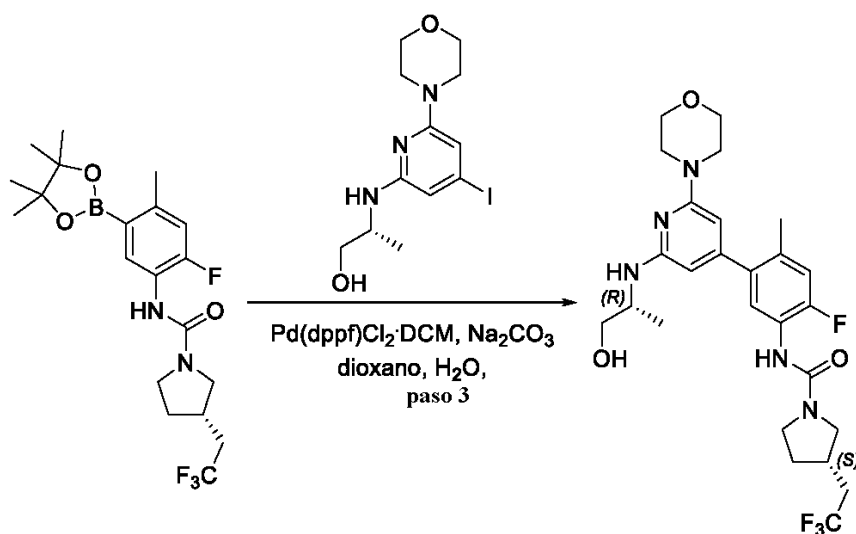
[00542] Una mezcla de 5-bromo-2-fluoro-4-metilanilina (50 g, 245.048 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (75 g, 294.057 mmol), KOAc (72 g, 735.143 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (10 g, 12.252 mmol) en 1,4-dioxano (600 mL) se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en PE (0~30%) para proporcionar 2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (57 g, 93%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₁₃H₁₉BFNO₂ [M + H]⁺, 252.15, encontrado 252.10.

[00543] Preparación 76B: (3S)-N-[2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



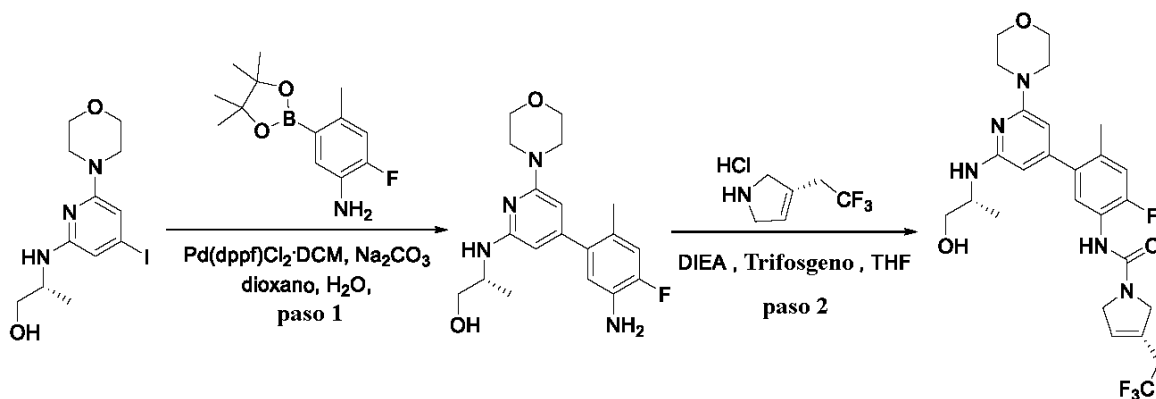
[00544] Una mezcla de 2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (2.00 g, 7.965 mmol, 1.00 equiv.), DIEA (5.15 g, 0.040 mmol, 5 equiv.) y trifósgeno (0.95 g, 0.003 mmol, 0.4 equiv.) en THF (19 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se adicionó clorhidrato de (3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina (1.51 g, 0.008 mmol, 1.00 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 3 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (4/3/1) para proporcionar (3S)-N-[2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (3.2 g, 75%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{20}H_{27}BF_4N_2O_3$ $[M + H]^+$, 431.21, encontrado 431.25. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.38 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 12.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 9.9, 7.5$ Hz, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.46 (td, $J = 9.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.13 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.66-2.51 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35-2.17 (m, 3H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.33 (s, 12H).

[00545] Ejemplo 76: (3S)-N-[2-fluoro-5-(2-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

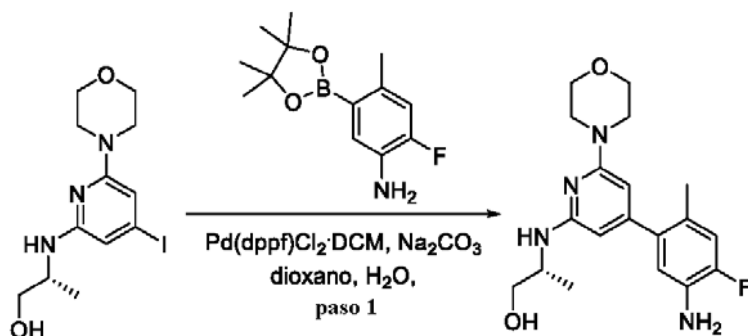


[00546] A una solución agitada de (2*R*)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (130 mg, 0.358 mmol) y (3*S*)-*N*-[2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (154 mg, 0.358 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H₂O (0.4 mL) se adicionaron Na₂CO₃ (113 mg, 1.074 mmol) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (29 mg, 0.036 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (3*S*)-*N*-[2-fluoro-5-(2-[[*(2R)*-1-hidroxipropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (105 mg, 54%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₂₆H₃₃F₄N₅O₃ [M + H]⁺, 540.25, encontrado 540.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.77-5.71 (m, 2H), 4.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 5.7, 3.9 Hz, 5H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 5H), 3.03 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.51-2.35 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.39 (3F), -125.64 (1F).

[00547] Ejemplo 77: *N*-[2-fluoro-5-(2-[[*(2R)*-1-hidroxipropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida

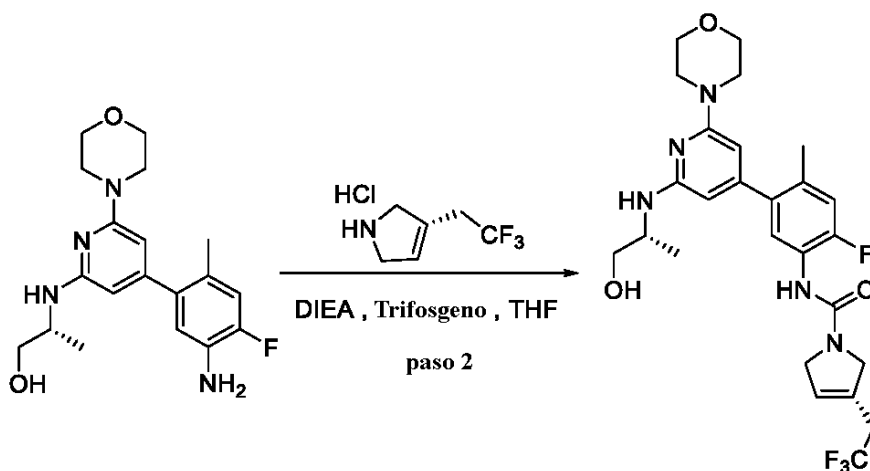


[00548] Preparación 77A: (2*R*)-2-[[4-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol



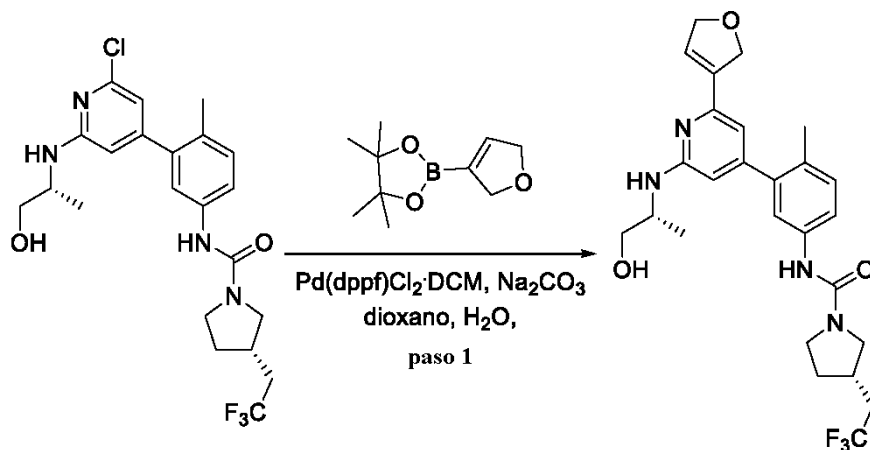
[00549] A una solución agitada de (2R)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (200 mg, 0.551 mmol) y 2-fluoro-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (138 mg, 0.551 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H₂O (0.4 mL) se agregaron Na₂CO₃ (175 mg, 1.652 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (45 mg, 0.055 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH(6/3/1) para proporcionar (2R)-2-[[4-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (140 mg, 38%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₁₉H₂₅FN₄O₂ [M + H]⁺, 361.20, encontrado 361.15. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.88 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.88-3.73 (m, 5H), 3.68-3.53 (m, 3H), 3.49 (s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, cloroformo-*d*) δ -136.65.

[00550] Ejemplo 77: N-[2-fluoro-5-(2-[[4-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida



[00551] Una mezcla de (2*R*)-2-[[4-(5-amino-4-fluoro-2-metilfenil)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propan-1-ol (60 mg, 0.166 mmol), DIEA (0.14 mL, 1.084 mmol) y trifósgeno (20 mg, 0.067 mmol) en THF (6 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A la mezcla anterior se adicionó clorhidrato de 3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidro-1*H*-pirrol (31 mg, 0.166 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h adicionales a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con (PE/EtOAc/EtOH = 8/3/1) para proporcionar la mezcla. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH₃CN en agua (0,1% NH₄HCO₃), 10% a 50% de gradiente en 20 min; detector, UV 254 nm para proporcionar *N*-[2-fluoro-5-(2-[(2*R*)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)-2,5-dihidropirrol-1-carboxamida (5 mg, 6%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₂₆H₃₁F₄N₅O₃ [M + H]⁺, 538.24, encontrado 538.05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.77-5.72 (m, 2H), 4.64 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.67 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.37 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.28 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -66.30 (3F), -125.50 (1F).

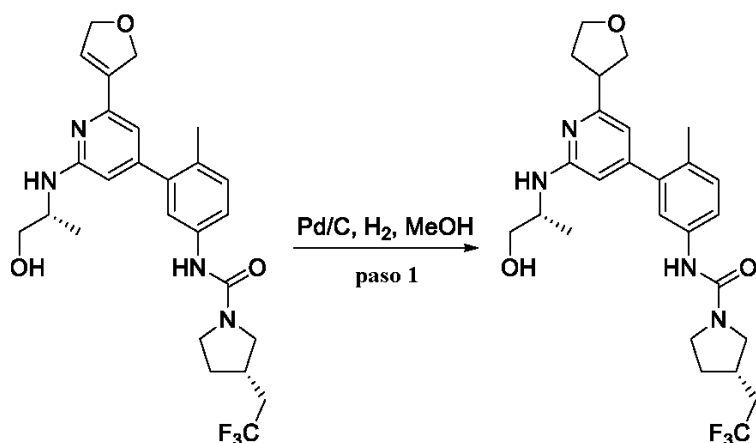
[00552] Ejemplo 78: (3*S*)-*N*-[3-[2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-6-[(2*R*)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00553] A una mezcla agitada de (3*S*)-*N*-[3-(2-cloro-6-[(2*R*)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (500 mg, 1.062 mmol) y 2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (416 mg, 2.124 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) y H₂O (0.6 mL) se adicionaron Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (87 mg, 0.106 mmol) y Na₂CO₃ (338 mg, 3.185 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con (PE/EtOAc/EtOH = 12/3/1). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones:

Columna: Esférica C18, 20-40 μm , 120 g; Fase móvil A: agua (5 mM NH_4HCO_3); Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 50 mL/min; Gradiente: 35%-55% gradiente B en 30 min; Detector: 220 nm. Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron a 46% B y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (3S)-N-[3-[2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-6-[[[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (320 mg, 60%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 505.23 encontrado 505.25. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (s, 1H), 7.54-7.33 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.67-6.56 (m, 2H), 6.32 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.91 (td, $J = 5.0, 2.1$ Hz, 2H), 4.75 (td, $J = 5.1, 2.1$ Hz, 3H), 4.05-3.86 (m, 1H), 3.75-3.61 (m, 1H), 3.52 (dt, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.49-2.31 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.68 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.363 (3F).

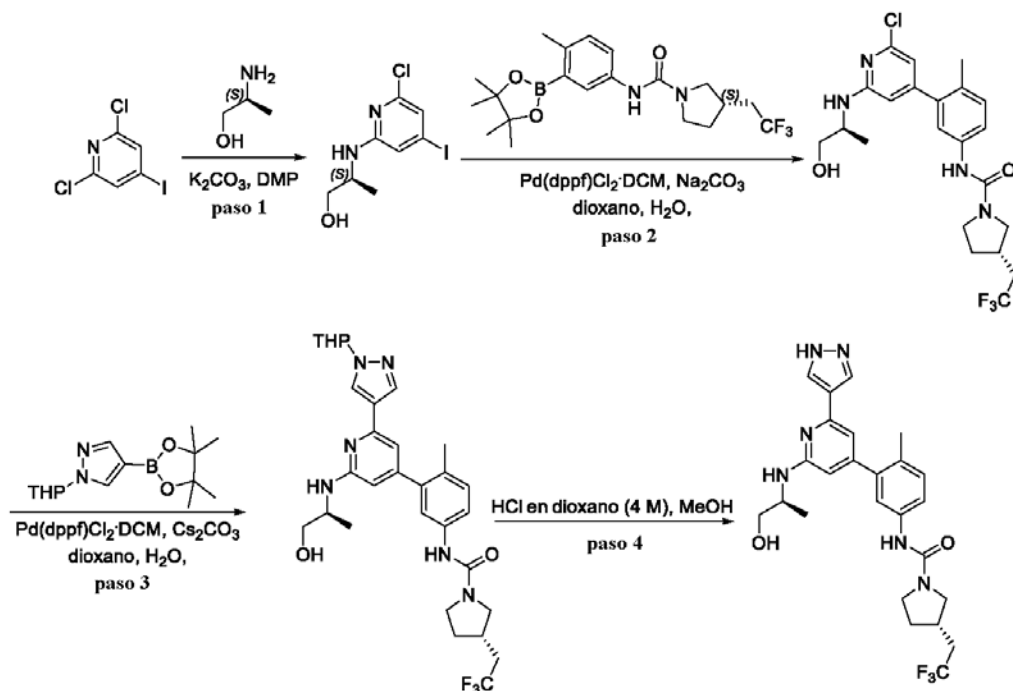
[00554] Ejemplo 79: (3S)-N-[3-(2-[[[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(oxolan-3-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



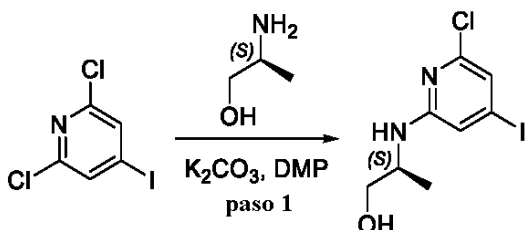
[00555] A una mezcla agitada de (3S)-N-[3-[2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-6-[[[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (100 mg, 0.198 mmol) en MeOH (5 mL) se adicionó Pd/C (21 mg, 0.198 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con MeOH (3 x 20 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Esférica C18, 20-40 μm , 120 g; Fase móvil A: Agua (más 5 mmol/mL NH_4HCO_3); Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35%-55% gradiente B en 25 min; Detector: 220 nm. Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron a 48% B y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (3S)-N-[3-(2-[[[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(oxolan-3-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (79 mg, 79%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 507.25 encontrado 507.30. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.30-6.17 (m, 2H),

4.73 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.99-3.61 (m, 5H), 3.60-3.43 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 3H), 3.03 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.44 (t, $J = 10.1$ Hz, 3H), 2.25-2.00 (m, 6H), 1.66 (p, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.360 (3F).

[00556] Ejemplo 80: (3S)-N-[3-(2-[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



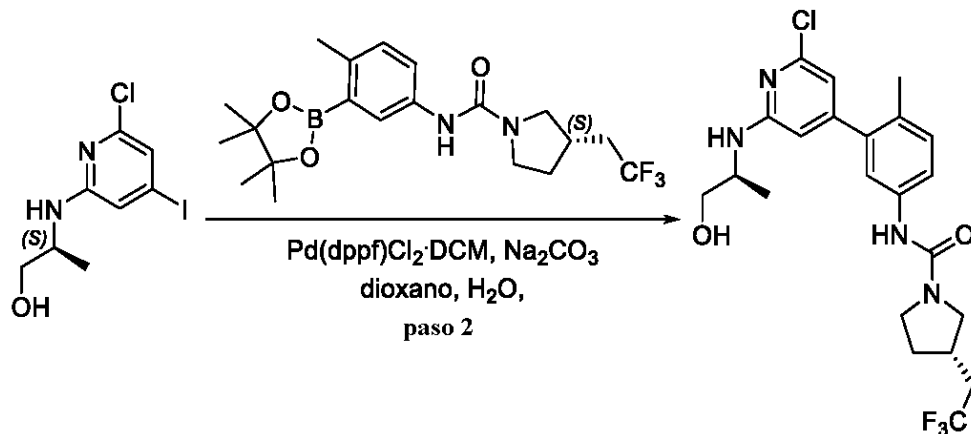
[00557] Preparación 80A: (2S)-2-[(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)amino]propan-1-ol



[00558] A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-yodopiridina (5.00 g, 18.256 mmol) y K_2CO_3 (5.05 g, 36.540 mmol) en NMP (100 mL) se adicionó (2S)-2-aminopropan-1-ol (1.37 g, 18.256 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 150 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (1200 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 500 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2/1) para proporcionar (2S)-2-[(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)amino]propan-1-ol (1.3 g, 23%) como un aceite amarillo. MS ESI calculado para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClIN}_2\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 312.95, encontrado

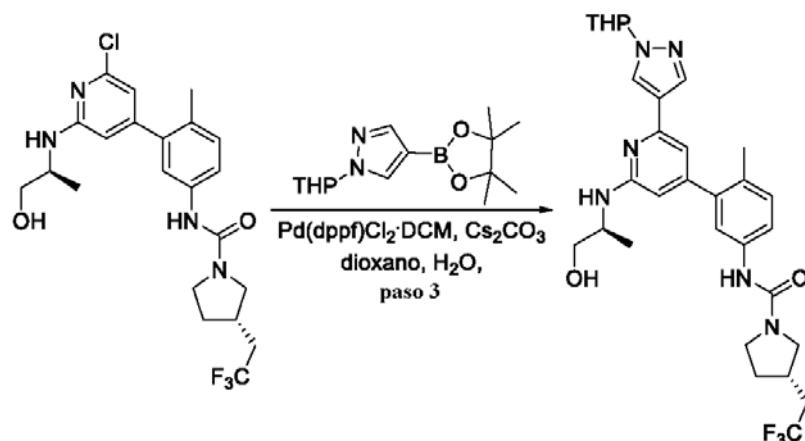
313.05. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7.05 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 1H), 1.26 (d, J = 10.8 Hz, 3H).

[00559] Preparación 80B: (3S)-N-[3-(2-cloro-6-[[[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



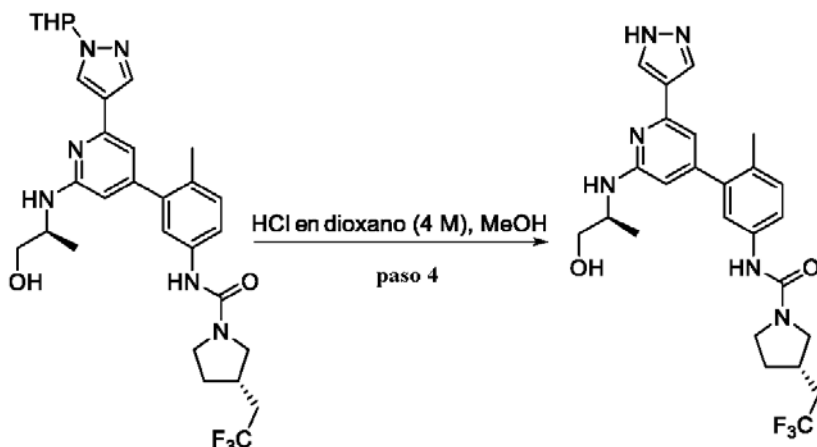
[00560] Una mezcla de (2S)-2-[(6-cloro-4-yodopiridin-2-il)amino]propan-1-ol (300 mg, 0.960 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (395 mg, 0.960 mmol), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (78 mg, 0.096 mmol) y Na_2CO_3 (305 mg, 2.880 mmol) en dioxano (3 mL) y H_2O (0.75 mL) se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con (PE/EtOAc/EtOH = 8/3/1) para proporcionar (3S)-N-[3-(2-cloro-6-[[[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (410 mg, 85%) como un sólido marrón. MS ESI calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 471.17, encontrado 471.20. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7.31-7.30 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.27-6.23 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.13-3.81 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.67-3.58 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 5H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 3H).

[00561] Preparación 80C: (3S)-N-[3-(2-cloro-6-[[[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



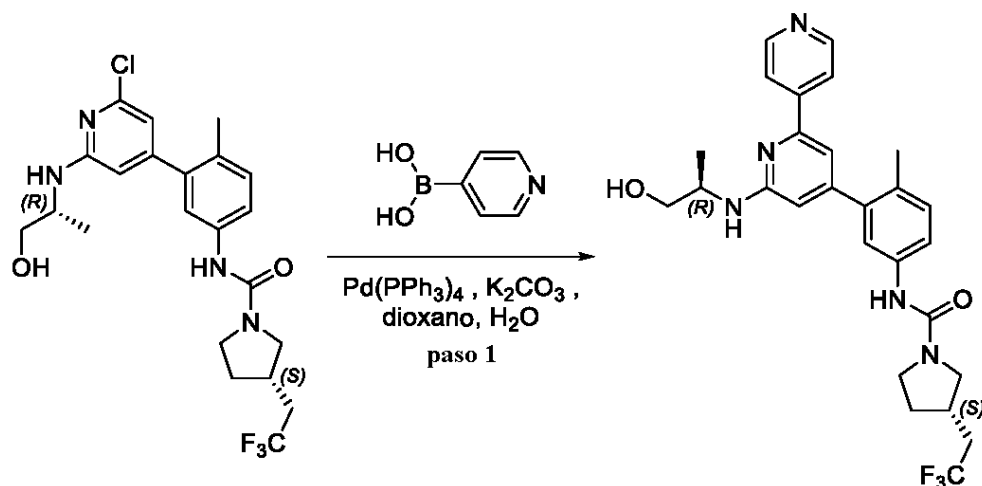
[00562] Una mezcla de (3S)-N-[3-(2-cloro-6-[[[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (300 mg, 0.637 mmol), 1-(oxan-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (354 mg, 1.274 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (52 mg, 0.064 mmol) y Cs₂CO₃ (622 mg, 1.911 mmol) en dioxano (3 mL) y H₂O (0.3 mL) se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con (PE/EtOAc/EtOH= 8/3/1) para proporcionar (3S)-N-[3-(2- [[[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-[1-(oxan-2-il)pirazol-4-il]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (330 mg, 79%) como un sólido marrón claro. MS ESI calculado para C₃₀H₃₇F₃N₆O₃ [M + H]⁺, 587.29, encontrado 587.30. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.28-6.26 (m, 2H), 5.43-5.39 (m, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.85-3.84 (m, 1H), 3.81-3.62 (m, 5H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 3H), 2.10-2.07 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 6H), 1.31-1.26 (m, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, cloroformo-*d*) δ -64.58-65.56 (3F).

[00563] Ejemplo 80: (3S)-N-[3-(2-[[[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-(1H-pirazol-4-il)]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



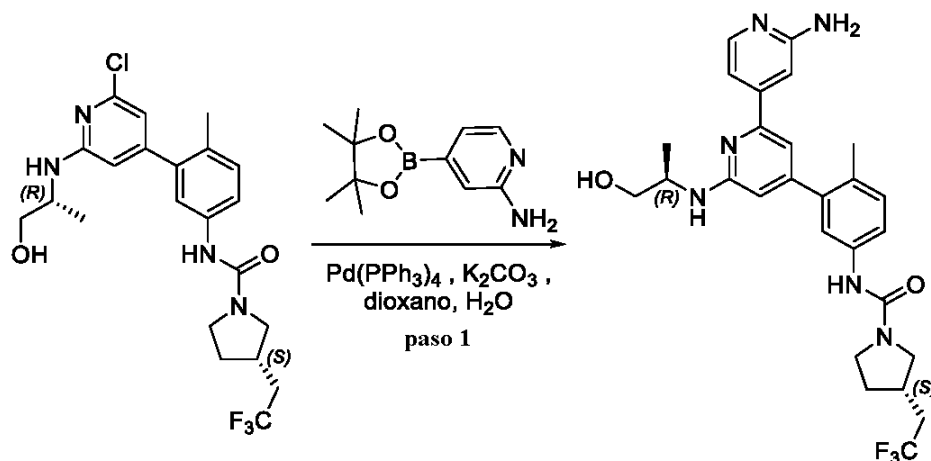
[00564] A una mezcla agitada de (3*S*)-*N*-[3-(2-[[2*S*]-1-hidroxipropan-2-il]amino]-6-[1-(oxan-2-il)pirazol-4-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (330 mg, 0.563 mmol) en MeOH (3 mL) y THF (4 mL) se adicionó HCl (gas) en 1,4-dioxano (1 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de sat. NaHCO₃ (ac.) (10 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 40 B a 65 B en 20 min. Esto dio como resultado (3*S*)-*N*-[3-(2-[[2*S*]-1-hidroxipropan-2-il]amino)-6-(1*H*-pirazol-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (168 mg, 59%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₅H₂₉F₃N₆O₂ [M + H]⁺, 503.23; encontrado 503.30. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.91 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.15-7.13 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.23-6.21 (m, 2H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 3H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 1H), 1.20 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36 (3F).

[00565] Ejemplo 81: (3*S*)-*N*-[3-(6-[[2*R*]-1-hidroxipropan-2-il]amino)-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



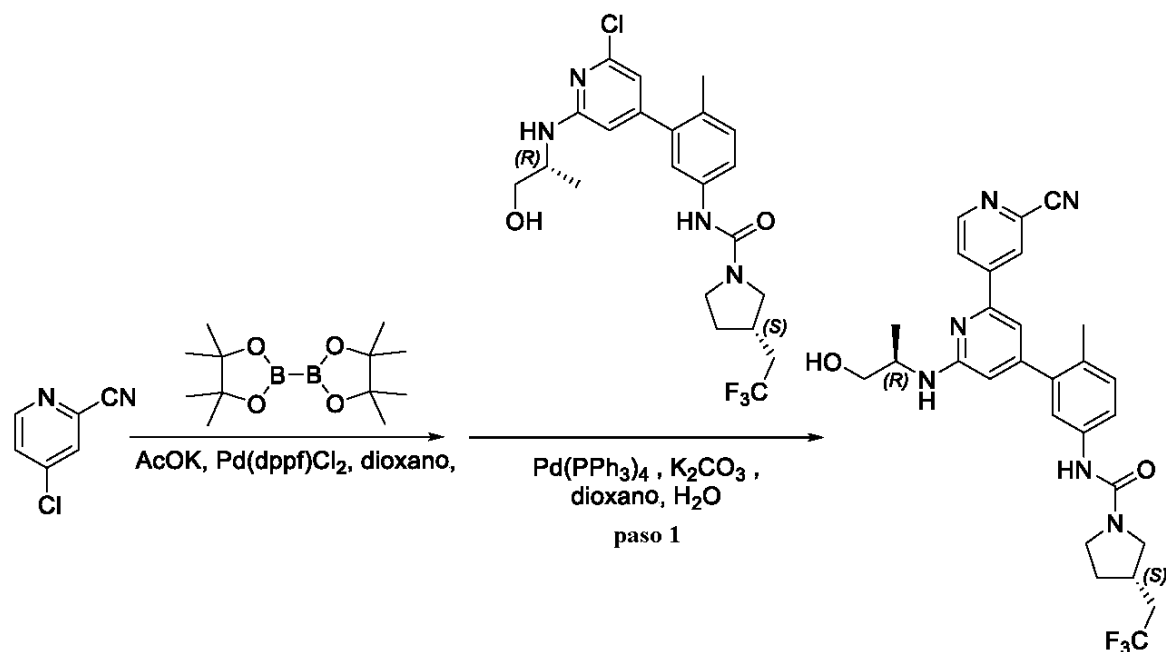
[00566] A una mezcla agitada de (3S)-N-[3-(2-cloro-6-[[2(R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (150 mg, 0.319 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (58 mg, 0.478 mmol) y K_2CO_3 (88 mg, 0.637 mmol) en dioxano (2 mL) y H_2O (0.5 mL) se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 0.032 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con (EA/PE/EtOH = 12/3/1). Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, se eluyó con CH_3CN en agua (con 10 mmol/mL NH_4HCO_3). Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar (3S)-N-[3-(6-[[2(R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (141 mg, 86%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{30}F_3N_5O_2$ $[M + H]^+$, 514.24, encontrado 514.20; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.67-8.61 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 6.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.16 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10.2, 6.9 Hz, 1H), 3.63-3.48 (m, 2H), 3.40 (dt, J = 10.4, 6.0 Hz, 1H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.03 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.48-2.36 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (h, J = 6.3 Hz, 1H), 1.66 (p, J = 9.8 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, $DMSO-d_6$) δ -63.37 (3F).

[00567] Ejemplo 82: (3S)-N-[3-(2'-amino-6-[[2(R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



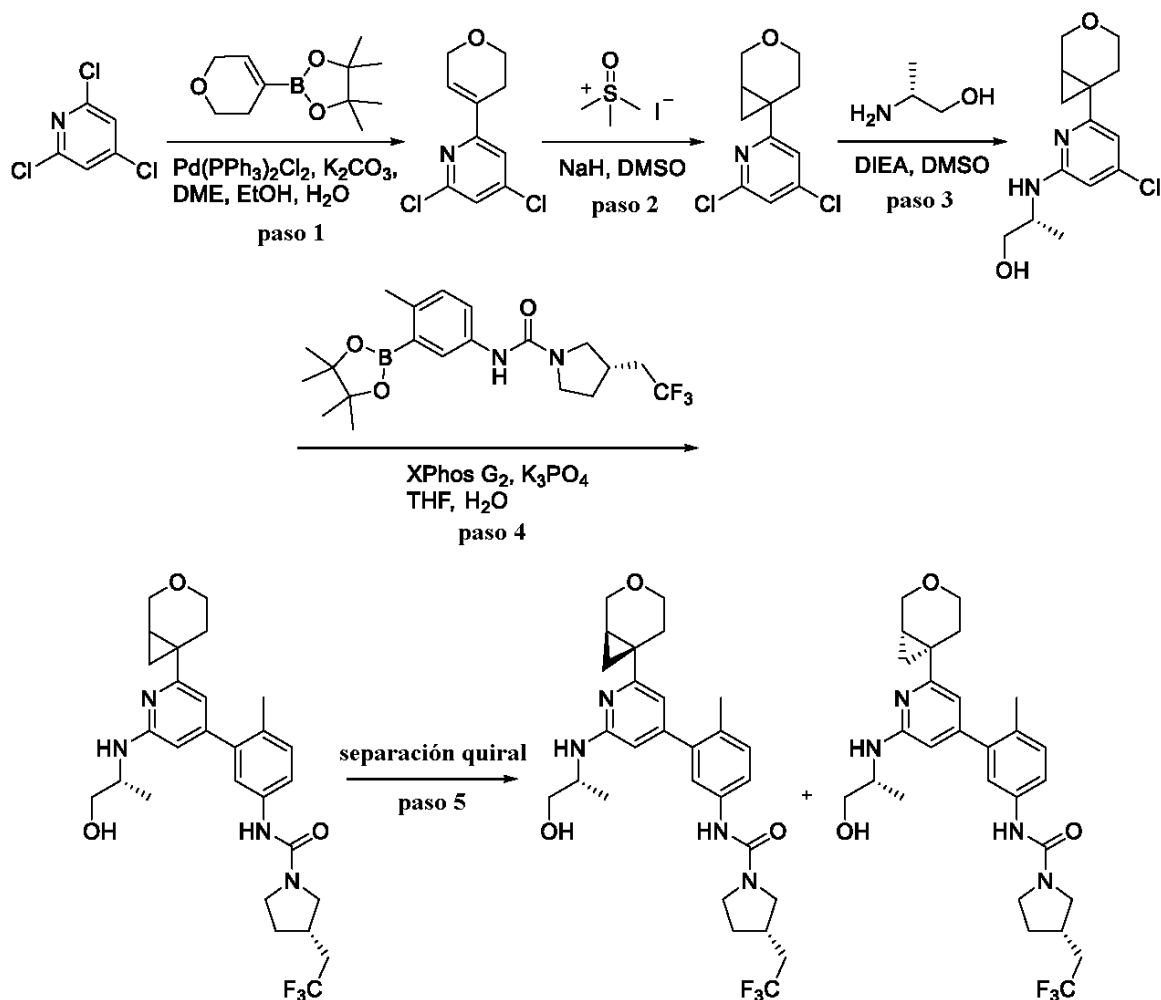
[00568] A una mezcla agitada de (3S)-N-[3-(2-cloro-6-[[2(R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (150 mg, 0.319 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina (84 mg, 0.382 mmol) y K_2CO_3 (88 mg, 0.637 mmol) en dioxano (2 ml) y H_2O (0.5 ml) se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (37 mg, 0.032 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se diluyó con agua (40 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con (EA/PE/EtOH = 12/3/1). Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, se eluyó con CH_3CN en agua (con 10 mmol/mL NH_4HCO_3). Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar (3S)-N-[3-(2'-amino-6-[[2(R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (101 mg, 58%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{31}F_3N_6O_2$ $[M + H]^+$, 529.25, encontrado 529.30; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.17 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.19-7.07 (m, 3H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.51-6.44 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.14 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 10.2, 6.9 Hz, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.40 (dt, J = 10.4, 5.9 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.66 (p, J = 10.1 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[00569] Ejemplo 83: (3S)-N-[3-(2'-ciano-6-[[2(R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-[2,4'-bipiridin]-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

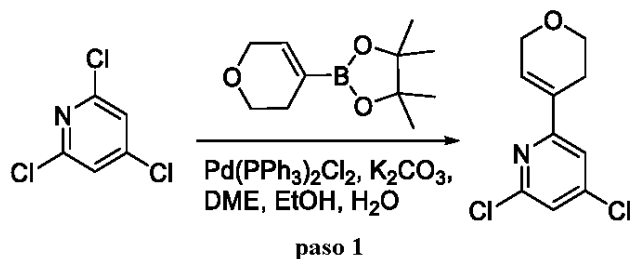


[00570] A una solución de 4-cloropiridin-2-carbonitrilo (0.50 g, 3.61 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1.83 g, 7.21 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se adicionaron AcOK (1.06 g, 10.83 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0.53 g, 0.72 mmol). Después de agitar durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. A la solución anterior se adicionaron (3S)-N-[3-(2-cloro-6-[[[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (0.30 g, 0.65 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carbonitrilo (0.30 g, 1.30 mmol), H₂O (0.4 mL), Pd(PPh₃)₄ (0.07 mg, 0.06 mmol) y K₂CO₃ (0.18 g, 1.30 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 2 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa, se eluyó con (PE/EtOAc/EtOH = 12/3/1). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Esférica C18, 20-40 µm, 120 g; Fase móvil A: Agua (más 5 mmol/mL NH₄HCO₃); Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 80 mL/min; Gradiente: 38%-60% gradiente B en 25 min; Detector: 220 nm. Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron a 54% B para proporcionar (3S)-N-[3-(2-ciano-6-[[[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-[2,4-bipiridin]-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (0.12 g, 33%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₂₈H₂₉F₃N₆O₂ [M + H]⁺, 539.23, encontrado 539.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.18 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.2, 6.9 Hz, 1H), 3.63-3.48 (m, 2H), 3.39 (dt, *J* = 10.4, 6.1 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 3.03 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.51-2.34 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.66 (p, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.367 (3F).

[00571] Ejemplos 84 y 85: (3*S*)-*N*-[3-(2-[(2*R*)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-[(1*R*,6*S*)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-6-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida, (3*S*)-*N*-[3-(2-[(2*R*)-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-[(1*S*,6*R*)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-6-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



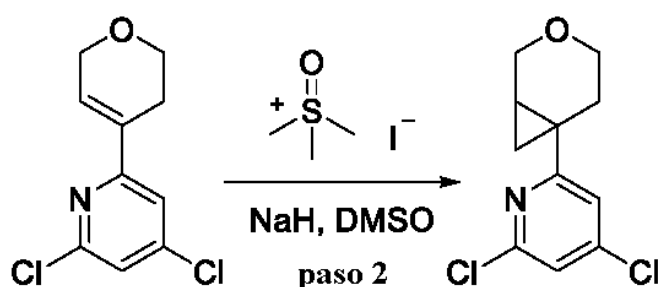
[00572] Preparación 84A: 2,4-dicloro-6-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)piridina



[00573] A una solución agitada de 2,4,6-tricloropiridina (5.00 g, 27.41 mmol), 2-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5.76 g, 27.41 mmol) y K_2CO_3 (7.58 g, 54.82 mmol) en DME/EtOH/ H_2O = 2/1/2 (50 mL) se adicionó $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.96 g, 1.37 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a

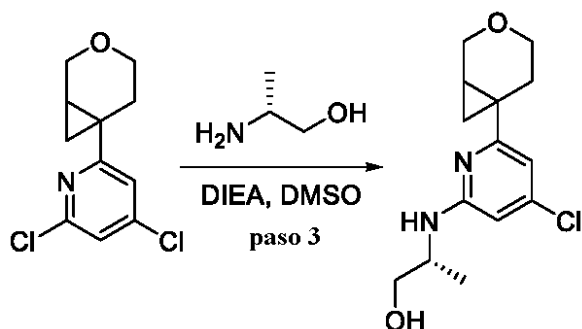
80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2/1) para proporcionar 2,4-dicloro-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridina (2.77 g, 44%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₁₀H₉Cl₂NO [M + H]⁺, 230.01, encontrado 229.90. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.26-7.25 (m, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 6.86-6.82 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 2H), 3.95-3.91 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H).

[00574] Preparación 84B: 2,4-dicloro-6-[3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-6-il]piridina



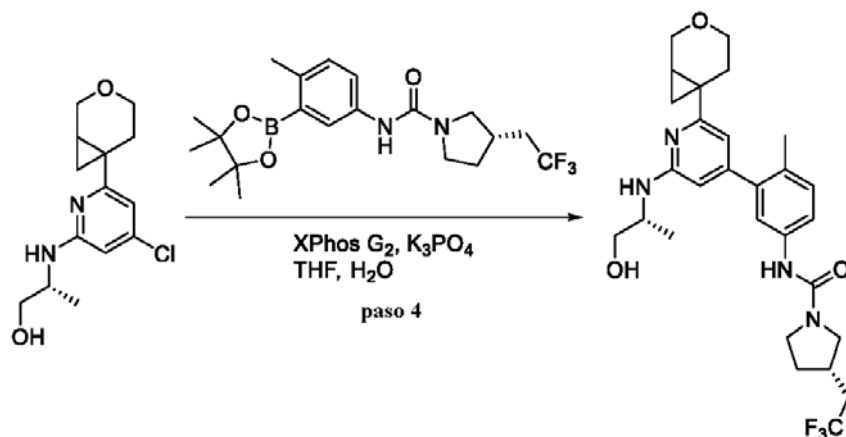
[00575] A una solución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (7.65 g, 34.77 mmol) en DMSO (20 mL) se adicionó NaH (1.40 g, 35.03 mmol, 60%) en porciones a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se adicionó 2,4-dicloro-6-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridina (2.00 g, 8.69 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h adicionales a 60 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (4/1) para proporcionar 2,4-dicloro-6-[3-oxabicyclo [4.1.0]heptan-6-il]piridina (1.7 g, 80%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₁₁H₁₁Cl₂NO [M + H]⁺. 244.02, encontrado 243.95. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.14-7.13 (m, 2H), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.36-1.32 (m, 1H), 1.15-1.11 (m, 1H).

[00576] Preparación 84C: (2R)-2-[(4-cloro-6-[3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-6-il]piridin-2-il)amino]propan-1-ol



[00577] A una solución agitada de 2,4-dicloro-6-[3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-6-il]piridina (1.40 g, 5.73 mmol) y (*R*)-(-)-2-amino-1-propanol (0.86 g, 11.47 mmol) en DMSO (15 mL) se adicionó DIEA (1.48 g, 11.47 mmol) gota a gota a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 130 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH₃CN en agua (TFA al 0.1%), 5% a 95% de gradiente en 40 min; detector, UV 254 nm; para proporcionar (*2R*)-2-[(4-cloro-6-[3-oxabicyclo [4.1.0]heptan-6-il]piridin-2-il]amino]propan-1-ol (0.21 g, 13%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₁₄H₁₉ClN₂O₂ [M + H]⁺. 283.11, encontrado 283.20. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.44-6.42 (m, 2H), 6.31 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.91-3.74 (m, 3H), 3.50-3.36 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.22-1.19 (m, 1H), 1.09-1.07 (m, 3H), 0.90-0.85 (m, 1H).

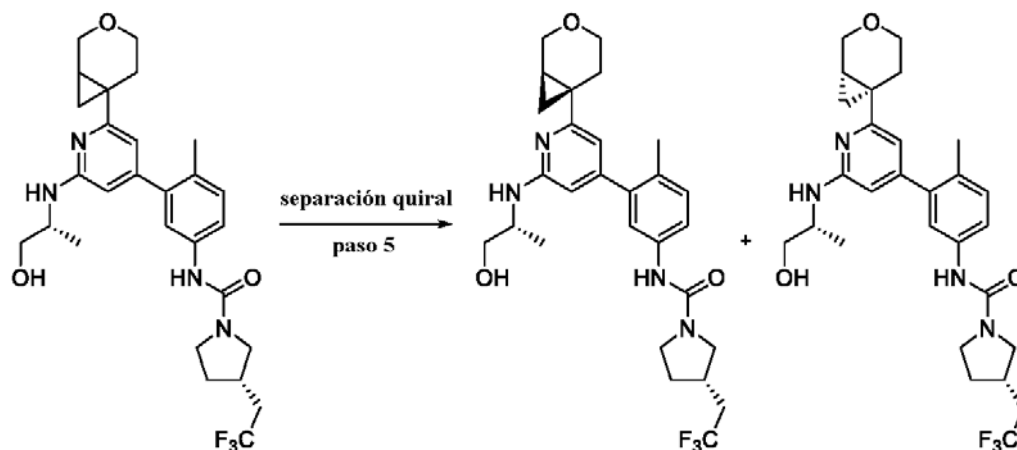
[00578] Preparación 84D: (*3S*)-*N*-[3-(2-[(*2R*)-1-hidroxipropan-2-il]amino)-6-[3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-6-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00579] A una solución agitada de (*2R*)-2-[(4-cloro-6-[3-oxabicyclo [4.1.0]heptan-6-il]piridin-2-il]amino]propan-1-ol (310 mg, 1.096 mmol), (*3S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (452 mg, 1.096 mmol) y K₃PO₄

(465 mg, 2.193 mmol) en THF/H₂O = 10/1 (4 mL) se adicionó XPhos Pd G2 (86 mg, 0.110 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con (PE/EA/EtOH = 8/3:1) para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*(2R)*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-[3-oxabicyclo [4.1.0]heptan-6-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (350 mg, 60%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₂₈H₃₅F₃N₄O₃ [M + H]⁺. 533.27, encontrado 533.15. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.19 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 3H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.24 (m, 3H), 2.17-2.10 (m, 4H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 3H), 1.28-1.27 (m, 1H), 1.15-1.12 (m, 3H), 0.93-0.88 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36 (3F).

[00580] Ejemplos 84 y 85: (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*(2R)*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-[(1*R*,6*S*)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-6-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida, (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*(2R)*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-[(1*S*,6*R*)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-6-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

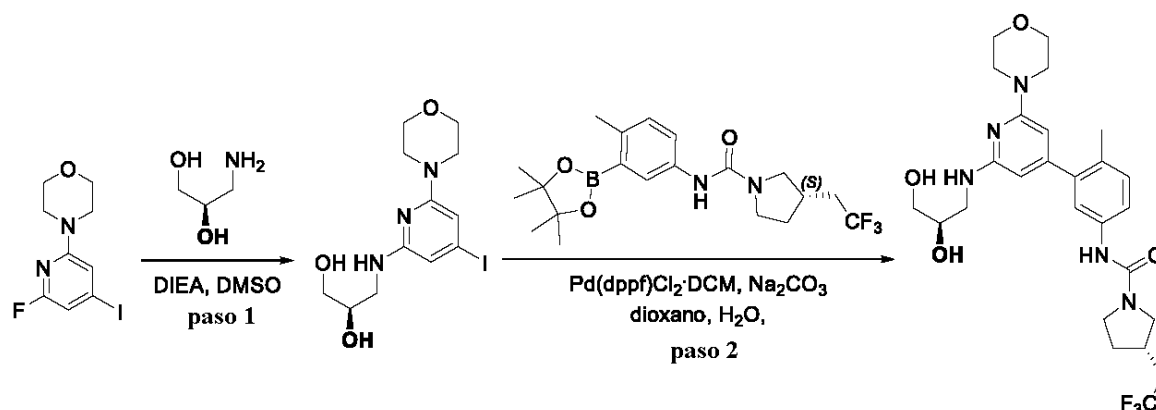


[00581] El producto crudo ((3*S*)-*N*-[3-(2-[[*(2R)*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-[3-oxabicyclo [4.1.0]heptan-6-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (350 mg, 0.657 mmol) se resolvió mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (Columna: Celulosa-SB de ARTE QUIRAL, 2*25cm,5um; Fase móvil A:Hex (0.5% 2M NH₃-MeOH)-HPLC, Fase móvil B:EtOH--HPLC; Velocidad de flujo:20 mL/min; Gradiente:20 B a 20 B en 19 min; 254/220 nm). El primer pico proporcionó (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*(2R)*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-[(1*R*,6*S*)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-6-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (139 mg, 40%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₈H₃₅F₃N₄O₃ [M

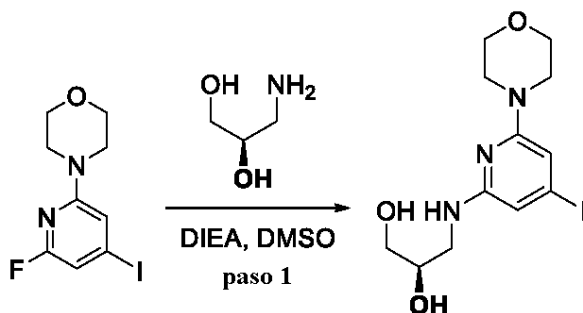
+ H]⁺. 533.27, encontrado 533.20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 6.17-6.14 (m, 2H), 4.69-4.65 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 3H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 4H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 3H), 1.26-1.22 (m, 1H), 1.13-1.10 (m, 3H), 0.90-0.88 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36 (3F).

[00582] El segundo pico proporcionó (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*(2R)*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-[(1*S*,6*R*)-3-oxabicyclo[4.1.0]heptan-6-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (150 mg, 43%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₈H₃₅F₃N₄O₃ [M + H]⁺. 533.27, encontrado 533.20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.17-6.15 (m, 2H), 4.70-4.66 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 3H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 3H), 2.15-2.07 (m, 4H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 3H), 1.26-1.22 (m, 1H), 1.13-1.11 (m, 3H), 0.90-0.87 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.35 (3F).

[00583] Ejemplo 86: (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*(2R)*]-2,3-dihidroxiopropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



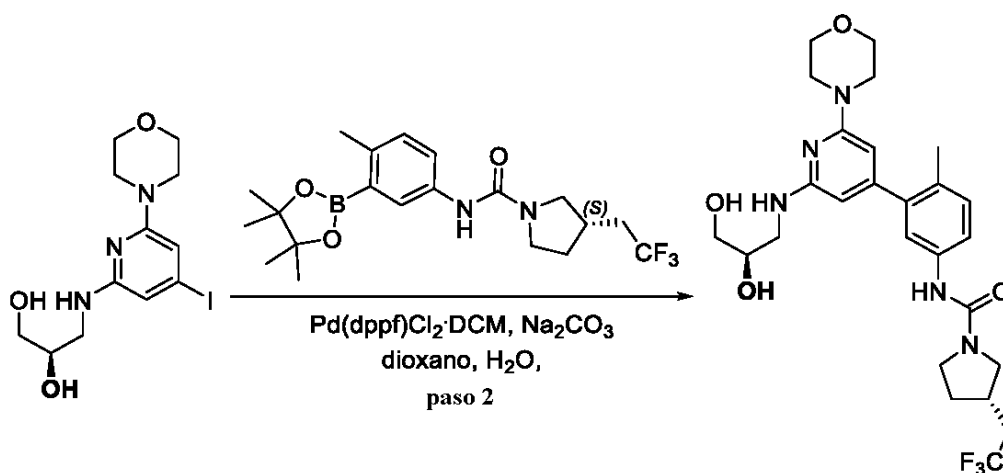
[00584] Preparación 86A: (2*R*)-3-[[4-yodo -6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propano-1,2-diol



[00585] A una solución agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (600 mg, 1.947 mmol) y (2*R*)-3-aminopropano-1,2-diol (266 mg, 2.921 mmol) en DMSO (6 mL) se adicionó DIEA

(1 mL, 7.874 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con (EA/PE/EtOH = 12/3/1) para proporcionar (2*R*)-3-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propano-1,2-diol (350 mg, 47%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₁₂H₁₈IN₃O₃ [M + H]⁺, 380.19, encontrado 380.00. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.258-6.21 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 4H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 4H).

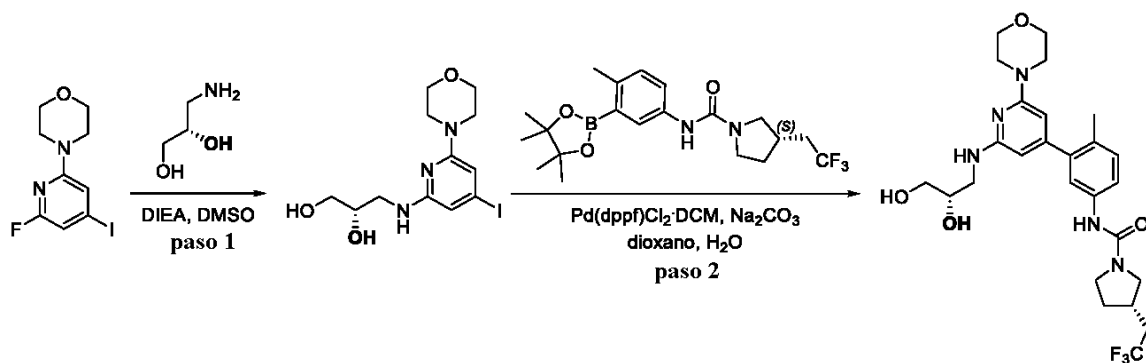
[00586] Ejemplo 86: (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*(2R)*]-2,3-dihidroxiopropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



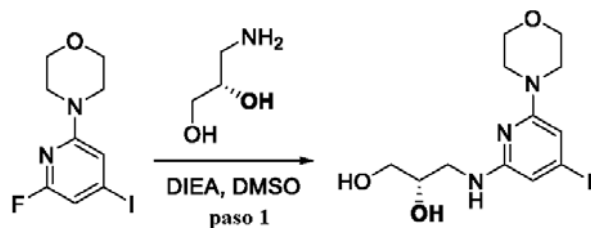
[00587] A una solución agitada de (2*R*)-3-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propano-1,2-diol (200 mg, 0.527 mmol) y (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (217 mg, 0.527 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H₂O (0.4 mL) se adicionaron Na₂CO₃ (167 mg, 1.582 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (43 mg, 0.053 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con (EtOAc/PE/EtOH = 12/3/1) para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-(2- [[*(2R)*]-2,3-dihidroxiopropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (186 mg, 66%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₆H₃₄F₃N₅O₄ [M + H]⁺, 537.26, encontrado 537.26. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.4

Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.81-5.74 (m, 2H), 4.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.71-3.58 (m, 6H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.44-3.25 (m, 8H), 3.19-3.08 (m, 1H), 3.02 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.51-2.34 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.73-1.58 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.24 (3F).

[00588] Ejemplo 87: (3S)-N-[3-(2-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

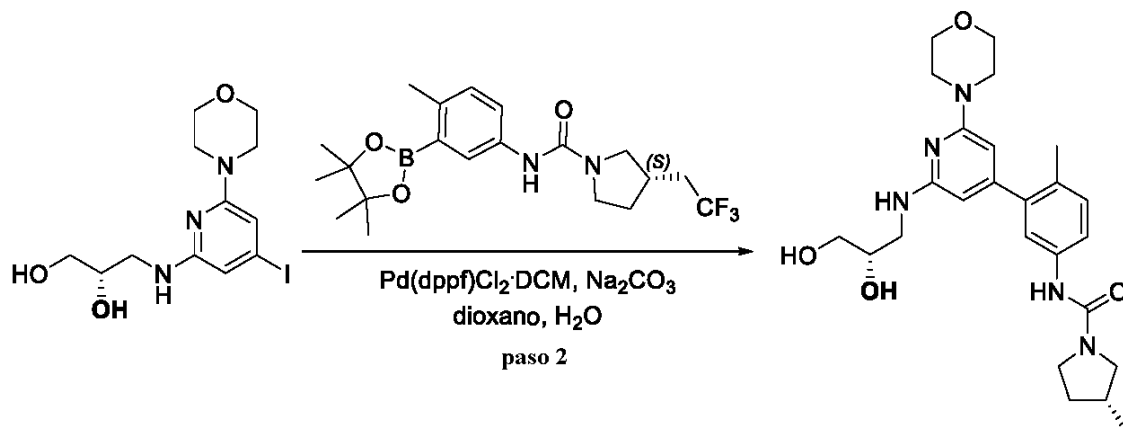


[00589] Preparación 87A: (2S)-3-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propano-1,2-diol



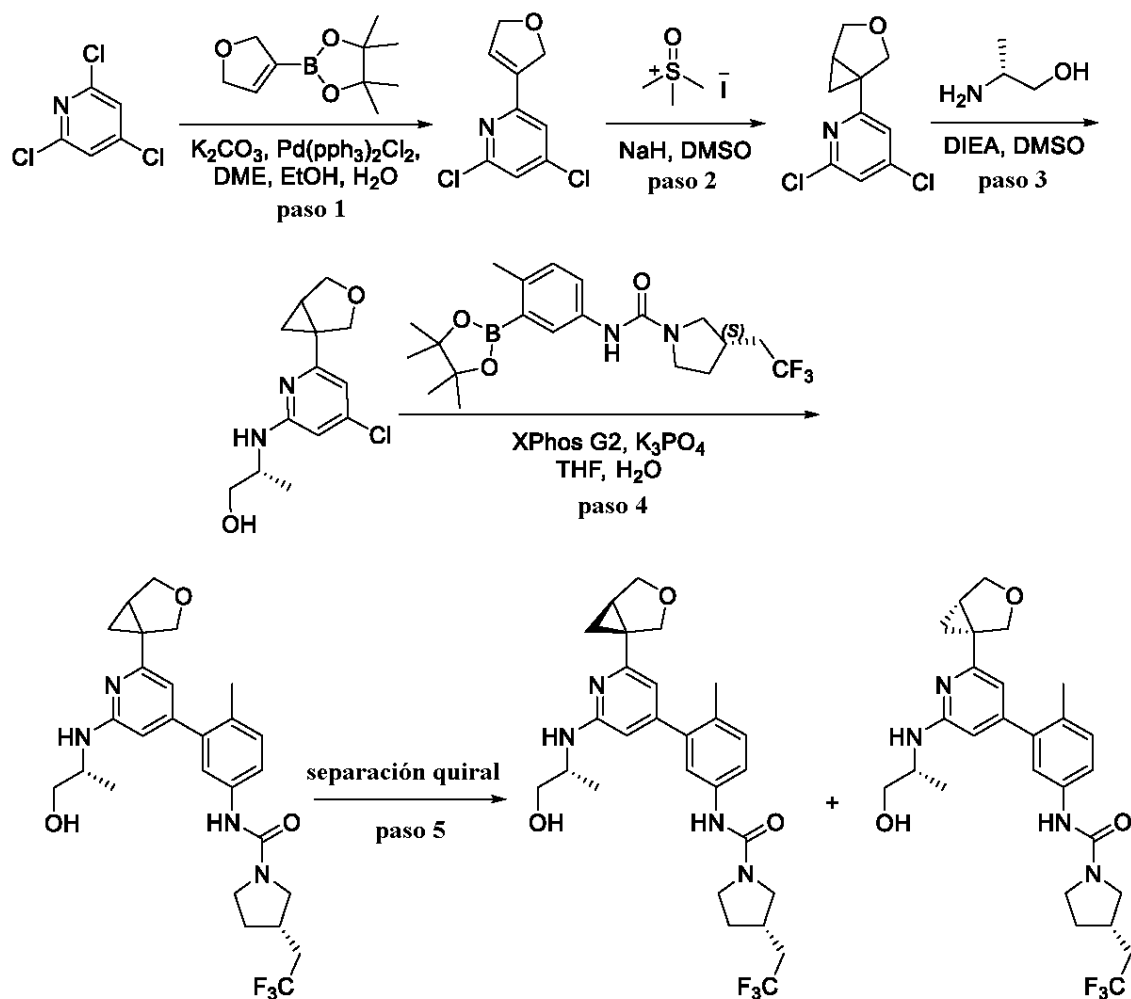
[00590] A una solución agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (600 mg, 1.947 mmol) y 3-aminopropano-1,2-diol (266 mg, 2.921 mmol) en DMSO (6 mL) se adicionó DIEA (1 mL, 5.841 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (2S)-3-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propano-1,2-diol (400 mg, 54%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 380.19, encontrado 380.05. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 6.30-6.23 (m, 2H), 4.72 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 4H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 4H).

[00591] Ejemplo 87: (3S)-N-[3-(2-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

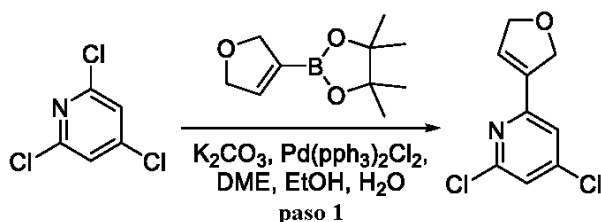


[00592] A una solución agitada de (2S)-3-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]propano-1,2-diol (200 mg, 0.527 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (217 mg, 0.527 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H₂O (0.4 mL) se adicionaron Na₂CO₃ (168 mg, 1.582 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (43 mg, 0.053 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con (PE/EtOAc/EtOH = 12/3/1) para proporcionar (3S)-N-[3-(2-[[[(2S)-2,3-dihidroxipropil]amino]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (178 mg, 63%) como un sólido rosa claro. MS ESI calculado para C₂₆H₃₄F₃N₅O₄ [M + H]⁺, 538.26, encontrado 538.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.81-5.74 (m, 2H), 4.79 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.70-3.59 (m, 6H), 3.52 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.43-3.33 (m, 7H), 3.18-3.07 (m, 1H), 3.01 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 2.44 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36 (3F).

[00593] Ejemplos 88 y 89: (3S)-N-[3-(2-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-6-[(1S,5R)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida, (3S)-N-[3-(2-[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-6-[(1R,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



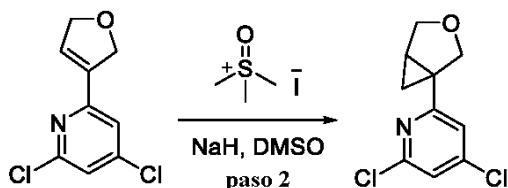
[00594] Preparación 88A: 2,4-dicloro-6-(2,5-dihidrofuran-3-il)piridina



[00595] A una solución agitada de 2,4,6-tricloropiridina (5.50 g, 30.15 mmol), 2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5.91 g, 30.15 mmol) y K_2CO_3 (8.38 g, 60.60 mmol) en DME/EtOH/ H_2O =2/1/2 (60 mL) se adicionó $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.06 g, 1.51 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2/1) para proporcionar 2,4-dicloro-6-(2,5-dihidrofuran-3-il)piridina (2.55 g, 39%) como un sólido

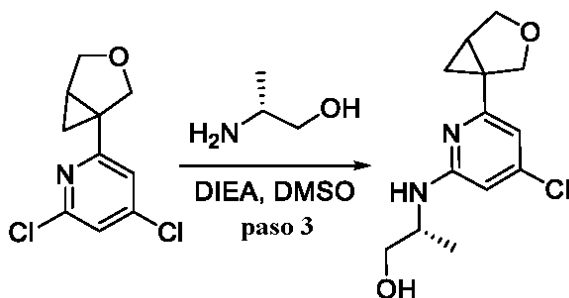
blancuzco. MS ESI calculado para $C_9H_7Cl_2NO$ $[M + H]^+$, 215.99, encontrado 215.95. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 7.26-7.23 (m, 2H), 6.74-6.71 (m, 1H), 5.07-5.03 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 2H).

[00596] Preparación 88B: 2,4-dicloro-6-[3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]piridina



[00597] A una solución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (10.39 g, 47.21 mmol) en DMSO (30 mL) se adicionó NaH (1.89 g, 47.25 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla anterior se adicionó 2,4-dicloro-6-(2,5-dihidrofuran-3-il)piridina (2.55 g, 11.80 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h adicionales a 60 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (4/1) para proporcionar 2,4-dicloro-6-[3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]piridina (2.28 g, 84%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{10}H_9Cl_2NO$ $[M + H]^+$, 230.01, encontrado 229.95. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 7.18-7.17 (m, 1H), 6.97-6.96 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.46-1.42 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 1H).

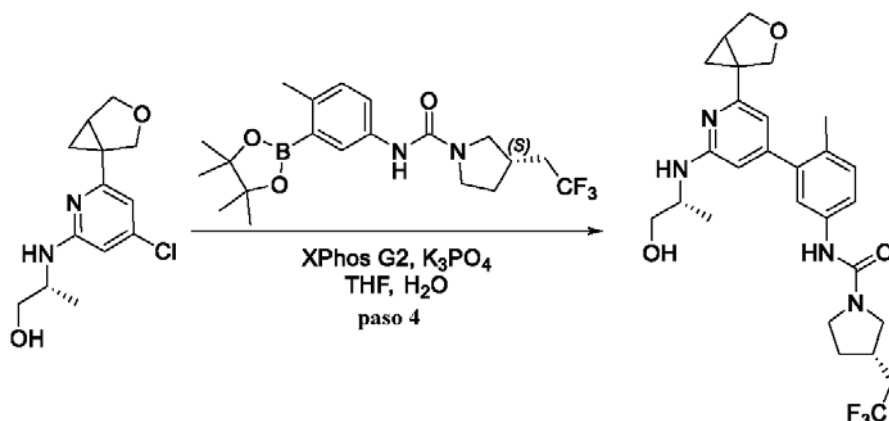
[00598] Preparación 88C: (2*R*)-2-[(4-cloro-6-[3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]piridin-2-il)amino]propan-1-ol



[00599] A una solución agitada de 2,4-dicloro-6-[3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]piridina (2.28 g, 9.91 mmol) y (*R*)-(-)-2-amino-1-propanol (1.49 g, 19.82 mmol) en DMSO (25 mL) se adicionó DIEA (2.56 g, 19.82 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 130 °C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH₃CN en agua (TFA al 0.1%), 5% a 95% de gradiente en 40 min; detector, UV 254 nm; para proporcionar (2*R*)-2-[(4-cloro-6-[3-oxabicyclo [3.1.0] hexan-1-il]piridin-2-il)amino]propan-1-ol (0.38 g, 14%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₁₃H₁₇ClN₂O₂ [M + H]⁺. 269.10, encontrado 269.00. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.38-6.36 (m, 1H), 6.31-6.30 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.04-3.84 (m, 3H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 4H), 1.11-1.07 (m, 1H).

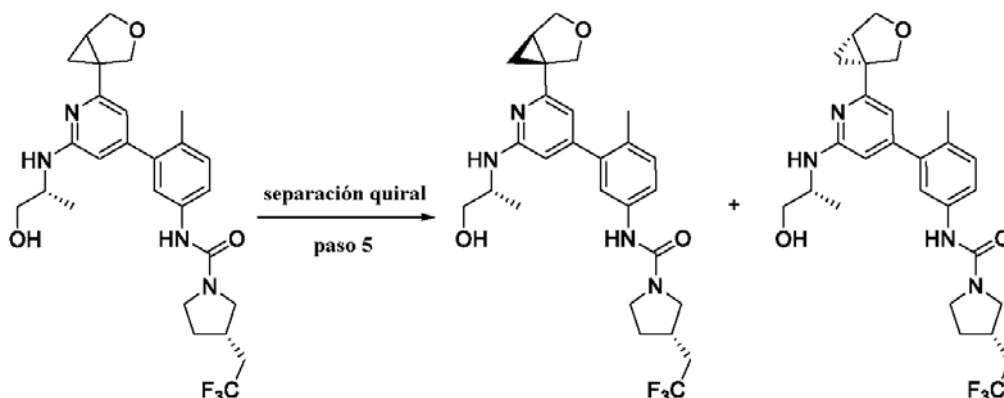
[00600] Preparación 88D: (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*(2R)*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino)-6-[3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00601] A una solución agitada de (2*R*)-2-[(4-cloro-6-[3-oxabicyclo [3.1.0] hexan-1-il]piridin-2-il)amino]propan-1-ol (380 mg, 1.414 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (583 mg, 1.414 mmol) y K₃PO₄ (600 mg, 2.828 mmol) en THF/H₂O = 10/1 (4 mL) se adicionó XPhos Pd G2 (111 mg, 0.141 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con (EA/PE/EtOH = 8/3/1) para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-(2- [[*(2R)*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino]-6-[3-oxabicyclo [3.1.0] hexan-1-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (420 mg, 57%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₂₇H₃₃F₃N₄O₃ [M + H]⁺. 519.25, encontrado 519.25. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.31-7.29 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.34-6.32 (m, 1H), 6.24-6.22 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.18-4.04 (m, 3H), 3.93-3.75 (m, 4H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.34-2.11 (m, 7H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.27-1.24 (m, 3H), 1.09-1.05 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, cloroformo-*d*) δ -64.94 (3F).

[00602] Ejemplos 88 y 89: (3*S*)-*N*-[3-(2-[[*(2R)*]-1-hidroxiopropan-2-il]amino)-6-[(1*S*,5*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0] hexan-1-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida,

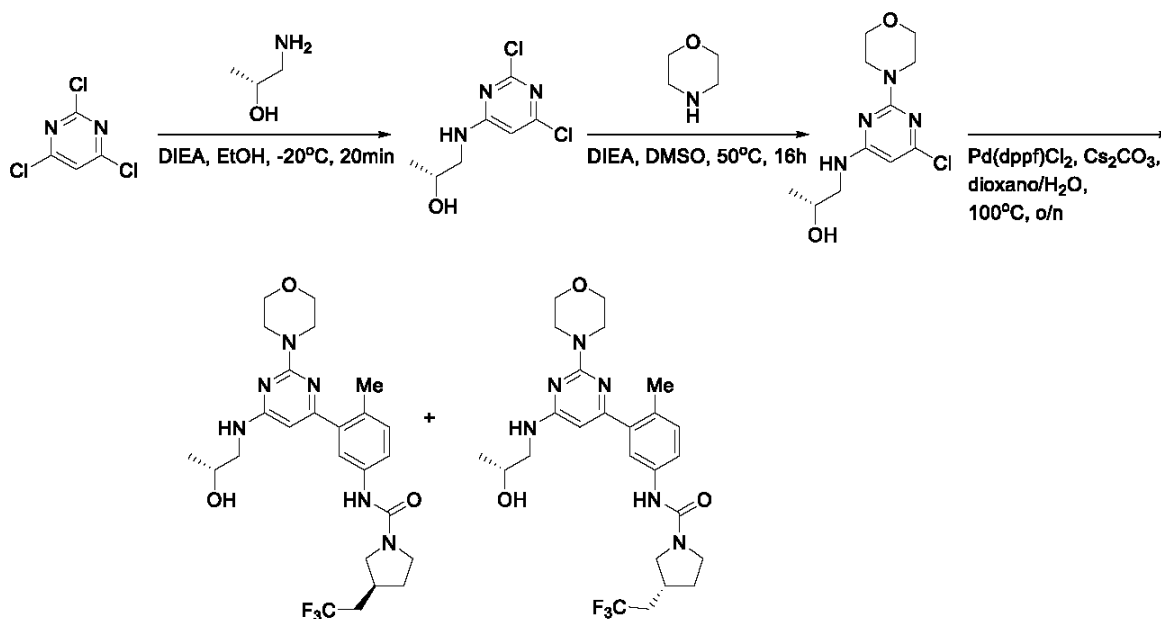
(3S)-N-[3-(2-[[[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-6-[(1R,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00603] El producto crudo ((3S)-N-[3-(2-[[[(2R)-1-hidroxipropan-2-il]amino]-6-[3-oxabicyclo[3.1.0] hexan-1-il]piridin-4-il)-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (420 mg, 0.810 mmol) se purificó mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (Columna: Celulosa-SB de ARTE QUIRAL, 30*250 mm, 5 µm; Fase móvil A:CO₂, Fase móvil B:IPA (0.5% 2 M NH₃-MeOH); Velocidad de flujo:80 mL/min; Gradiente:40% B; 220 nm). El primer pico proporcionó 169 mg (40%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₃F₃N₄O₃ [M + H]⁺. 519.25, encontrado 519.10. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.28 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.31-6.30 (m, 1H), 6.21-6.19 (m, 2H), 4.99-4.56 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 3H), 3.91-3.73 (m, 4H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.60-2.49 (m, 1H), 2.32-2.09 (m, 7H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.39-1.35 (m, 1H), 1.24-1.22 (m, 3H), 1.08-1.05 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, cloroformo-*d*) δ -64.95 (3F).

[00604] El segundo pico produjo 119 mg (28%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₃F₃N₄O₃ [M + H]⁺. 519.25, encontrado 519.10. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.31-7.30 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.25-6.19 (m, 2H), 4.63 (m, 2H), 4.11-4.04 (m, 3H), 3.94-3.75 (m, 4H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.32-2.14 (m, 7H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.28-1.24 (m, 3H), 1.09-1.06 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, cloroformo-*d*) δ -64.95 (3F).

[00605] Ejemplos 90 y 91: (S)-N-(3-(6-(((R)-2-hidroxipropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (R)-N-(3-(6-(((R)-2-hidroxipropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



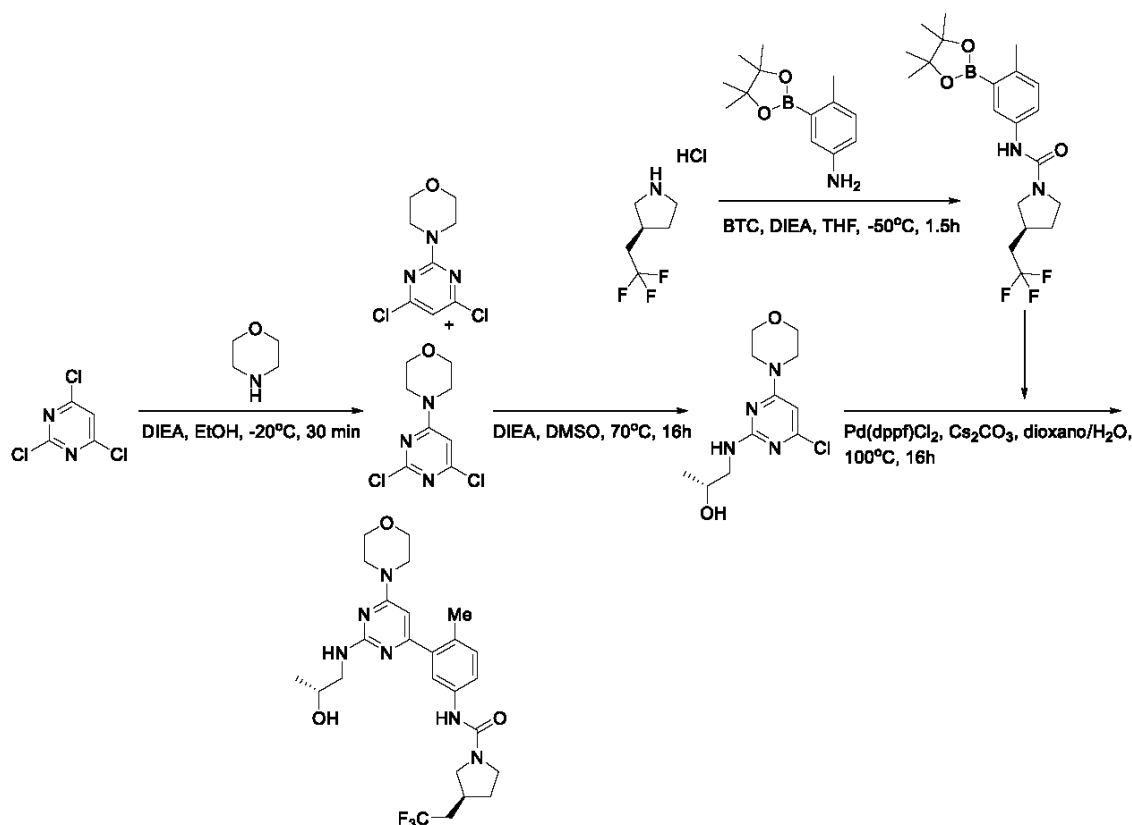
[00606] Paso 1: A una solución agitada de 2,4,6-tricloropirimidina (4.00 g, 21.85 mmol) en EtOH (70 mL) se adicionó (R)-1-aminopropan-2-ol (1.63 g, 21.85 mmol) y DIEA (2.82 g, 21.85 mmol) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 20 min. La mezcla resultante se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EA (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE:EA = 5:1) para proporcionar (R)-1-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)propan-2-ol (2.30 g, 48%) como un sólido blancuzco. MS Calcd.: 221, MS encontrado: 222 ([M+H]⁺).

[00607] Paso 2: A una solución agitada de (R)-1-((2,6-dicloropirimidin-4-il)amino)propan-2-ol (1.00 g, 4.52 mmol) en DMSO (5 mL) se agregaron morfolina (396 mg, 4.52 mmol) y DIEA (875 mg, 6.78 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE:EA = 1:2) para proporcionar (R)-1-((6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)propan-2-ol (1.07 g, 86%) como un sólido blanco. MS Calcd.: 272, MS encontrado: 273 ([M+H]⁺).

[00608] Paso 3: A una solución de (R)-1-((6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)propan-2-ol (600 mg, 2.20 mmol), N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (996 mg, 2.42 mmol) y Cs₂CO₃ (1.79 g, 2.49 mmol) en dioxano (40 mL) y agua (4 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (80 mg, 0.11 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante prep-SFC quiral (Columna: Chiralpak IG 5 µm * 20 * 250 mm; Fase móvil: CO₂: EtOH = 70 : 30 a 50 g/min; Temperatura: 40 °C; Longitud de onda: 214 nm, Contrapresión: 100 bar) to afford 183.8 mg

(16%), RT = 7.13 min, ee > 98%), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.13 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.71 (br s, 1H), 3.80-3.79 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 9H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 3H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.49-2.38 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H) and 196.7 mg, (17%), RT = 6.31 min, ee > 98%), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.13 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 9H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 3H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.49-2.38 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS Calcd.: 522, MS encontrado: 523 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[00609] Ejemplo 92: (S)-N-(3-(2-(((R)-2-hidroxiopropil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



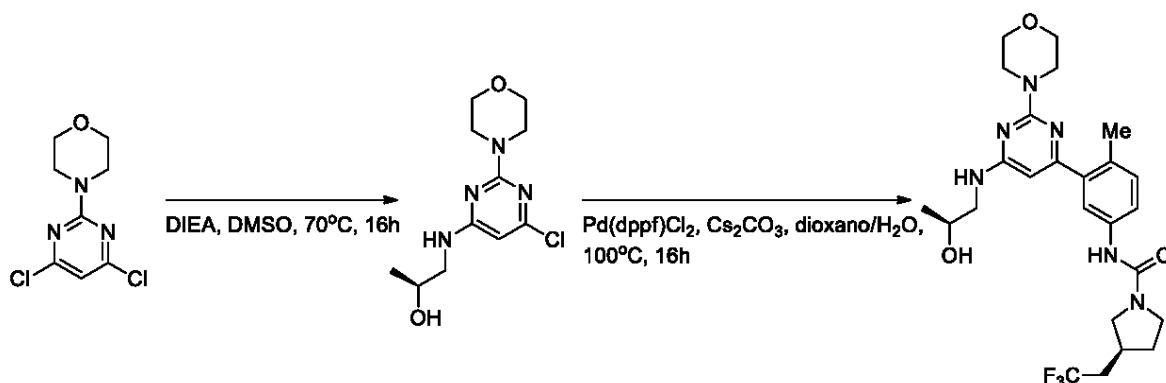
[00610] Paso 1: A una solución de 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (3.80 g, 16.31 mmol) y DIEA (10.5 g, 81.50 mmol) en THF (100 mL) se adicionó BTC (1.9 g, 6.40 mmol) a -50°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -50°C durante 30 min. Luego se agregó clorhidrato de (S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina (3.1 g, 16.40 mmol) a la mezcla que se agitó a -50°C durante otra 1h. El residuo se concentró y se purificó mediante FCC (PE:EA = 1:1) para proporcionar (S)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (3.85 g, 57%) como un sólido blanco. MS Calcd.: 412, MS encontrado: 413 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[00611] Paso 2: A una solución agitada de 2,4,6-tricloropirimidina (5.00 g, 27.47 mmol) en EtOH (70 mL) se adicionaron morfolina (2.39 g, 27.47 mmol) y DIEA (3.51 g, 27.47 mmol) a -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 0.5 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EA (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE:EA = 10:1) para proporcionar 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (1.13 g, 17%) y 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (3.58 g, 54%) como un sólido blancuzco. MS Calcd.: 233, MS encontrado: 234 ([M+H]⁺).

[00612] Paso 3: A una solución agitada de 4-(2,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (600 mg, 2.36 mmol) en DMSO (5 mL) se agregaron (R)-1-aminopropan-2-ol (250 mg, 3.33 mmol) y DIEA (496 mg, 3.84 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE:EA = 1:1) para proporcionar (R)-1-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-2-ol (400 mg, 57%) como un sólido blanco. MS Calcd.: 272, MS encontrado: 273 ([M+H]⁺).

[00613] Paso 4: A una solución de (R)-1-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-2-ol (33 mg, 0.12 mmol), (S)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (50 mg, 0.12 mmol) y Cs₂CO₃ (98 mg, 0.30 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0.012 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (S)-N-(3-(2-(((R)-2-hidroxipropil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (21 mg, 33%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.12 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 3.6, 4.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 3.76-3.50 (m, 12H), 3.29-3.14 (m, 2H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.46-2.33 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS Calcd.: 522, MS encontrado: 523 ([M+H]⁺).

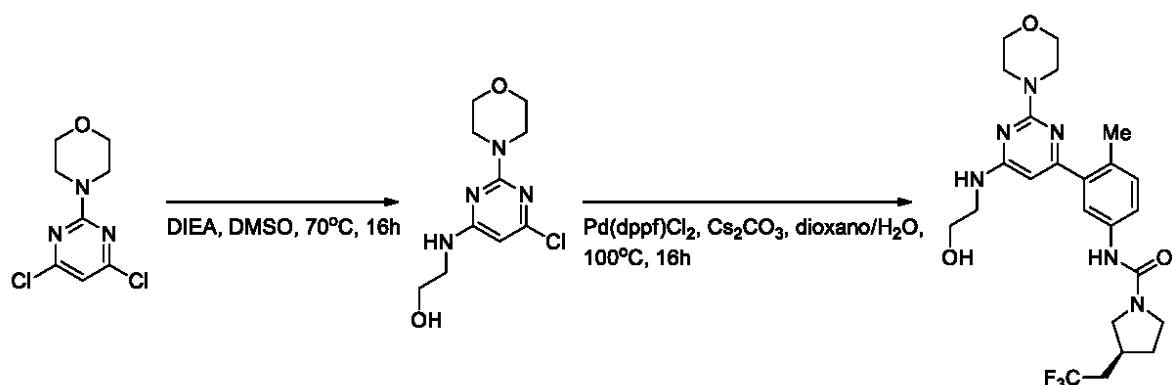
[00614] Ejemplo 93: (S)-N-(3-(6-(((S)-2-hidroxipropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00615] Paso 1: A una solución agitada de 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (300 mg, 1.28 mmol) en DMSO (5 mL) se adicionaron (S)-1-aminopropan-2-ol (96 mg, 1.28 mmol) y DIEA (248 mg, 1.92 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE:EA = 1:1) para proporcionar (S)-1-((6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)propan-2-ol (200 mg, 57%) como un sólido blanco. MS Calcd.: 272, MS encontrado: 273 ([M+H]⁺).

[00616] Paso 2: A una solución de (S)-1-((6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)propan-2-ol (33 mg, 0.12 mmol), (S)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (50 mg, 0.12 mmol) y Cs₂CO₃ (98 mg, 0.30 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (4 mg, 0.006 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (S)-N-(3-(6-(((S)-2-hidroxiopropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (15,7 mg, 24%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 9H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 3H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.49-2.38 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS Calcd.: 522, MS encontrado: 523 ([M+H]⁺).

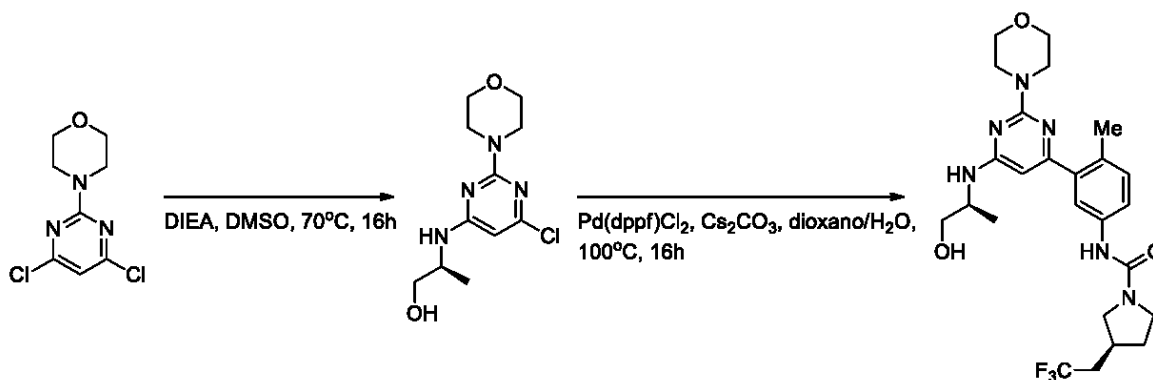
[00617] Ejemplo 94: (S)-N-(3-(6-((2-hidroxietil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00618] Paso 1: A una solución agitada de 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (300 mg, 1.28 mmol) en DMSO (5 mL) se agregaron 2-aminoetanol (102 mg, 1.17 mmol) y DIEA (248 mg, 1.92 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE:EA = 1:1) para proporcionar 2-((6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)etanol (325 mg, 98%) como un sólido blanco. MS Calcd.: 258, MS encontrado: 259 ([M+H]⁺).

[00619] Paso 2: A una solución de 2-((6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)etanol (31 mg, 0.12 mmol), (S)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (50 mg, 0.12 mmol) y Cs₂CO₃ (98 mg, 0.30 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0.012 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* para proporcionar (S)-N-(3-(6-((2-hidroxietil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (17 mg, 27.4%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.13 (s, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.69 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.69-3.63 (m, 9H), 3.55-3.51 (m, 3H), 3.36-3.27 (m, 3H), 3.02 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.49-2.38 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H). MS Calcd.: 508, MS encontrado: 509 ([M+H]⁺).

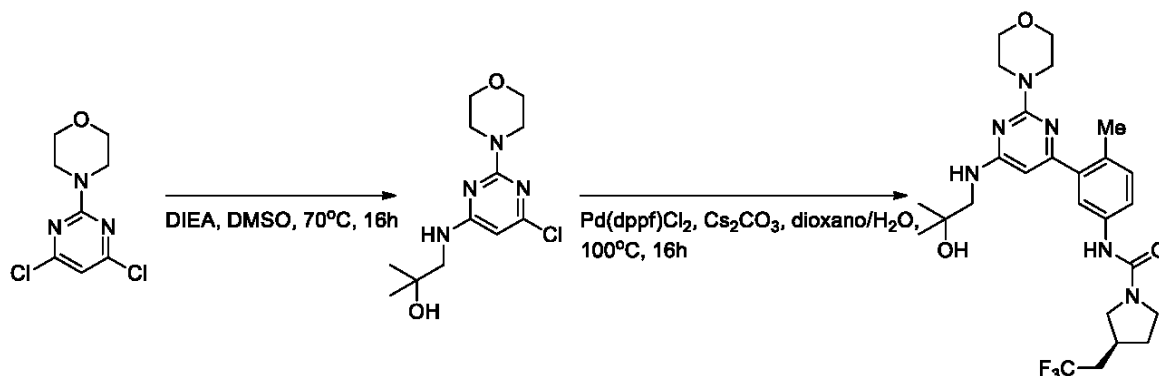
[00620] Ejemplo 95: (S)-N-(3-(6-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00621] Paso 1: A una solución agitada de 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (300 mg, 1.28 mmol) en DMSO (5 mL) se agregaron (S)-2-aminopropan-1-ol (125 mg, 1.66 mmol) y DIEA (248 mg, 1.92 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE:EA = 1:1) para proporcionar (S)-2-((6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)propan-1-ol (270 mg, 77%) como un sólido blanco. MS Calcd.: 272, MS encontrado: 273 ([M+H]⁺).

[00622] Paso 2: A una solución de (S)-2-((6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)propan-1-ol (33 mg, 0.12 mmol), (S)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (50 mg, 0.12 mmol) y Cs₂CO₃ (98 mg, 0.30 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (4 mg, 0.006 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* para proporcionar (S)-N-(3-(6-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (11.4 mg, 18%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.12 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08-6.81 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.70-4.69 (m, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.69-3.63 (m, 9H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.38-3.27 (m, 3H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.49-2.38 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS Calcd.: 522, MS encontrado: 523 ([M+H]⁺).

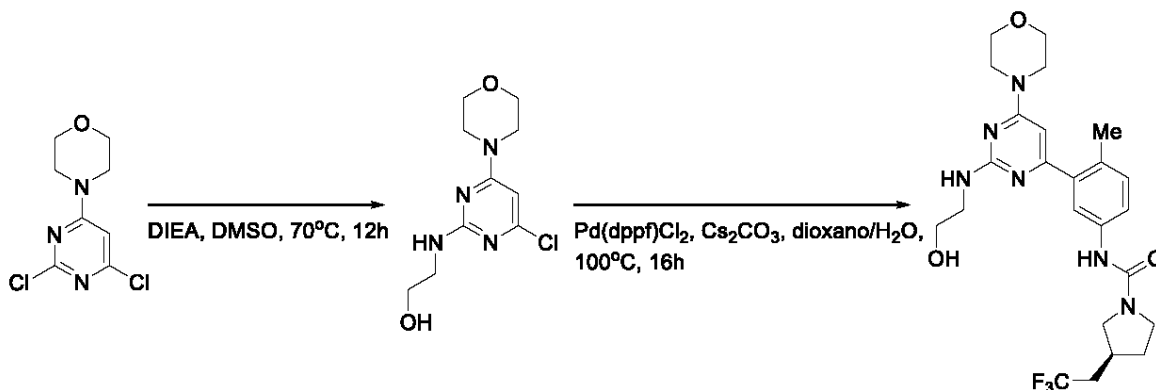
[00623] Ejemplo 96: (S)-N-(3-(6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00624] Paso 1: A una solución agitada de 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (200 mg, 0.85 mmol) en DMSO (5 mL) se agregaron 1-amino-2-metilpropan-2-ol (91 mg, 1.03 mmol) y DIEA (165 mg, 1.28 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE:EA = 2:1) para proporcionar 1-((6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (150 mg, 61%) como un sólido blanco. MS Calcd.: 286, MS encontrado: 287 ([M+H]⁺).

[00625] Paso 2: A una solución de 1-((6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (35 mg, 0.12 mmol), (S)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (50 mg, 0.12 mmol) y Cs₂CO₃ (98 mg, 0.30 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (4 mg, 0.006 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (S)-N-(3-(6-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (7.9 mg, 12%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.13 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.08-6.64 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.69-3.50 (m, 10H), 3.37-3.23 (m, 3H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.46-2.33 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.07 (s, 6H). MS Calcd.: 536, MS encontrado: 537 ([M+H]⁺).

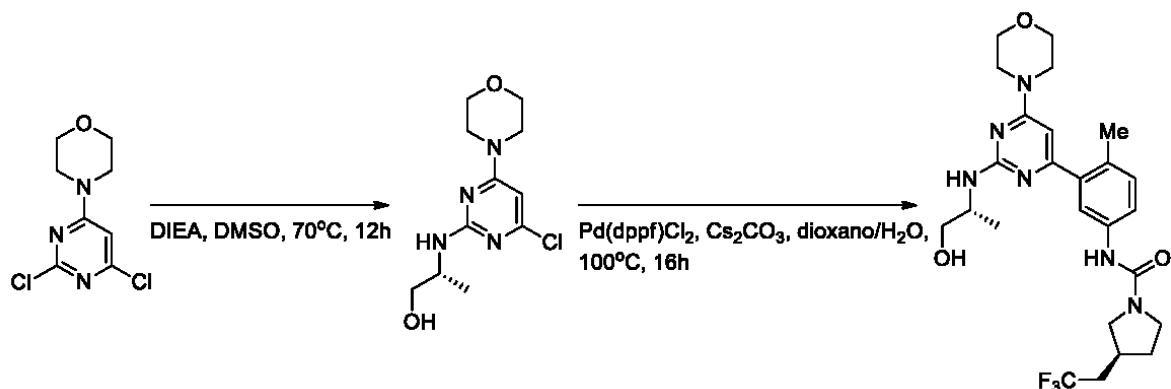
[00626] Ejemplo 97: formiato de (S)-N-(3-(2-((2-hidroxietil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00627] Paso 1: A una solución agitada de 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (500 mg, 2.14 mmol) en DMSO (5 mL) se agregaron 2-aminoetanol (170 mg, 2.78 mmol) y DIEA (415 mg, 3.21 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE:EA = 2:1) para proporcionar 2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)etanol (360 mg, 65%) como un sólido blanco. MS Calcd.: 258, MS encontrado: 259 ([M+H]⁺).

[00628] Paso 2: A una solución de 2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)etanol (32 mg, 0.12 mmol), (S)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (50 mg, 0.12 mmol) y Cs₂CO₃ (98 mg, 0.30 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0.012 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar formiato de (S)-N-(3-(2-((2-hidroxietil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (15,8 mg, 25%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.62 (br, 0.5H), 3.69-3.64 (m, 5H), 3.54-3.46 (m, 7H), 3.41-3.30 (m, 3H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H). MS Calcd.: 508, MS encontrado: 509 ([M+H]⁺).

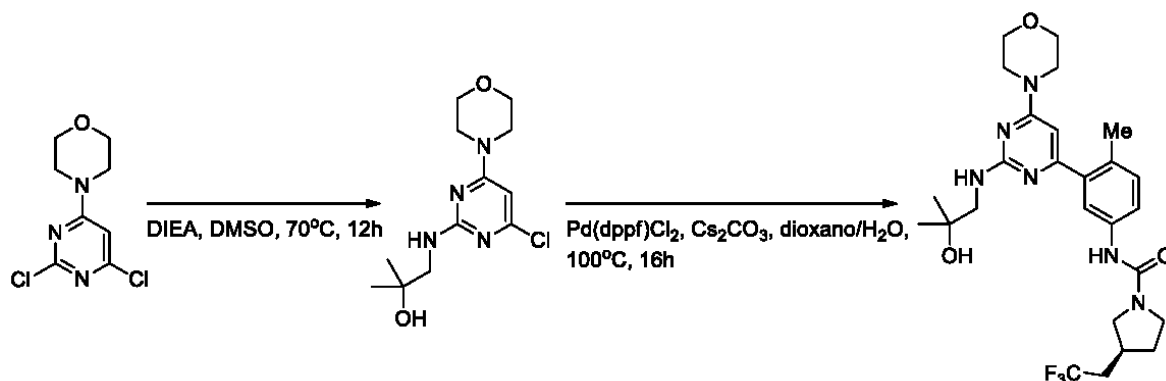
[00629] Ejemplo 98: (S)-N-(3-(2-(((R)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00630] Paso 1: A una solución agitada de 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (500 mg, 2.14 mmol) en DMSO (5 mL) se agregaron (R)-2-aminopropan-1-ol (210 mg, 2.78 mmol) y DIEA (415 mg, 3.21 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla resultante se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE:EA = 1:1) para proporcionar (R)-2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-1-ol (180 mg, 31%) como un sólido amarillo. MS Calcd.: 272, MS encontrado: 273 ([M+H]⁺).

[00631] Paso 2: A una solución de (R)-2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-1-ol (32 mg, 0.12 mmol), (S)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (50 mg, 0.12 mmol) y Cs₂CO₃ (98 mg, 0.30 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0.012 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (S)-N-(3-(2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (4.18 mg, 6%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.12 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.17-6.15 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.64 (br s, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.69-3.59 (m, 5H), 3.54-3.43 (m, 6H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS Calcd.: 522, MS encontrado: 523 ([M+H]⁺).

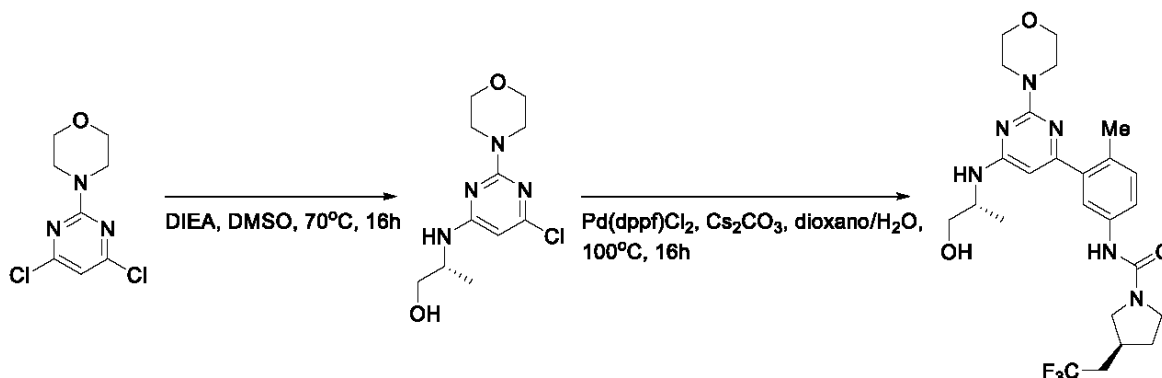
[00632] Ejemplo 99: (S)-N-(3-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00633] Paso 1: A una solución agitada de 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (500 mg, 2.14 mmol) en DMSO (5 mL) se agregaron 1-amino-2-metilpropan-2-ol (250 mg, 2.78 mmol) y DIEA (415 mg, 3.21 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE:EA = 1:1) para proporcionar 1-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (280 mg, 46%) como un sólido amarillo. MS Calcd.: 286, MS encontrado: 287 ([M+H]⁺).

[00634] Paso 2: A una solución de 1-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)-2-metilpropan-2-ol (39 mg, 0.12 mmol), (S)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (50 mg, 0.12 mmol) y Cs₂CO₃ (98 mg, 0.30 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0.012 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC *preparativa* para proporcionar (S)-N-(3-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (14,3 mg, 22%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.13 (s, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.26 (br s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.69-3.64 (m, 5H), 3.55-3.50 (m, 5H), 3.30-3.25 (m, 3H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.48-2.38 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 1H), 1.04 (s, 6H). MS Calcd.: 536, MS encontrado: 537 ([M+H]⁺).

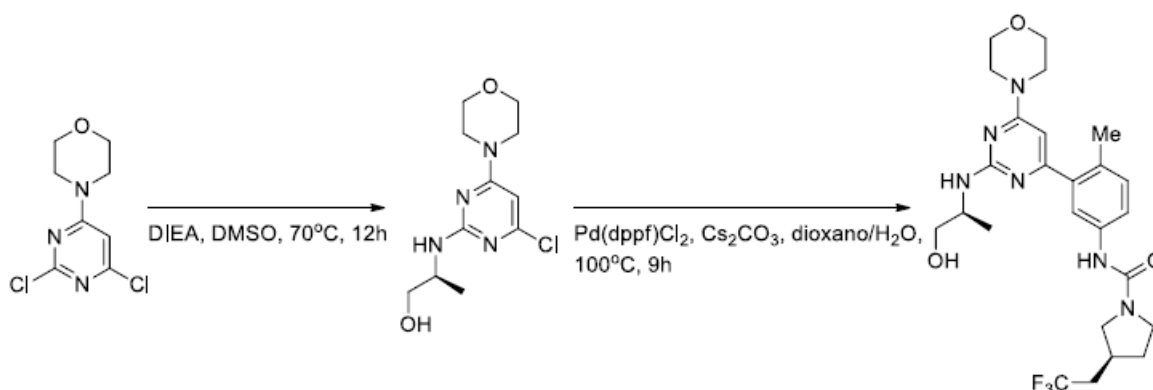
[00635] Ejemplo 100: Formiato de (S)-N-(3-(6-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00636] Paso 1: A una solución agitada de 4-(4,6-dicloropirimidin-2-il)morfolina (300 mg, 1.28 mmol) en DMSO (5 mL) se agregaron (R)-2-aminopropan-1-ol (125 mg, 1.66 mmol) y DIEA (248 mg, 1.92 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EA (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE:EA = 1:1) para proporcionar (R)-2-((6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)propan-1-ol (270 mg, 77%) como un sólido blanco. MS Calcd.: 272, MS encontrado: 273 ([M+H]⁺).

[00637] Paso 2: A una solución de (R)-2-((6-cloro-2-morfolinopirimidin-4-il)amino)propan-1-ol (66 mg, 0.24 mmol), (S)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (100 mg, 0.24 mmol) y Cs₂CO₃ (198 mg, 0.61 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0.012 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar formiato de (S)-N-(3-(6-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (29.4 mg, 23%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.21 (s, 0.3H), 8.12 (s, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.69-3.63 (m, 9H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.49-2.41 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS Calcd.: 522, MS encontrado: 523 ([M+H]⁺).

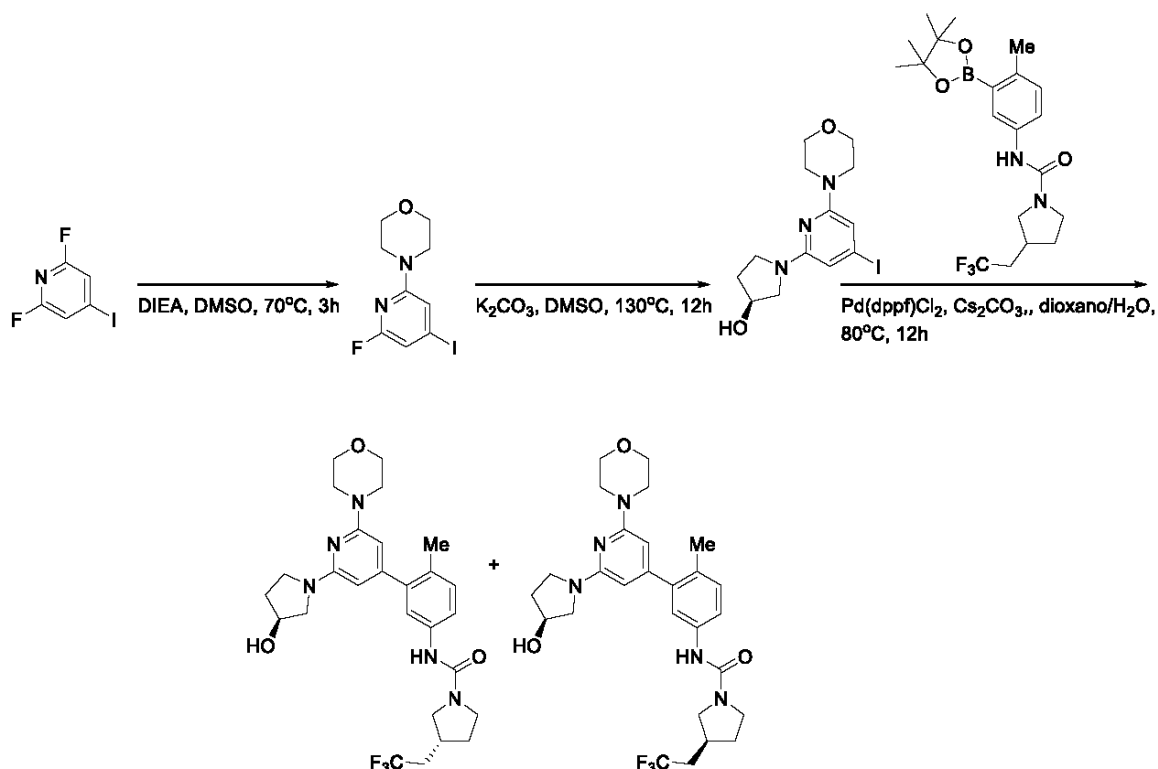
[00638] Ejemplo 101: (S)-N-(3-(2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00639] Paso 1: A una solución agitada de 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (1.0 g, 4.28 mmol) en DMSO (15 mL) se agregaron (S)-2-aminopropan-1-ol (420 mg, 5.56 mmol) y DIEA (830 mg, 6.42 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla resultante se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE:EA = 1:1) para proporcionar (S)-2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-1-ol (580 mg, 50%) como un sólido blanco. MS Calcd.: 272, MS encontrado: 273 ([M+H]⁺).

[00640] Paso 2: A una solución de (S)-2-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-1-ol (50 mg, 0.18 mmol), (S)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (75 mg, 0.18 mmol) y Cs₂CO₃ (150 mg, 0.46 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (27 mg, 0.036 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 9h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (S)-N-(3-(2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (7.3 mg, 7.6%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.12 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (br s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.63-4.62 (m, 1H), 3.92-3.91 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 5H), 3.59-3.43 (m, 6H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.46-2.32 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS Calcd.: 522, MS encontrado: 523 ([M+H]⁺).

[00641] Ejemplos 102 y 103: (R)-N-(3-(2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (S)-N-(3-(2-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



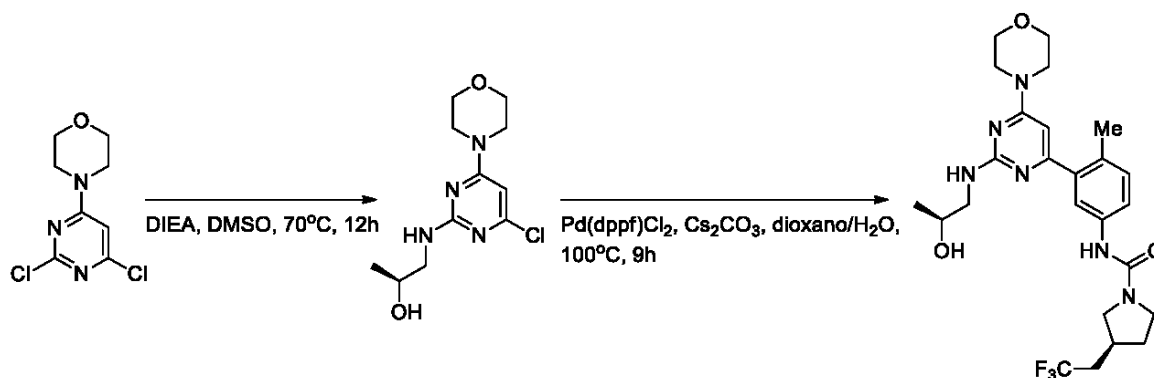
[00642] Paso 1: A una solución agitada de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (16.00 g, 66.40 mmol) en DMSO (240 mL) se agregaron morfolina (5.49 mL, 63.04 mmol) y DIEA (12.07 mL, 93.40 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla resultante se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EA (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EA al 30% en PE para proporcionar 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (17.60 g, 86%) como un sólido blancuzco. MS Calcd.: 308, MS encontrado: 309 ([M+H]⁺).

[00643] Paso 2: A una solución agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (600 mg, 1.95 mmol) en DMSO (15 mL) se agregaron (S)-pirrolidin-3-ol (254 mg, 2.92 mmol) y K₂CO₃ (538 mg, 3.89 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 12h. La mezcla resultante se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (PE:EA = 5:1) para proporcionar (S)-1-(4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)pirrolidin-3-ol (500 mg, 68%) como un sólido blanco. MS Calcd.: 375, MS encontrado: 376 ([M+H]⁺).

[00644] Paso 3: A una solución de (S)-1-(4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)pirrolidin-3-ol (300 mg, 0.80 mmol), N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (330 mg, 0.80 mmol) y Cs₂CO₃ (650 mg, 1.99 mmol) en

dioxano (40 mL) y agua (4 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (60 mg, 0.08 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante prep-SFC quiral (Columna: Chiralpak IC 5 µm * 20 * 250 mm; Fase móvil: CO₂: MeOH = 65 : 35; Temp: 40 °C; Longitud de onda: 214 nm, Contrapresión: 100 bar) para proporcionar (R)-N-(3-(2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (111.4 mg, 26%, RT = 7.31 min, ee > 98%) y (S)-N-(3-(2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (114.6 mg, 27%, RT = 6.45 min, ee > 98%) como un sólido blanco. (R)-N-(3-(2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.10 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.68-3.64 (m, 5H), 3.54-3.39 (m, 8H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H). (S)-N-(3-(2-((S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.10 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.69-3.64 (m, 5H), 3.54-3.39 (m, 8H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.49-2.37 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H). MS Calcd.: 533, MS encontrado: 534 ([M+H]⁺).

[00645] Ejemplo 104: (S)-N-(3-(2-(((S)-2-hidroxi-propil)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

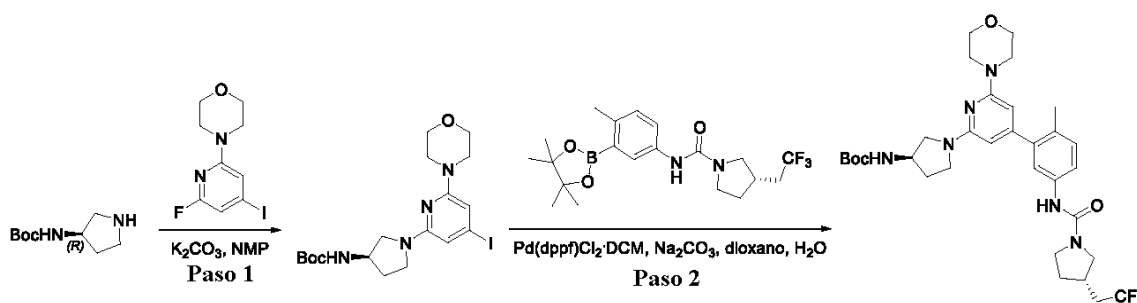


[00646] Paso 1: A una solución agitada de 4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)morfolina (500 mg, 2.14 mmol) en DMSO (15 mL) se agregaron (S)-1-aminopropan-2-ol (210 mg, 2.78 mmol) y DIEA (400 mg, 3.21 mmol) a t.a. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla resultante se enfrió hasta t.a., se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EA (15 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL x 4), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante

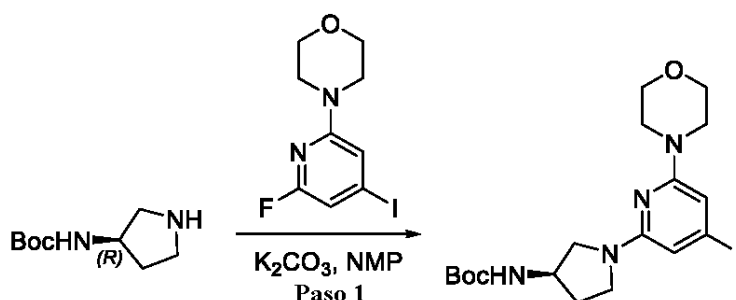
FCC (PE:EA = 1:1) para proporcionar (S)-1-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-2-ol (260 mg, 45%) como un sólido blanco. MS Calcd.: 272, MS encontrado: 273 ([M+H]⁺).

[00647] Paso 2: A una solución de (S)-1-((4-cloro-6-morfolinopirimidin-2-il)amino)propan-2-ol (50 mg, 0.18 mmol), (S)-N-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (75 mg, 0.18 mmol) y Cs₂CO₃ (150 mg, 0.46 mmol) en dioxano (10 mL) y agua (2 mL) se adicionó Pd(dppf)Cl₂ (27 mg, 0.036 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 9h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar (S)-N-(3-(2-(((S)-2-hidroxi-3-metilbutirato)amino)-6-morfolinopirimidin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (7.6 mg, 8%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.12 (s, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 5H), 3.55-3.50 (m, 5H), 3.26-3.14 (m, 3H), 3.02 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.46-2.38 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS Calcd.: 522, MS encontrado: 523 ([M+H]⁺).

[00648] Ejemplo 105: (3S)-N-(3-[2-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



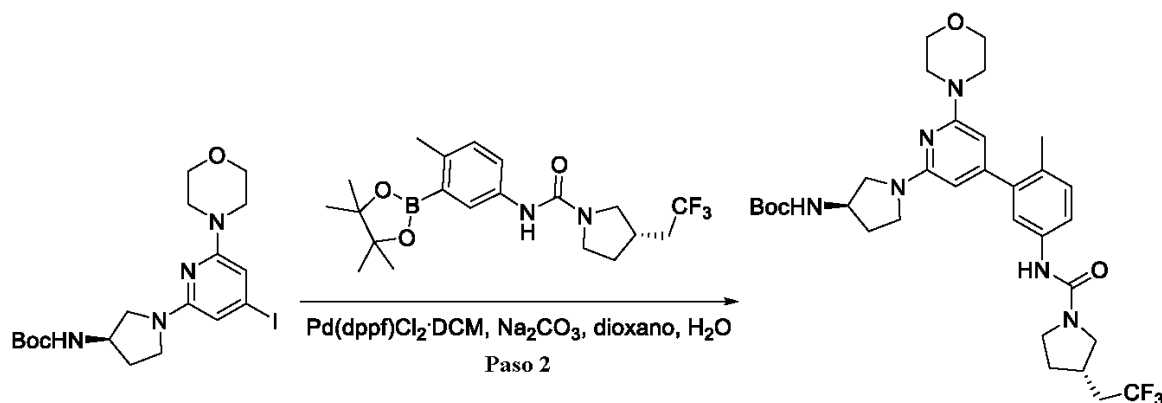
[00649] Preparación 105A: N-[(3R)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[00650] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (500 mg, 1.623 mmol), N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (453 mg, 2.434 mmol) y K₂CO₃ (449 mg, 3.246 mmol) en NMP (5 mL) se agitó a 150 °C durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración,

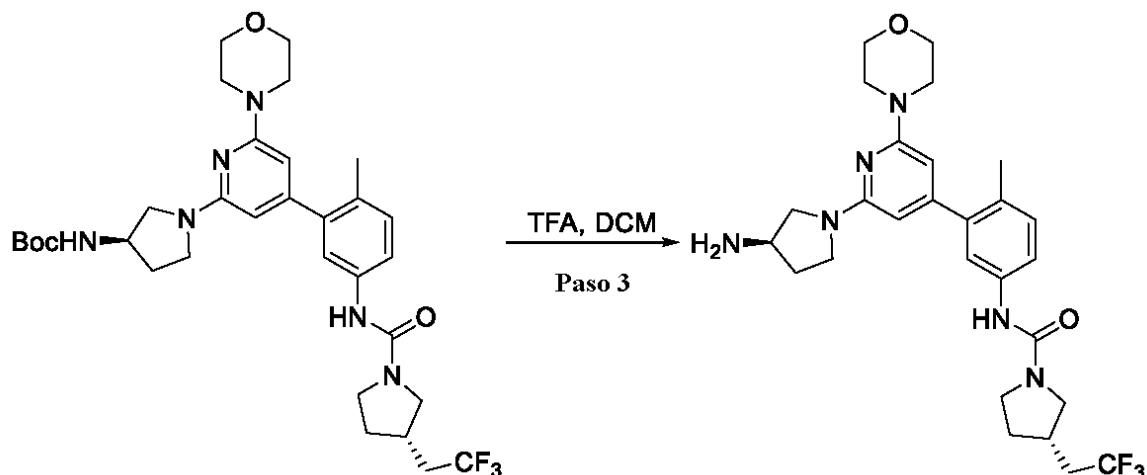
el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (5/1) para proporcionar *N*-[(3*R*)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (588 mg, 76%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{18}H_{27}N_4O_3$ $[M + H]^+$, 475.11; encontrado 475.10. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.28 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.71-4.67 (m, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 6H), 3.34-3.24 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

[00651] Preparación 105B: *N*-[(3*S*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo



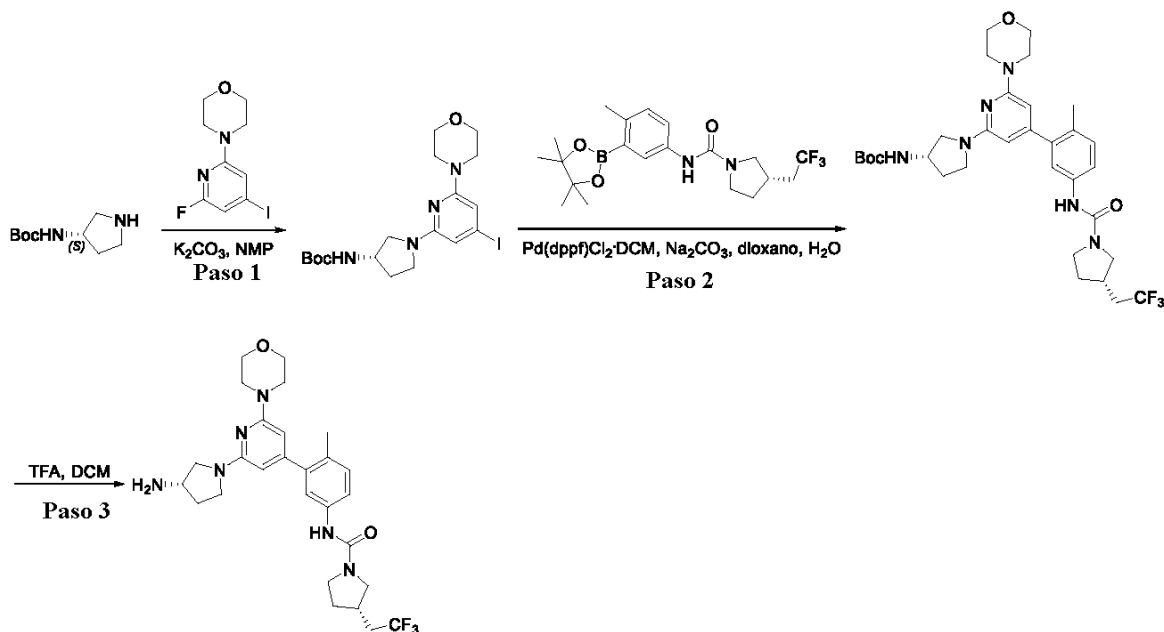
[00652] Una mezcla de *N*-[(3*S*)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (173 mg, 0.364 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (150 mg, 0.364 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (30 mg, 0.036 mmol) y Na_2CO_3 (116 mg, 1.092 mmol) en dioxano (4 mL) y H_2O (1 mL) se agitó a 60°C durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar *N*-[(3*S*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 87%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para $C_{32}H_{43}F_3N_6O_4$ $[M + H]^+$, 633.33, encontrado 633.10. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.42-7.41 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 5H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 7H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 7H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

[00653] Ejemplo 105: (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*R*)-3-aminopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

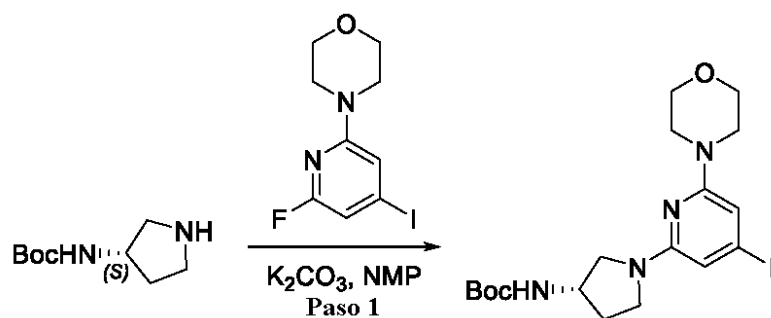


[00654] Una mezcla de *N*-[(3*R*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (233 mg, 0.368 mmol) y TFA (1 mL) en DCM (5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se basificó hasta pH 8 con NaHCO₃ saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna C18 120 g; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30% B a 50% B; 254/220 nm para proporcionar (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*R*)-3-aminopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (94 mg, 48%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₅F₃N₆O₂ [M + H]⁺, 533.28, encontrado 533.40. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.72-3.63 (m, 5H), 3.57-3.45 (m, 4H), 3.42-3.26 (m, 6H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.84-1.58 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.37 (3F).

[00655] Ejemplo 106: (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*S*)-3-aminopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

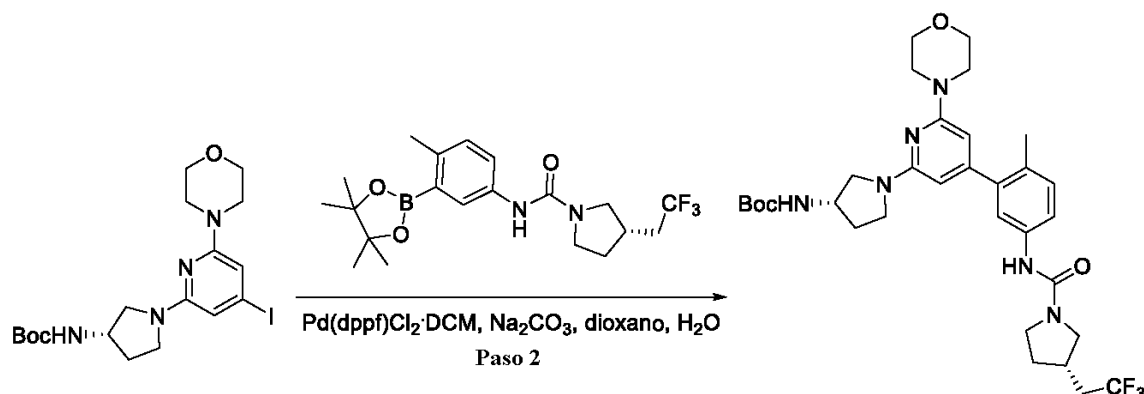


[00656] Preparación 106A: *N*-[(3*S*)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



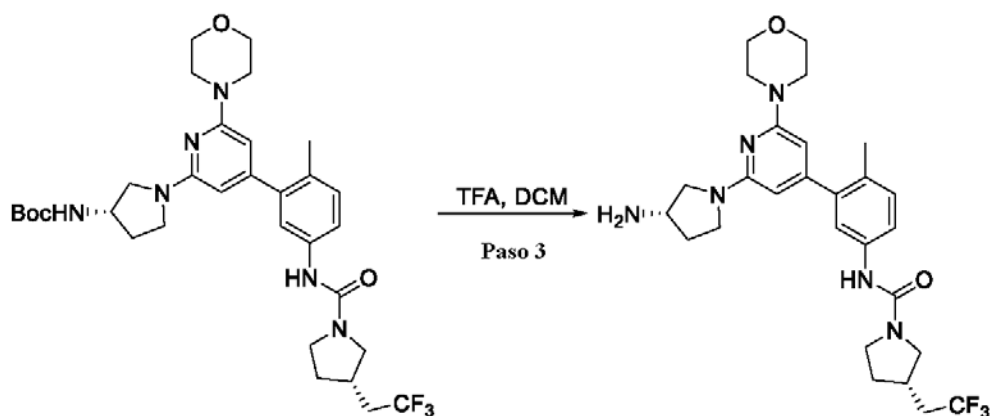
[00657] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (500 mg, 1.623 mmol), *N*-[(3*S*)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (453 mg, 2.434 mmol) y K_2CO_3 (449 mg, 3.246 mmol) en NMP (5 mL) se agitó a 150°C durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (5/1) para proporcionar *N*-[(3*S*)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (577 mg, 75%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{18}H_{27}IN_4O_3$ $[M + H]^+$, 475.11, encontrado 475.15. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.28 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.71-4.67 (s, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 4H), 3.34-3.24 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

[00658] Preparación 106B: *N*-[(3*S*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[00659] Una mezcla de *N*-[(3*S*)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (173 mg, 0.364 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (150 mg, 0.364 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (30 mg, 0.036 mmol) y Na₂CO₃ (116 mg, 1.092 mmol) en dioxano (4 mL) y H₂O (1 mL) se agitó a 60°C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar *N*-[(3*S*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 87%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₃₂H₄₃F₃N₆O₄ [M + H]⁺, 633.33, encontrado 633.10. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.42-7.41 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 5H), 3.74-3.72 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 6H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 7H), 1.95-1.93 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

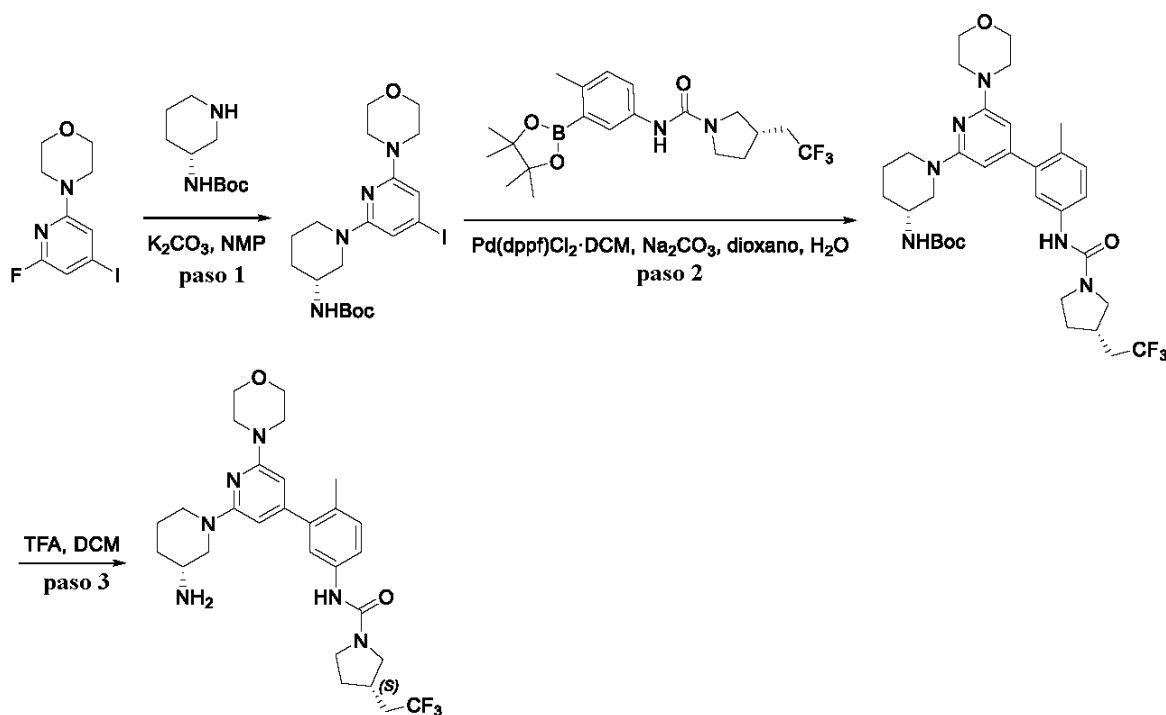
[00660] Ejemplo 106: (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*S*)-3-aminopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



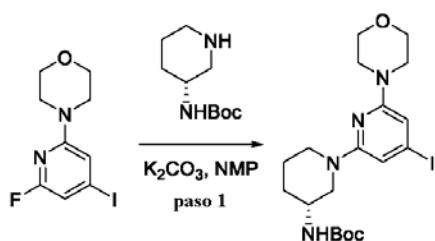
[00661] Una mezcla de *N*-[(3*S*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (223 mg, 0.368 mmol) y TFA (1 mL) en DCM (5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se basificó hasta pH 8 con NaHCO₃ saturado.

La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: Columna: Columna C18 120 g; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 30% B a 50% B en 25 min; 254/220 nm para proporcionar (3S)-N-(3-[2-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (81 mg, 48%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₅F₃N₆O₂ [M + H]⁺, 533.28, encontrado 533.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.72-3.63 (m, 5H), 3.57-3.45 (m, 4H), 3.42-3.26 (m, 6H), 3.03-3.00 (m, 2H), 2.48-2.35 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.94-1.60 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.37 (3F).

[00662] Ejemplo 107: (3S)-N-(3-[2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

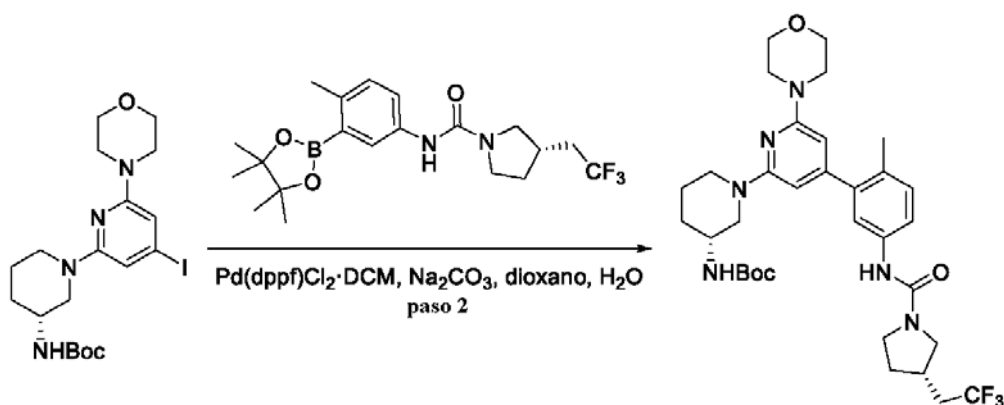


[00663] Preparación 107A: N-[(3R)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo



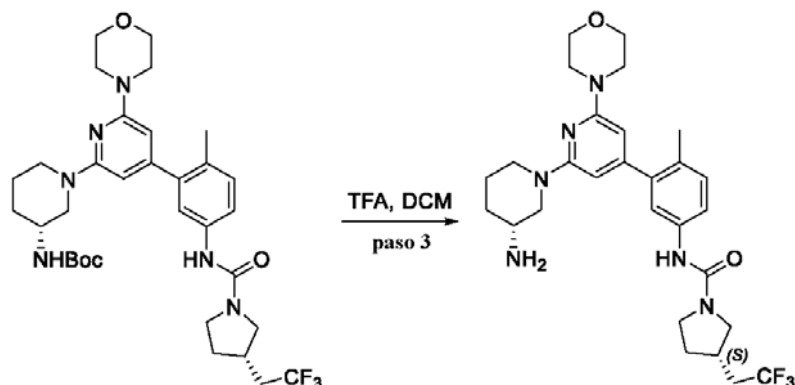
[00664] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (500 mg, 1.623 mmol), *N*-[(3*R*)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (486 mg, 2.435 mmol) en NMP (5 mL) y K₂CO₃ (449 mg, 3.246 mmol) se agitó durante 2 h a 150°C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (3/1) para proporcionar *N*-[(3*R*)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (450 mg, 57%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₁₉H₂₉IN₄O₃ [M + H]⁺, 489.13; encontrado 488.95.

[00665] Preparación 107B: *N*-[(3*R*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo



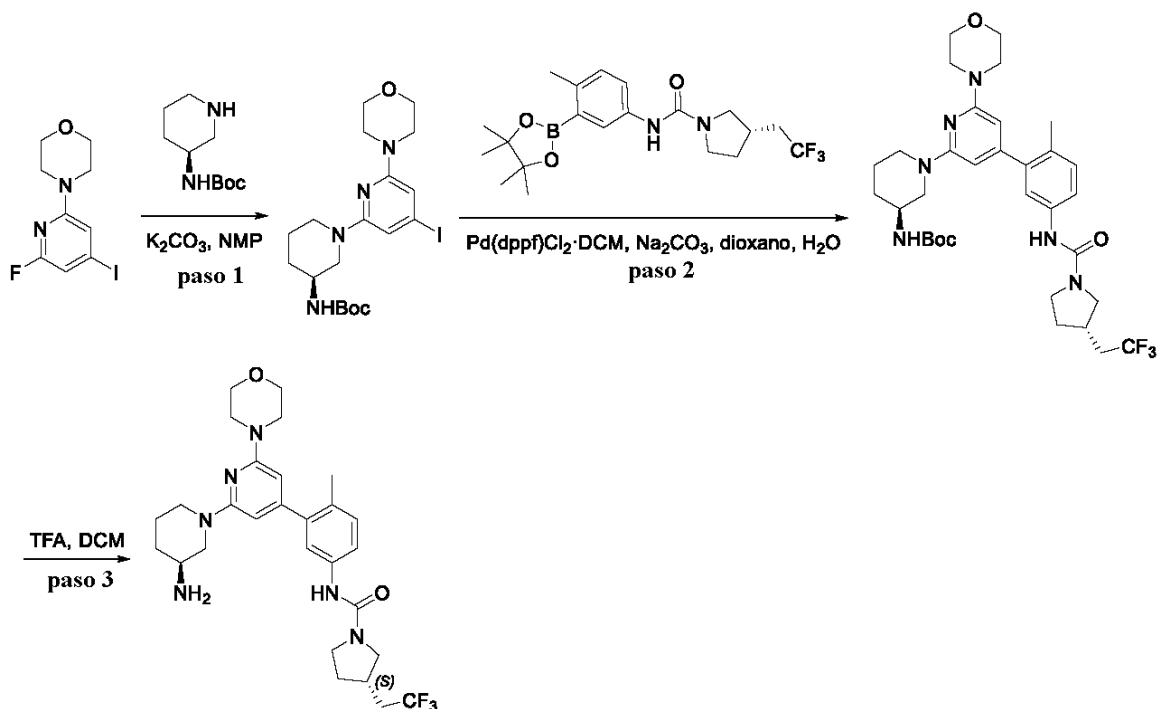
[00666] Una mezcla de *N*-[(3*R*)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.410 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (169 mg, 0.410 mmol), 1,4-dioxano (2 mL), H₂O (0.4 mL), Na₂CO₃ (130 mg, 1.229 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (39 mg, 0.041 mmol) se agitó durante 16 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (25 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar *N*-[(3*R*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 76%) como un sólido marrón claro. MS ESI calculado para C₃₃H₄₅F₃N₆O₄ [M + H]⁺, 647.35, encontrado 647.40.

[00667] Ejemplo 107: (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

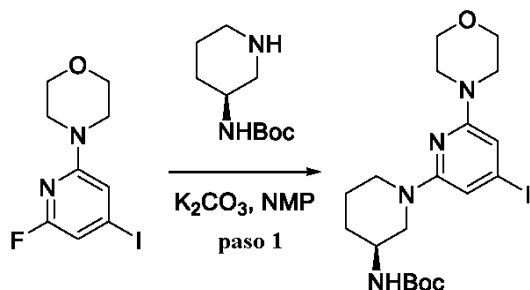


[00668] A una solución agitada de *N*-[(3*R*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.309 mmol) en DCM (3 mL) se adicionó TFA (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. La mezcla se basificó hasta pH 8 con NaHCO₃ saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH₂Cl₂/MeOH (10/1) para proporcionar (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (94 mg, 55%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₂₈H₃₇F₃N₆O₂ [M + H]⁺, 547.29, encontrado 547.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 4H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 4H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.51-2.34 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.53-1.37 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, Cloroformo-*d*) δ -64.92 (3F).

[00669] Ejemplo 108: (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

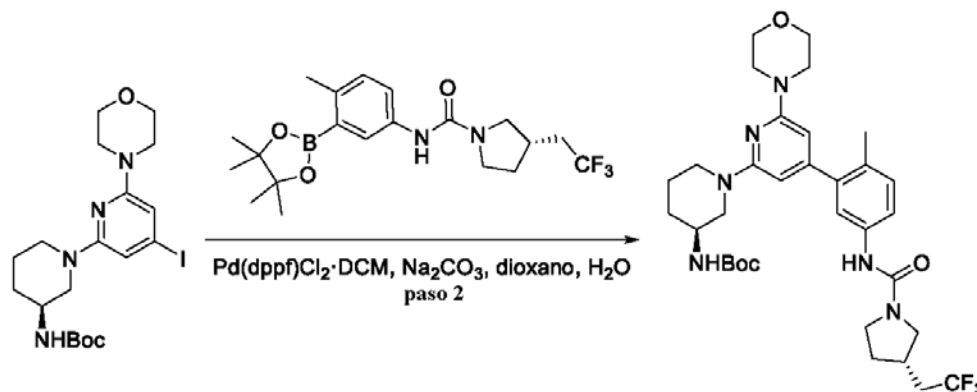


[00670] Preparación 108A: *N*-[(3S)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo



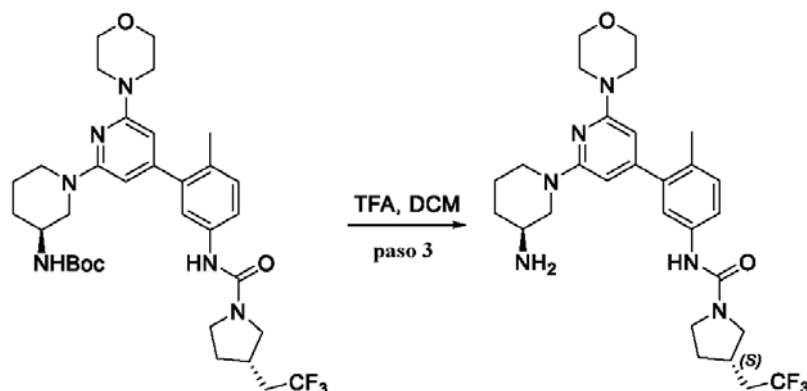
[00671] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (500 mg, 1.623 mmol), *N*-[(3S)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (486 mg, 2.435 mmol) en NMP (5 mL) y K_2CO_3 (449 mg, 3.246 mmol) se agitó durante 2 h a 150°C. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (3/1) para proporcionar *N*-[(3S)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (480 mg, 61%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{19}H_{29}IN_4O_3$ $[M + H]^+$, 489.13; encontrado 488.95. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.42 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 4H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 6H), 1.85-1.63 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

[00672] Preparación 108B: *N*-[(3S)-1-(4-[2-metil-5-[(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[00673] Una mezcla de *N*-[(3*S*)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.410 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (169 mg, 0.410 mmol), 1,4-dioxano (2 mL), H₂O (0.4 mL), Na₂CO₃ (130 mg, 1.229 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (39 mg, 0.041 mmol) se agitó durante 16 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (25 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (8/3/1) para proporcionar *N*-[(3*S*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (210 mg, 79%) como un sólido marrón claro. MS ESI calculado para C₃₃H₄₅F₃N₆O₄ [M + H]⁺, 647.35, encontrado 647.45. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.43-7.40 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 6H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.56-3.39 (m, 8H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 5H), 1.85-1.58 (m, 5H), 1.45 (s, 9H).

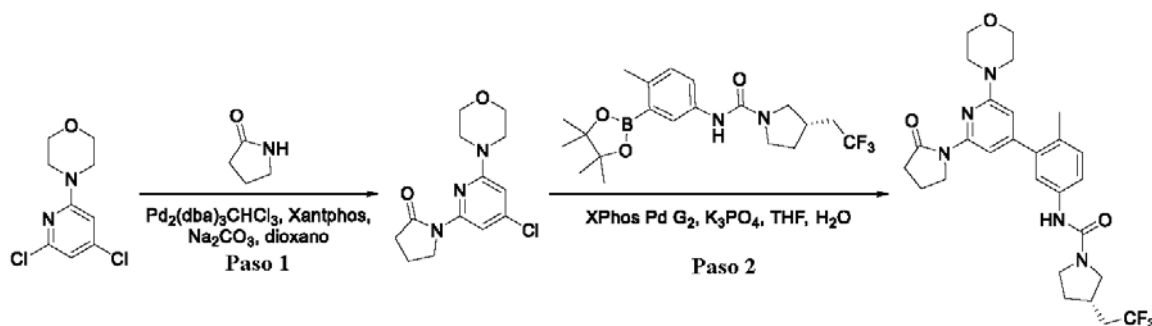
[00674] Ejemplo 108: (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



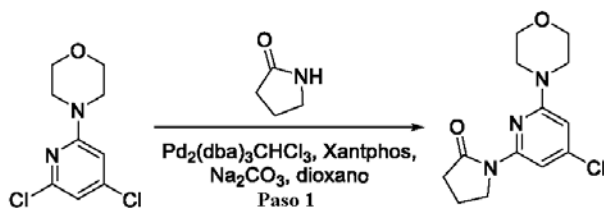
[00675] A una solución agitada de *N*-[(3*S*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo

(200 mg, 0.309 mmol) en DCM (3 mL) se adicionó TFA (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. La mezcla se basificó hasta pH 8 con NaHCO₃ saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH₂Cl₂/MeOH (10/1) para proporcionar (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*S*)-3-aminopiperidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (107 mg, 63%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₂₈H₃₇F₃N₆O₂ [M + H]⁺, 547.29, encontrado 547.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 5H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 4H), 3.31-3.29 (m, 1H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.51-2.34 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.53-1.37 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, Cloroformo-*d*) δ -64.93 (3F).

[00676] Ejemplo 109: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



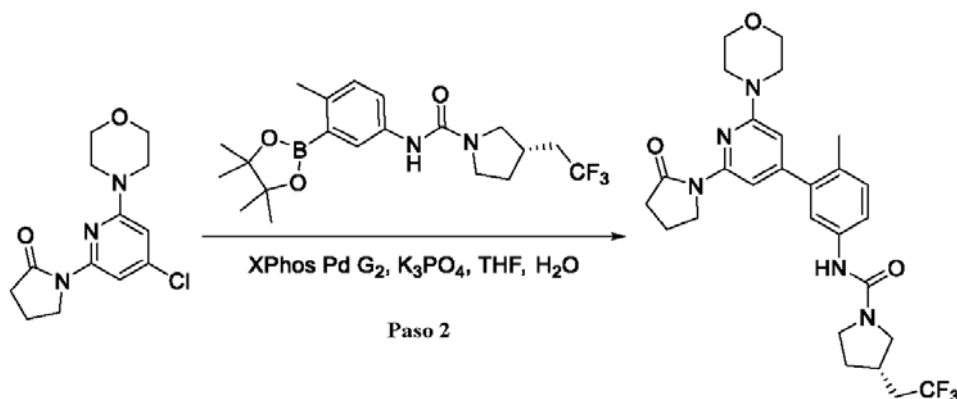
[00677] Preparación 109A: 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-2-ona



[00678] Una mezcla de 4-(4,6-dicloropiridin-2-il)morfolina (1.00 g, 4.29 mmol) y pirrolidona (0.55 g, 6.435 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), Na₂CO₃ (0.91 g, 8.58 mmol), XantPhos (0.50 g, 0.86 mmol) y Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (0.44 g, 0.43 mmol) se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (9/3/1) para proporcionar 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-

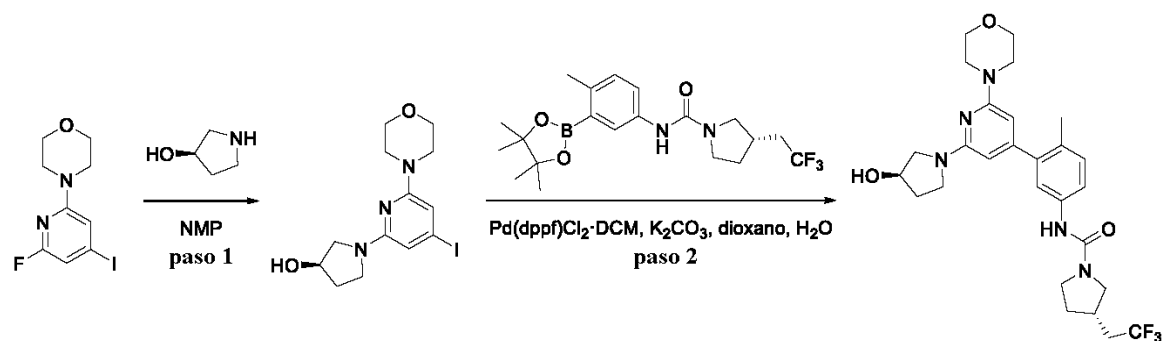
2-ona (690 mg, 57%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para $C_{13}H_{16}ClN_3O_2$ [$M + H$] $^+$, 282.09, encontrado 282.15. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7.86 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 4H), 3.52-3.45 (m, 4H), 2.66-2.64 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H).

[00679] Ejemplo 109: (3S)-N-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

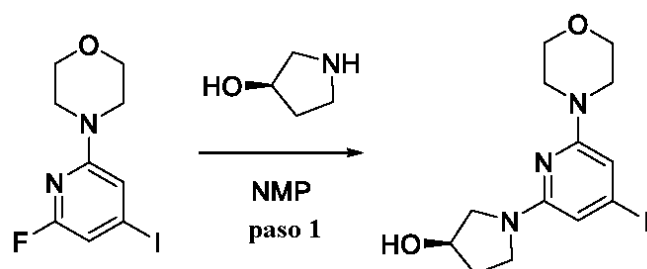


[00680] Una mezcla de 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-2-ona (150 mg, 0.532 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (219 mg, 0.532 mmol), 1,4-dioxano (2 mL), H_2O (0.4 mL), K_3PO_4 (38 mg, 0.355 mmol) y Precatalizador 2nd XPhos (14 mg, 0.018 mmol) se agitó durante 16 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (4/3/1) para proporcionar (3S)-N-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (117.7 mg, 42%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{32}F_3N_5O_3$ [$M + H$] $^+$, 532.25, encontrado 532.20. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.74-3.63 (m, 5H), 3.58-3.43 (m, 5H), 3.34-3.32 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.13-1.95 (m, 3H), 1.66-1.64 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -63.37 (3F).

[00681] Ejemplo 110: (3S)-N-(3-[2-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

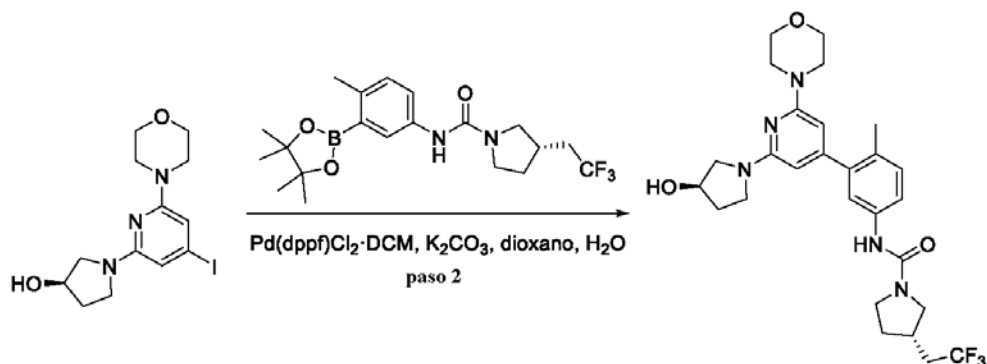


[00682] Preparación 110A: (3R)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-ol



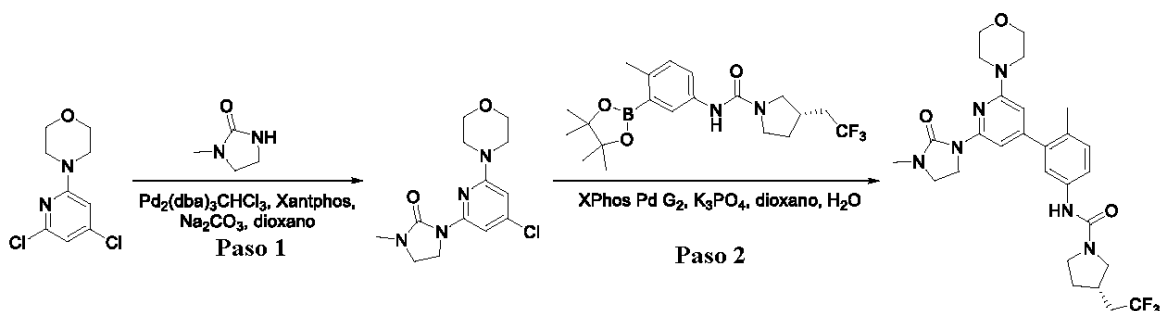
[00683] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (500 mg, 1.623 mmol) y (3R)-pirrolidin-3-ol (212 mg, 2.434 mmol) en NMP (6 mL) y K_2CO_3 (448 mg, 3.246 mmol) se agitó durante 2 h a 150°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (3R)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-ol (572 mg, 94%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{13}H_{18}IN_3O_2$ $[M + H]^+$, 376.04, encontrado 376.00. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.30 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 3.65-3.63 (m, 4H), 3.45-3.33 (m, 7H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H).

[00684] Ejemplo 110: (3S)-N-(3-[2-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

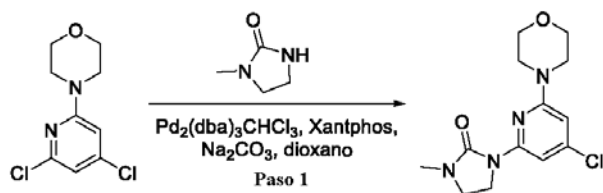


[00685] Una mezcla de (3*R*)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-ol (120 mg, 0.320 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (105 mg, 0.256 mmol) en dioxano (4 mL) y H₂O (1 mL), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (26 mg, 0.032 mmol) y Na₂CO₃ (102 mg, 0.959 mmol) se agitó durante 2 h a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con PE/EtOAc (1/1). El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones (Columna: Columna XBridge Prep Phenyl OBD, 19 × 150 mm, 5 μm, 13 nm; Fase móvil A: agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 40% B a 60% B en 4.3 min; 254/210 nm para proporcionar (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*R*)-3-hidroxi-1-pirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (53.7 mg, 31%) como un sólido azul claro. MS ESI calculado para C₂₇H₃₄F₃N₅O₃ [M + H]⁺, 534.26, encontrado 534.20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 5H), 3.53-3.42 (m, 8H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.37 (3F).

[00686] Ejemplo 111: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



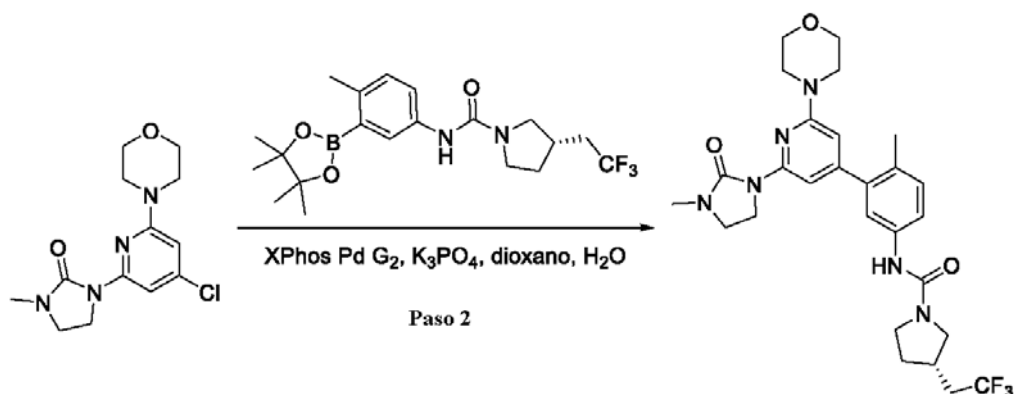
[00687] Preparación 111A: 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-metilimidazolidin-2-ona



[00688] A una solución agitada de 4-(4,6-dicloropiridin-2-il)morfolina (500 mg, 2.145 mmol) y 1-metilimidazolidin-2-ona (322 mg, 3.218 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregaron Na₂CO₃ (682 mg, 6.435 mmol), XantPhos (248 mg, 0.429 mmol) y Pd₂(dba)₃CHCl₃ (222 mg, 0.215 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20

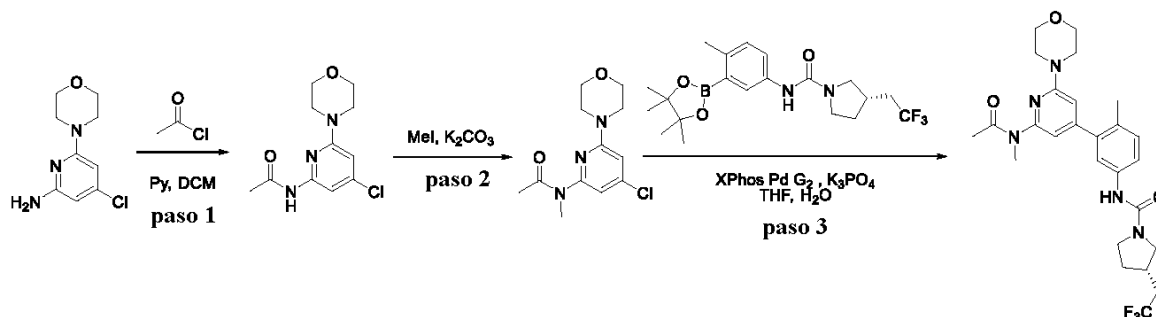
mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-metilimidazolidin-2-ona (500 mg, 79%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₁₃H₁₇ClN₄O₂ [M + H]⁺, 297.10; encontrado 297.15. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.03-3.99 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 4H), 3.48-3.43 (m, 6H), 2.92 (s, 3H).

[00689] Ejemplo 111: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

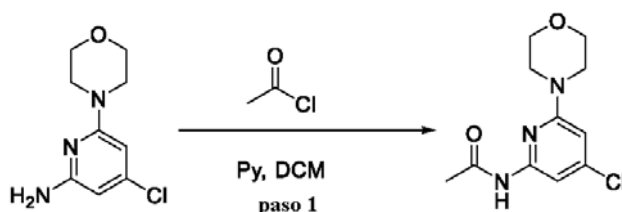


[00690] A una solución agitada de 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-2-ona (150 mg, 0.532 mmol) y (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (219 mg, 0.532 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H₂O (0.4 mL) se agregaron K₃PO₄ (38 mg, 0.355 mmol) y Precatalizador 2nd XPhos (14 mg, 0.018 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (4/3/1) para proporcionar (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (113.5 mg, 41%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₃F₃N₆O₃ [M + H]⁺, 547.26, encontrado 547.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 5H), 3.56-3.38 (m, 7H), 3.34-3.25 (m, 1H), 3.03 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.51-2.34 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -69.69 (3F).

[00691] Ejemplo 112: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(*N*-metilacetamido)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

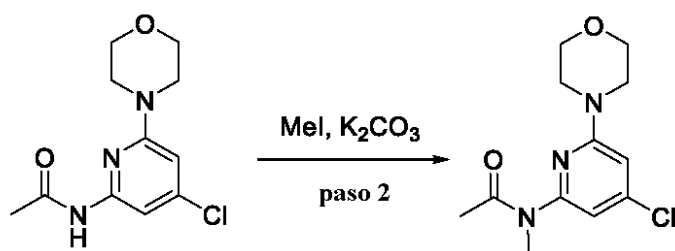


[00692] Preparación 112A: 1 *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]acetamida de terc-butilo



[00693] A una mezcla agitada de 4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (300 mg, 1.404 mmol) y piridina (222 mg, 2.808 mmol) en DCM (5 mL) se adicionó cloruro de acetilo (220 mg, 2.808 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]acetamida (224 mg, 62%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₁₁H₁₄ClN₃O₂ [M + H]⁺, 256.08, encontrado 256.10. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 2.06 (s, 3H).

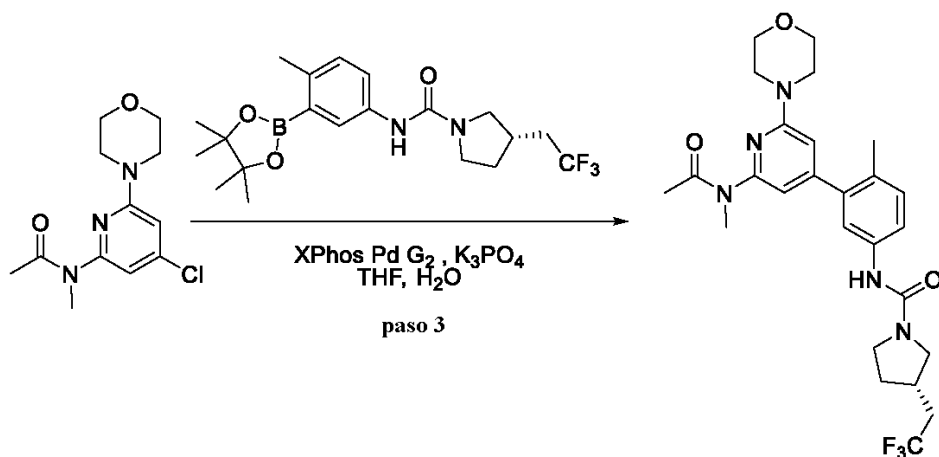
[00694] Preparación 112B: *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-*N*-metilacetamida



[00695] A una mezcla agitada de *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]acetamida (200 mg, 0.782 mmol) y NaH (28 mg, 1.173 mmol) en DMF (8 mL) se adicionó MeI (167 mg, 1.173 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se

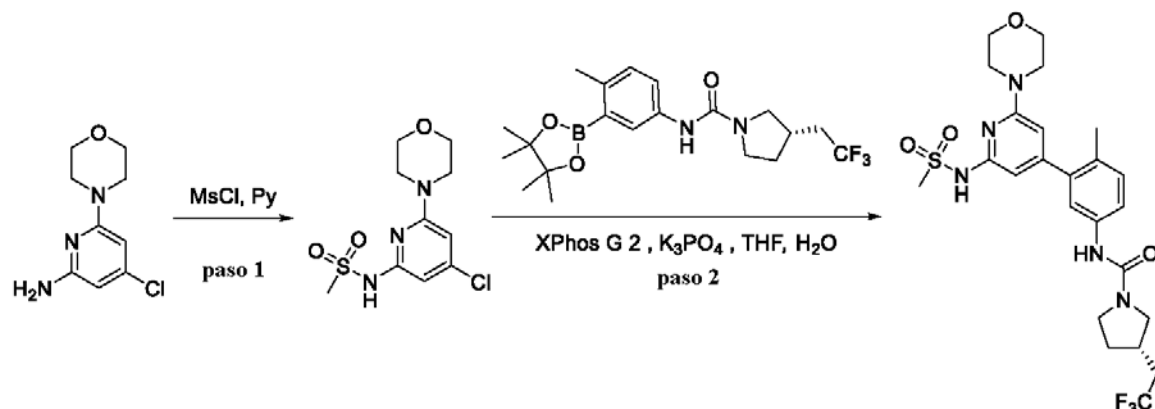
eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-*N*-metilacetamida (166 mg, 79%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{12}H_{16}ClN_3O_2$ $[M + H]^+$, 270.09, encontrado 270.20. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.63 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.87-3.78 (m, 4H), 3.57-3.47 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

[00696] Ejemplo 112: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(*N*-metilacetamido)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

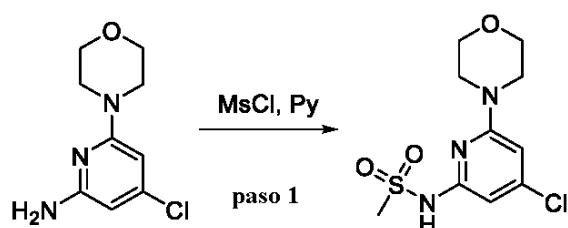


[00697] A una solución agitada de *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-*N*-metilacetamida (140 mg, 0.519 mmol) y (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (148 mg, 0.519 mmol) en THF (5 mL) y H₂O (0.5 mL) se agregaron Precatalizador 2nd XPhos (41 mg, 0.052 mmol) y K₃PO₄ (220 mg, 1.038 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(*N*-metilacetamido)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (113 mg, 41%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{26}H_{32}F_3N_5O_3$ $[M + H]^+$, 520.25, encontrado 520.15. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.54 (s, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.28-7.02 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.86-3.80 (m, 5H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.14 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.90-1.77 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -64.96 (3F).

[00698] Ejemplo 113: (3*S*)-*N*-[3-[2-metanosulfonamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

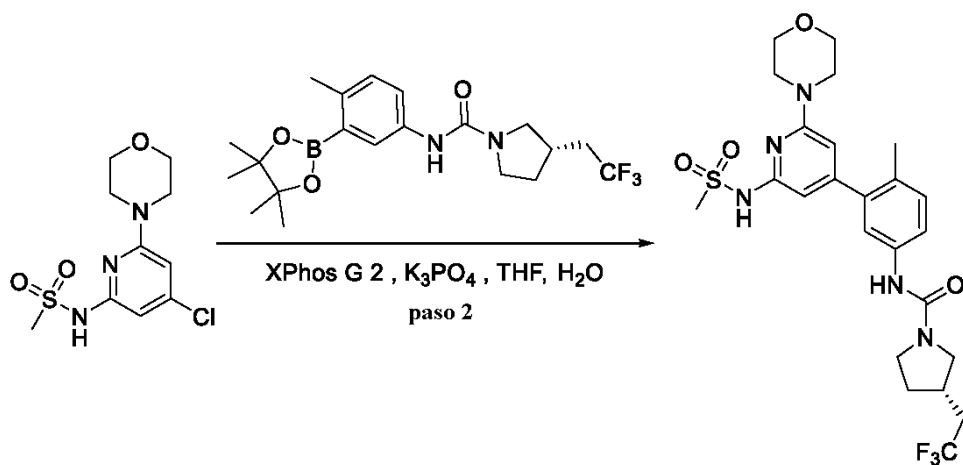


[00699] Preparación 113A: *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]metanosulfonamida



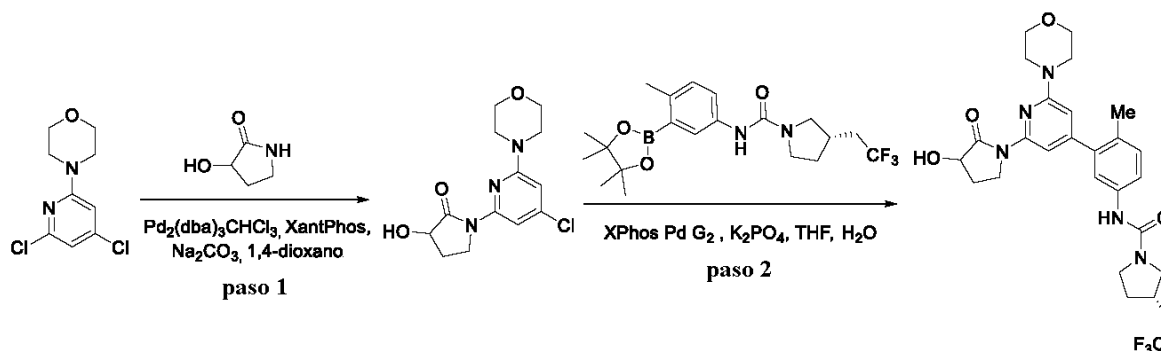
[00700] Una mezcla de 4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (300 mg, 1.404 mmol), MsCl (209 mg, 1.8 mmol) en piridina (5 mL) se agitó durante 2 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/EtOH (3/1) en éter de petróleo (70%) para proporcionar *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il] metanosulfonamida (350 mg, 85%) como un sólido rosa claro. MS ESI calculado para $C_{10}H_{14}ClN_3O_3S$ $[M + H]^+$, 292.04, encontrado 291.95. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.51 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 4H), 3.54-3.47 (m, 4H), 3.25 (s, 3H).

[00701] Ejemplo 113: (3S)-N-[3-[2-metanosulfonamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

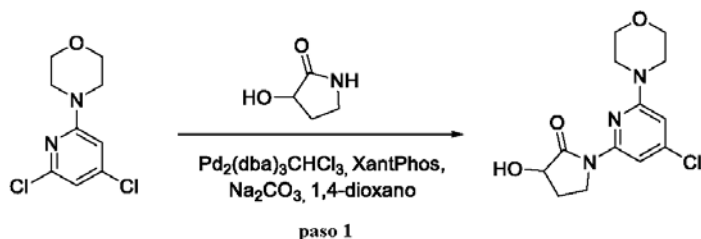


[00702] Una mezcla de *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]metanosulfonamida (170 mg, 0.6 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (192 mg, 0.5 mmol), K₃PO₄ (371 mg, 1.8 mmol) y Precatalizador 2nd XPhos (46 mg, 0.06 mmol) en y H₂O (0.4 mL), THF (4 mL) se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (6/3/1). El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna SunFire Prep C¹⁸ OBD, 19 × 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0.05% FA), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 55% B a 75% B para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-[2-metanosulfonamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (129 mg, 46%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₄H₃₀F₃N₅O₄S [M + H]⁺, 542.20, encontrado 542.20. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.84-3.79 (m, 5H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 4H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 6H), 1.78-1.73 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -64.94 (3F).

[00703] Ejemplo 114: (3*S*)-*N*-[3-[2-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



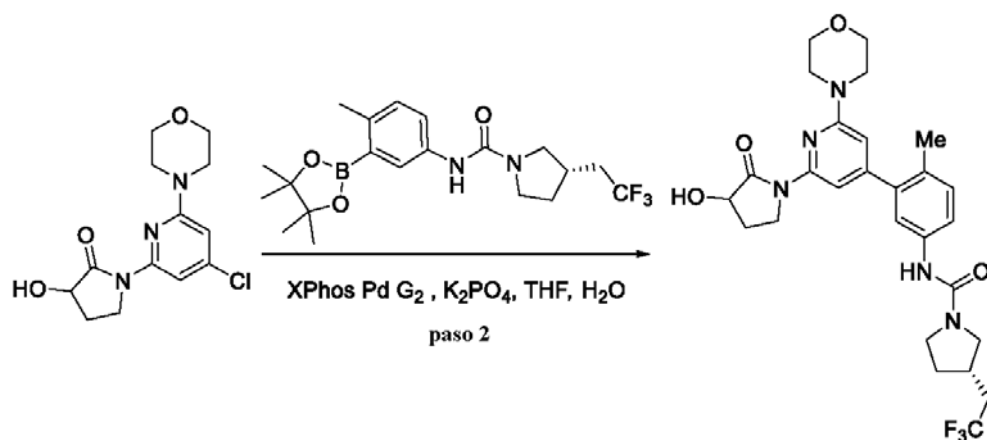
[00704] Preparación 114A: 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-2-ona



A una mezcla agitada de 4-(4,6-dicloropiridin-2-il)morfolina (600 mg, 2.574 mmol), Na₂CO₃ (546 mg, 5.148 mmol) y 3-hidroxipirrolidin-2-ona (390 mg, 3.861 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) se adicionaron XantPhos (298 mg, 0.515 mmol) y Pd₂(dba)₃CHCl₃ (266 mg, 0.257 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con

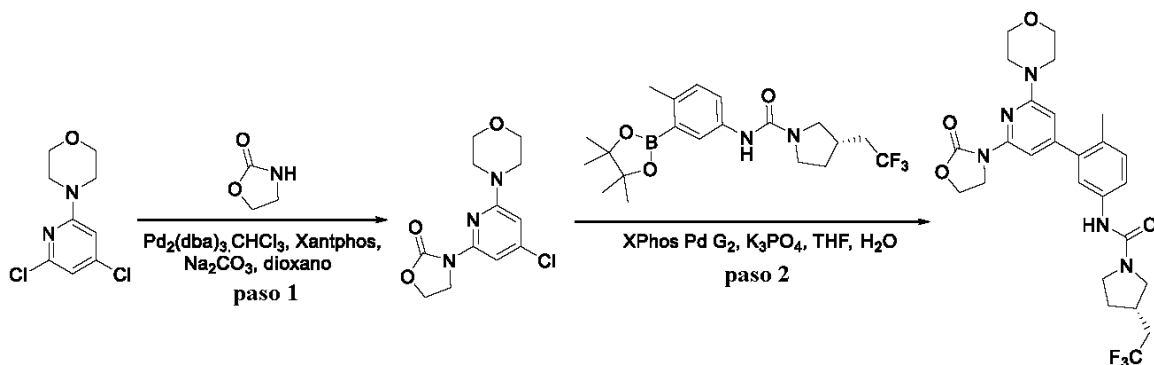
EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (3/1) para proporcionar 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-2-ona (440 mg, 57%) como un sólido marrón. MS ESI calculado para C₁₃H₁₆ClN₃O₃ [M + H]⁺, 298.09; encontrado 298.05. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.81 (s, 1H), 6.40-6.39 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.88-3.68 (m, 5H), 3.57-3.47 (m, 5H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.10-1.76 (m, 1H).

[00705] Ejemplo 114: (3*S*)-*N*-[3-[2-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

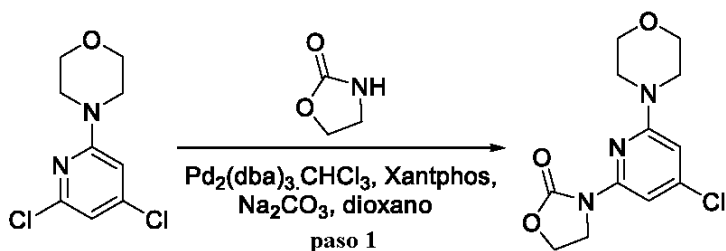


[00706] Una mezcla de 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-2-ona (100 mg, 0.336 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (111 mg, 0.269 mmol), Precatalizador 2nd XPhos (26 mg, 0.034 mmol), K₃PO₄ (143 mg, 0.672 mmol), THF (2 mL) y H₂O (0.2 mL) se agitó durante 2 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto no puro se purificó por TLC preparativa con PE/EtOAc/EtOH (8/3/1) para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-[2-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (76 mg, 41%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₂F₃N₅O₄ [M + H]⁺, 548.24; encontrado 548.30. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.73 (s, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 6H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 5H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 6H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, Cloroformo-*d*) δ -64.95 (3F).

[00707] Ejemplo 115: (3*S*)-*N*-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

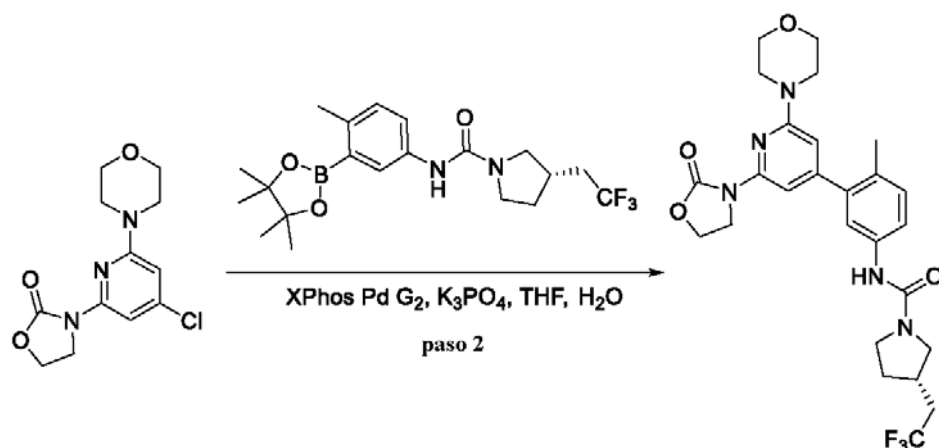


[00708] Preparación 115A: 3-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-1,3-oxazolidin-2-ona



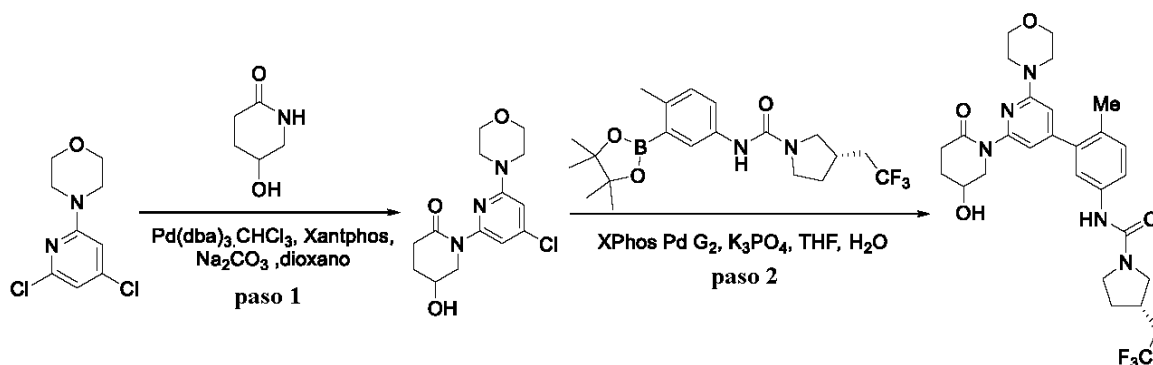
[00709] A una solución agitada de 4-(4,6-dicloropiridin-2-il)morfolina (200 mg, 0.858 mmol), Na_2CO_3 (182 mg, 1.716 mmol) y oxazolidinona (112 mg, 1.287 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (89 mg, 0.086 mmol) y XantPhos (99 mg, 0.172 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar 3-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-1,3-oxazolidin-2-ona (130 mg, 53%) como un sólido marrón. MS ESI calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. 284.07, encontrado 284.05. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7.62 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.34 d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 2H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 4H), 3.49-3.47 (m, 4H).

[00710] Ejemplo 115: (3S)-N-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

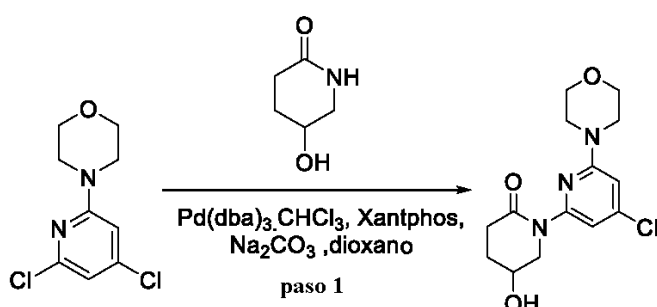


[00711] A una solución agitada de 3-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-1,3-oxazolidin-2-ona (130 mg, 0.458 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (189 mg, 0.458 mmol) y K₃PO₄ (195 mg, 0.916 mmol) en THF (2 mL) y H₂O (0.2 mL) se adicionó Precatalizador 2nd XPhos (36 mg, 0.046 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1). El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C¹⁸; fase móvil, CH₃CN en agua (10 mmol/L NH₄HCO₃), 5% a 95% de gradiente; detector, UV 254 nm para proporcionar (3S)-N-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (122 mg, 50%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₆H₃₀F₃N₅O₄ [M + H]⁺. 534.22, encontrado 534.30. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.52 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.49-4.44 (m, 2H), 4.31-4.26 (m, 2H), 3.84-3.76 (m, 5H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 5H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 6H), 1.77-1.73 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, Cloroformo-*d*) δ -64.95 (3F).

[00712] Ejemplo 116: (3S)-N-(3-[2-[5-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

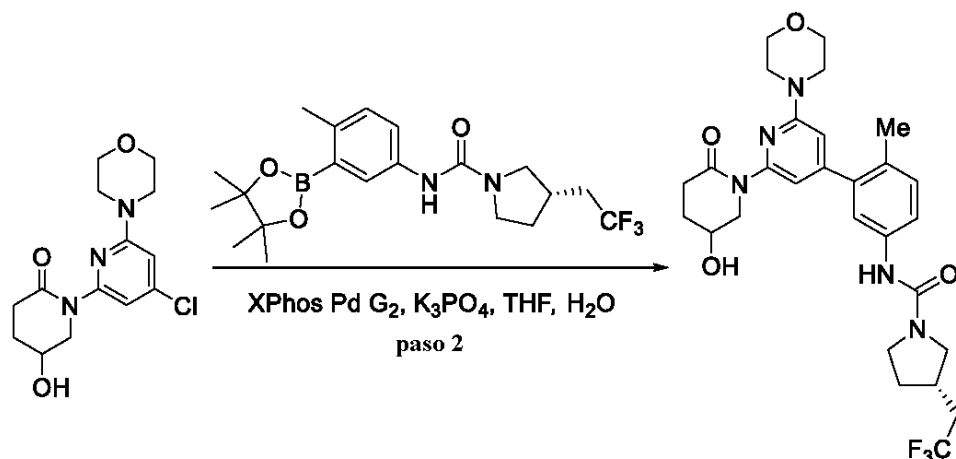


[00713] Preparación 116A: 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-5-hidroxipiperidin-2-ona de terc-butilo



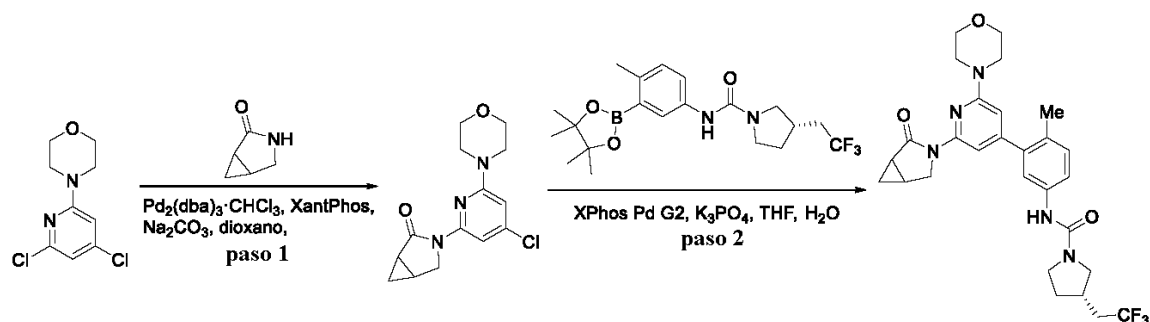
[00714] A una mezcla de 4-(4,6-dicloropiridin-2-il)morfolina (500 mg, 2.145 mmol) y 5-hidroxipiperidin-2-ona (370 mg, 3.218 mmol) en dioxano (7 mL) se agregaron XantPhos (248 mg, 0.429 mmol) y Na_2CO_3 (455 mg, 4.290 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (222 mg, 0.215 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (15 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-5-hidroxipiperidin-2-ona (498 mg, 74%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$. 312.10, encontrado 312.05. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.29 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 4H), 3.48-3.45 (m, 4H), 2.62-2.40 (m, 2H), 1.98-1.97 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H).

[00715] Ejemplo 116: (3S)-N-[3-[2-(5-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

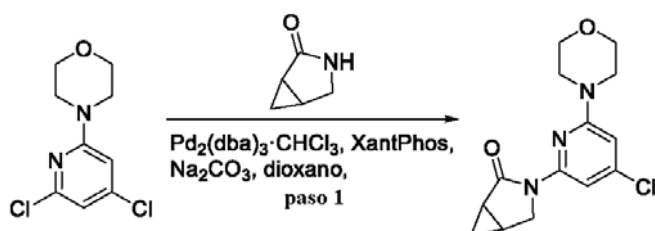


[00716] A una mezcla agitada de 1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-5-hidroxipiperidin-2-ona (250 mg, 0.802 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (264 mg, 0.641 mmol) en THF (8 mL) y H₂O (0.8 mL) se agregaron K₃PO₄ (340 mg, 1.604 mmol) y Precatalizador 2nd XPhos (63 mg, 0.080 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (3S)-N-[3-[2-(5-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (274 mg, 61%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₈H₃₄F₃N₅O₄ [M + H]⁺ 562.26, encontrado 562.20.

[00717] Ejemplo 117: (3S)-N-(4-metil-3-(2-morfolino-6-(2-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)piridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

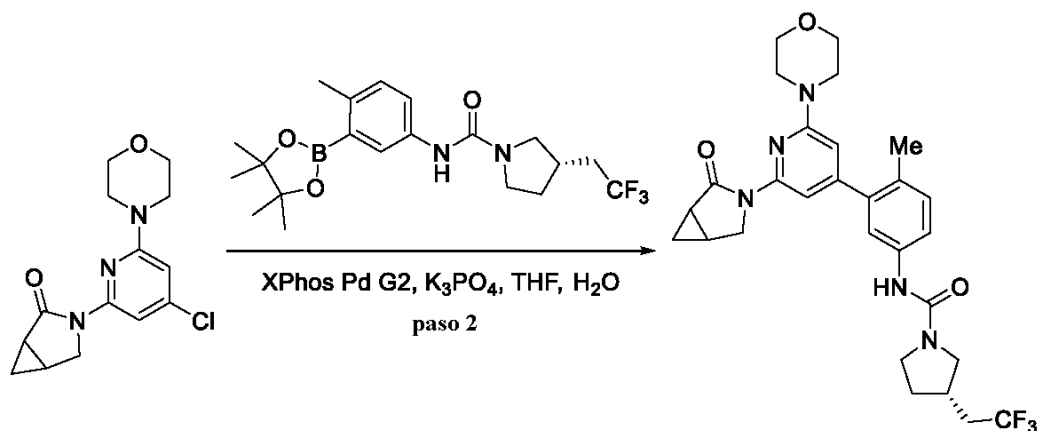


[00718] Preparación 117A: 3-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona



[00719] Una mezcla de 4-(4,6-dicloropiridin-2-il)morfolina (500 mg, 2.145 mmol), 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona (187 mg, 1.931 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (222 mg, 0.215 mmol), XantPhos (248 mg, 0.429 mmol) y Na_2CO_3 (455 mg, 4.290 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó durante 3 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar 3-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona (810 mg, 86%) como un sólido rojo. MS ESI calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 294.09, encontrado 294.05. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7.74 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.47-3.45 (m, 4H), 2.15-2.11 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.24-1.19 (m, 1H), 0.80-0.77 (m, 1H).

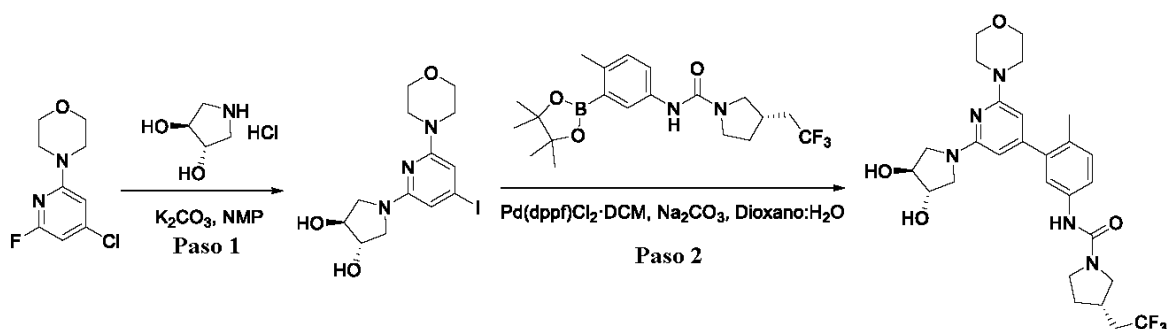
[00720] Ejemplo 117: (3S)-N-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[2-oxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]piridin-4-il]fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



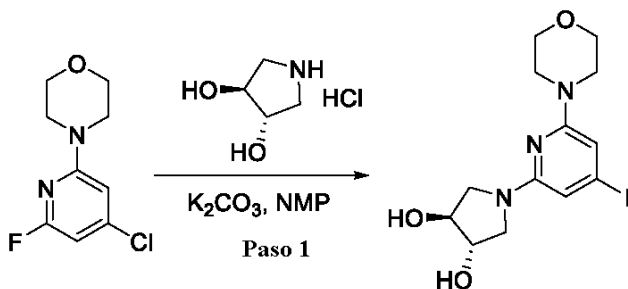
[00721] Una mezcla de 3-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-ona (200 mg, 0.681 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (225 mg, 0.545 mmol), Precatalizador 2nd XPhos (54 mg, 0.068 mmol) y K_3PO_4 (289 mg, 1.362 mmol) en THF (2 mL) y H_2O (0.2 mL) se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (3S)-N-[4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-[2-oxo-3-azabicyclo [3.1.0]hexan-3-il] piridin-4-il] fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

(109 mg, 29%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{28}H_{32}F_3N_5O_3$ $[M + H]^+$, 544.25, encontrado 544.35. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo- d) δ 7.63 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 2.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.26-7.14 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.83-3.76 (m, 5H), 3.61-3.58 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 5H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.31-2.28 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 6H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H), 0.81-0.77 (m, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, Cloroformo- d) δ -64.94 (3F).

[00722] Ejemplo 118: (3S)-N-(3-[2-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

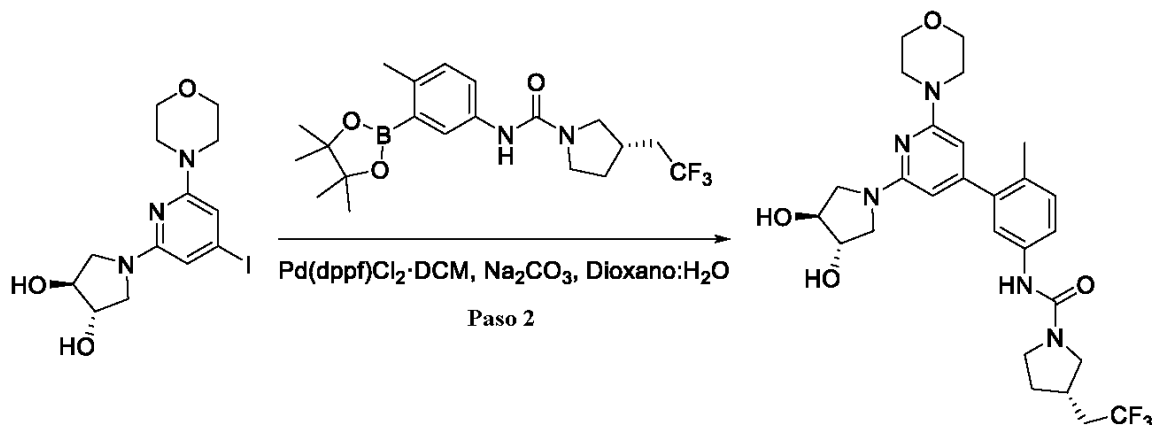


[00723] Preparación 118A: (3S,4S)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3,4-diol



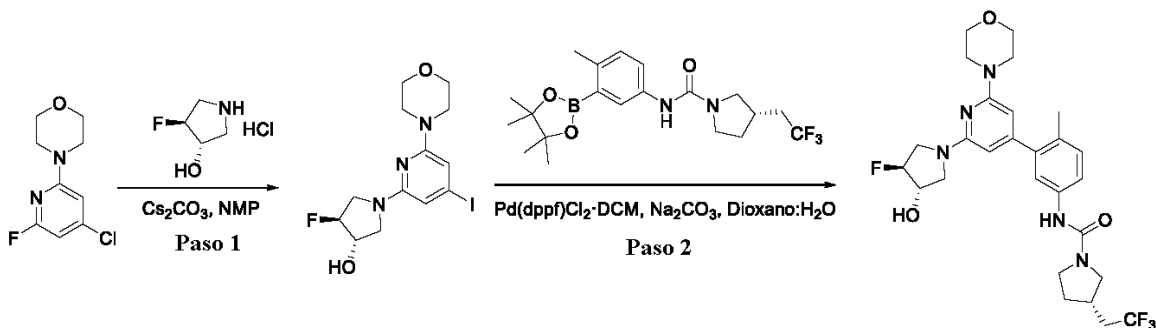
[00724] Una mezcla de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (200 mg, 0.649 mmol), K_2CO_3 (358 mg, 2.597 mmol) y clorhidrato de (3S,4S)-pirrolidin-3,4-diol (181 mg, 1.298 mmol) en NMP (1.6 mL) se agitó durante 16 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con hexano/EtOAc/EtOH (4/3/1) para proporcionar (3S,4S)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3,4-diol (237 mg, 93%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{13}H_{18}IN_3O_3$ $[M + H]^+$, 392.04 encontrado 391.95. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.31 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.99-3.98 (m, 2H), 3.68-3.65 (m, 4H), 3.50-3.49 (m, 2H), 3.46-3.45 (m, 4H), 3.27-3.23 (m, 2H).

[00725] Ejemplo 118: (3S)-N-(3-[2-[(3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

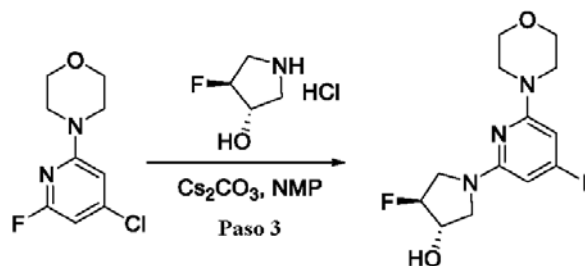


[00726] Una mezcla de (3S,4S)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il] pirrolidin-3,4-diol (120 mg, 0.307 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (113 mg, 0.276 mmol), Na₂CO₃ (98 mg, 0.920 mmol), dioxano (3 mL), H₂O (0.75 mL) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (25 mg, 0.031 mmol) se agitó durante 3 h a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con CH₂Cl₂/CH₃OH (10:1) para proporcionar (3S)-N-(3-[2-[(3S,4S)-3,4-dihroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (76,3 mg, 45%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₄F₃N₅O₄ [M + H]⁺, 550.26 encontrado 550.30. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 5H), 3.54-3.51 (m, 3H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.30-3.29 (m, 3H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36 (3F).

[00727] Ejemplo 119: (3S)-N-(3-[2-[(3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

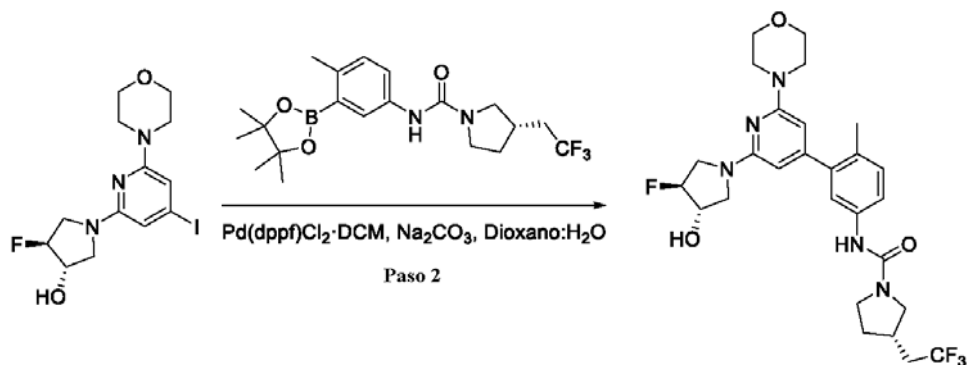


[00728] Preparación 119A: (3S,4S)-4-fluoro-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-ol



[00729] A una mezcla agitada de clorhidrato de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (300 mg, 0.974 mmol) y (3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-ol (165 mg, 1.168 mmol) en NMP (3 mL) se adicionó Cs_2CO_3 (635 mg, 1.947 mmol) se agitó durante 2 h en porciones a 130 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (5/1) para proporcionar (3S,4S)-4-fluoro-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-ol (113 mg, 29%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FIN}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 394.04 encontrado 394.00. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.32 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.06 (d, $J = 51.2$ Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 3.85-3.66 (m, 7H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 4H).

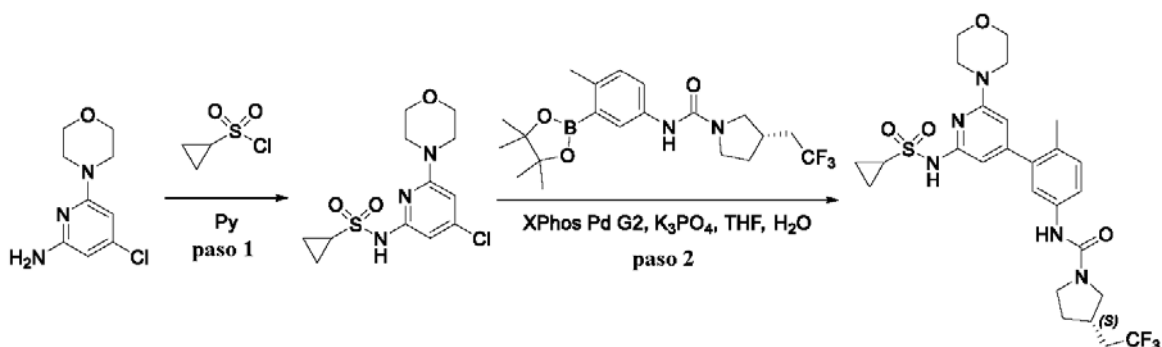
[00730] Ejemplo 119: (3S)-N-(3-[2-[(3S,4S)-3-fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



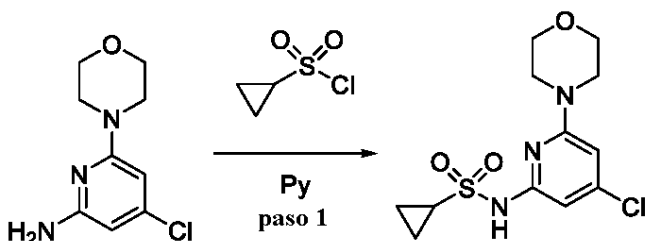
[00731] Una mezcla de (3S,4S)-4-fluoro-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-ol (90 mg, 0.218 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (90 mg, 0.218 mmol), 1,4-dioxano (1.8 mL), H_2O (0.45 mL), Na_2CO_3 (69 mg, 0.653 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (18 mg, 0.022 mmol) se agitó durante 16 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 4 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (5/1) para proporcionar (3S)-N-(3-[2-[(3S,4S)-3-fluoro-4-

hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (74,9 mg, 62%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{33}F_4N_5O_3$ [$M + H$] $^+$, 552.25 encontrado 552.35. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7.37 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.07 (d, $J = 50.8$ Hz, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 3.92-3.71 (m, 8H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 4H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 6H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, cloroformo- d) δ -63.93 (3F), -182.75 (1F).

[00732] Ejemplo 120: (3S)-N-[3-[2-ciclopropanesulfonamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

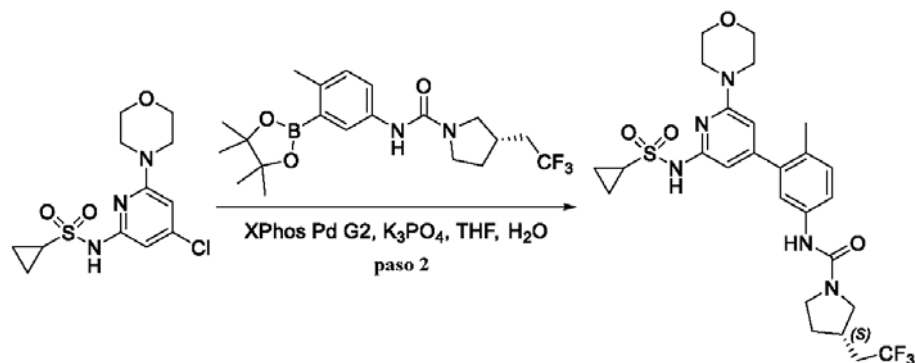


[00733] Preparación 120A: *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]ciclopropanosulfonamida



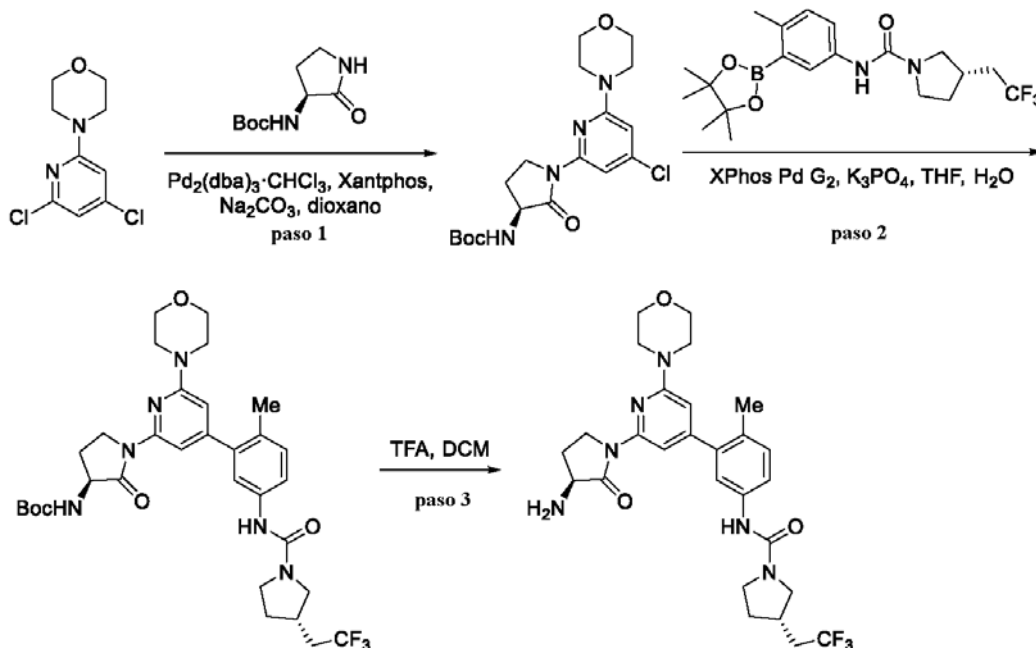
[00734] Una mezcla de 4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (200 mg, 0.936 mmol) en piridina (6 mL) y cloruro de ciclopropanesulfonilo (197 mg, 1.404 mmol) se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice C18; fase móvil, CH_3CN en agua (con 10 mmol/L NH_4HCO_3), gradiente 10% a 95%; detector, UV 254 nm para proporcionar *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]ciclopropanosulfonamida (127 mg, 17%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{12}H_{16}ClN_3O_3S$ [$M + H$] $^+$, 318.06, encontrado 318.10. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 6.65 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.91-3.71 (m, 4H), 3.59-3.39 (m, 4H), 2.80-2.76 (m, 1H), 1.41-1.23 (m, 2H), 1.19-0.97 (m, 2H).

[00735] Ejemplo 120: (3S)-N-[3-[2-ciclopropanesulfonamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

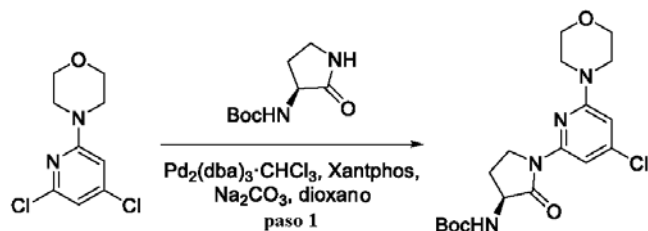


[00736] Una mezcla de *N*-[4-chloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il] ciclopropanosulfonamida (100 mg, 0.300 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (116.8 mg, 0.300 mmol), Precatalizador 2nd XPhos (24 mg, 0.030 mmol) y K₃PO₄ (135mg, 0.640 mmol) en THF (5 mL) y H₂O (0.5 mL) se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-[2-ciclopropanesulfonamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2 trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (69 mg, 38%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₆H₃₂F₃N₅O₄S [M + H]⁺, 568.21, encontrado 568.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.86-3.62 (m, 5H), 3.60-3.41 (m, 5H), 3.32-3.27 (m, 1H), 3.17-2.93 (m, 2H), 2.50-2.29 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 1H), 1.04-1.02 (m, 4H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.36 (3F).

[00737] Ejemplo 121: (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*S*)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

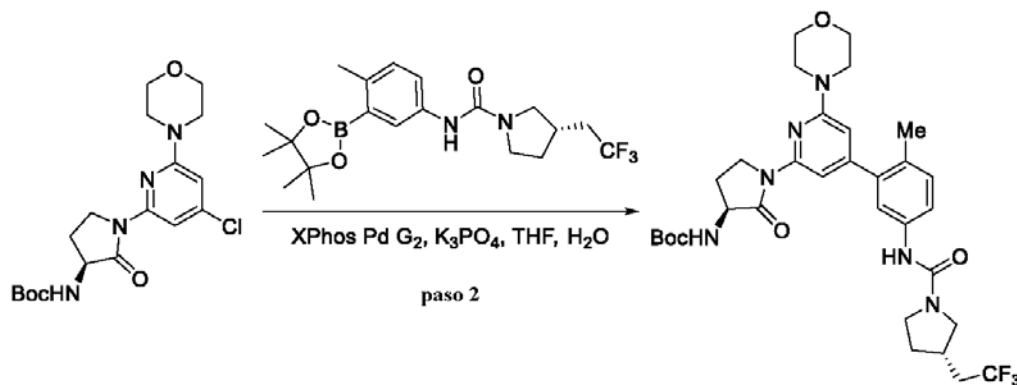


[00738] Preparación 121A: *N*-[(3*S*)-1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[00739] Una mezcla de 4-(4,6-dicloropiridin-2-il)morfolina (500 mg, 2.145 mmol), *N*-[(3*S*)-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (644 mg, 3.218 mmol), dioxano (5 mL), Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (222 mg, 0.215 mmol), XantPhos (248 mg, 0.429 mmol) y Na₂CO₃ (682 mg, 6.435 mmol) se agitó durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se inactivó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar *N*-[(3*S*)-1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (740 mg, 86%) como un sólido amarillo. MS ESI calculado para C₁₈H₂₅ClN₄O₄ [M + H]⁺, 397.16, encontrado 397.25. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 4H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 4H), 2.74-2.70 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

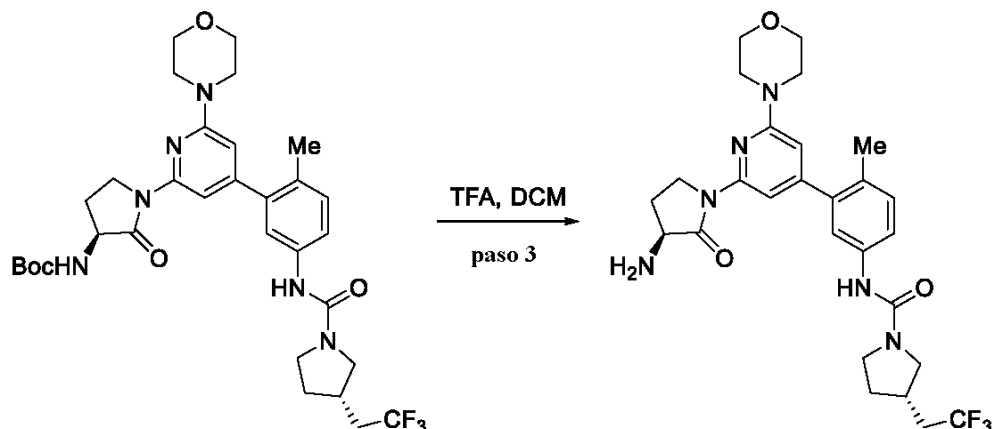
[00740] Preparación 121B: *n*-[(3*S*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[00741] Una mezcla de *N*-[(3*S*)-1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.504 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (228 mg, 0.554 mmol), THF (5 mL), H₂O (0.5 mL), Precatalizador 2nd XPhos (39 mg, 0.050 mmol) y K₃PO₄ (213 mg, 1.008 mmol) se agitó durante 2 h a 80 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró

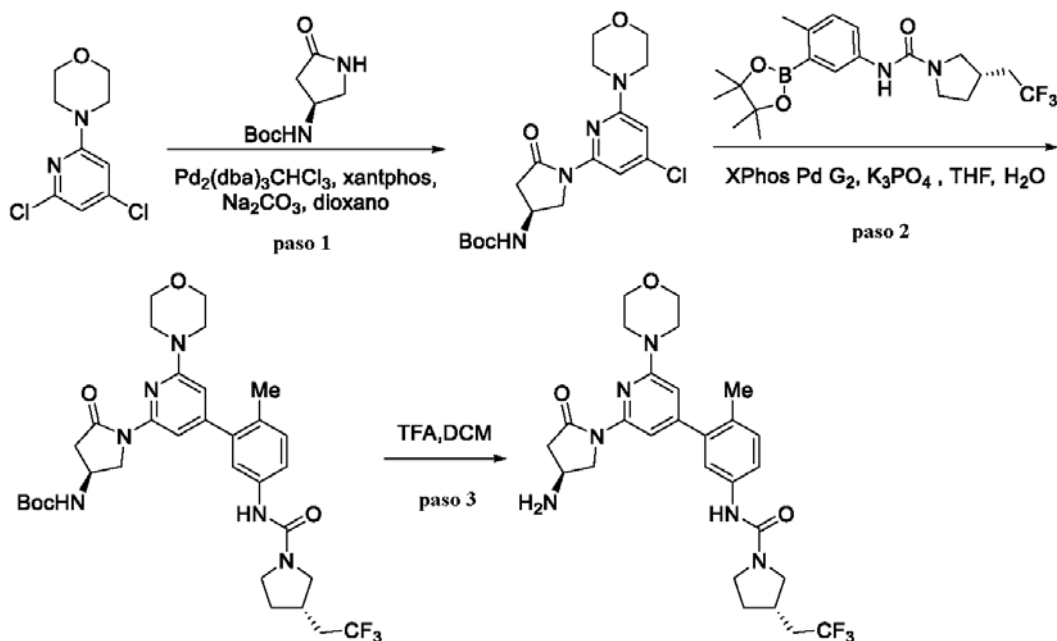
bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con PE/EtOAc/EtOH (4/3/1) para proporcionar *N*-[(3*S*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (300 mg, 92%) como un aceite amarillo. MS ESI calculado para $C_{32}H_{41}F_3N_6O_5$ $[M + H]^+$, 647.31, encontrado 647.35.

[00742] Ejemplo 121: (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*S*)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

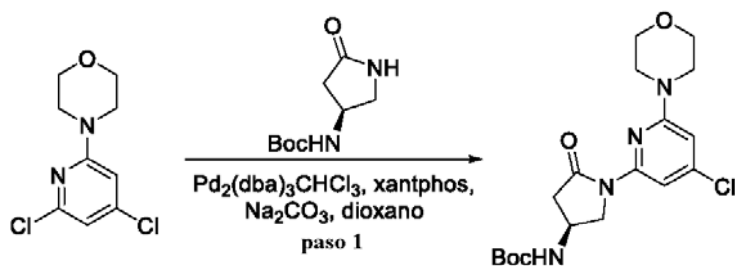


[00743] Una solución de *N*-[(3*S*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.309 mmol) y TFA (1 mL) en DCM (5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Esférica C18, 20~40 μ m, 120 g; Fase móvil A: agua (más 0.05% FA); Fase móvil B: CH_3CN ; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35% B a 75%, Detector: 220 nm. La mezcla resultante se diluyó con Na_2CO_3 (1 M, 10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*S*)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (129 mg, 76%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{33}F_3N_6O_3$ $[M + H]^+$, 547.26, encontrado 547.25. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.19 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 6H), 3.61-3.46 (m, 6H), 3.31-3.27 (m, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 3H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.78-1.56 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $DMSO-d_6$) δ -63.37 (3F).

[00744] Ejemplo 122: (3*S*)-*N*-(3-[2-[(4*S*)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

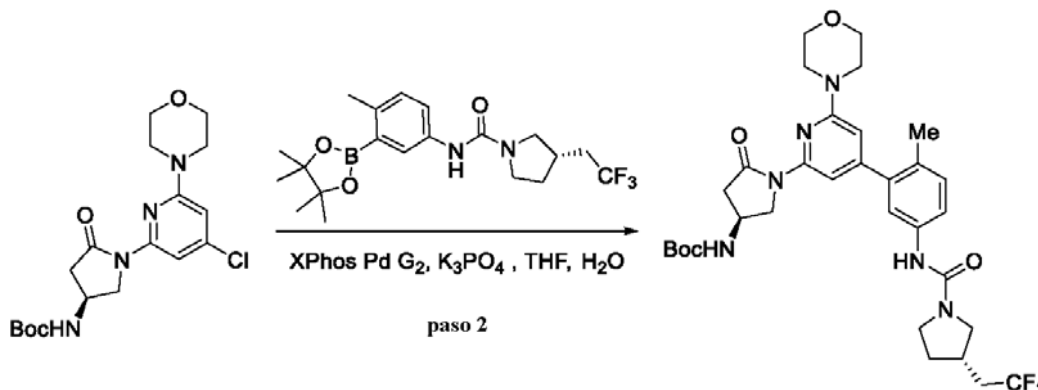


[00745] Preparación 122A: *N*-[(3*S*)-1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il] -5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



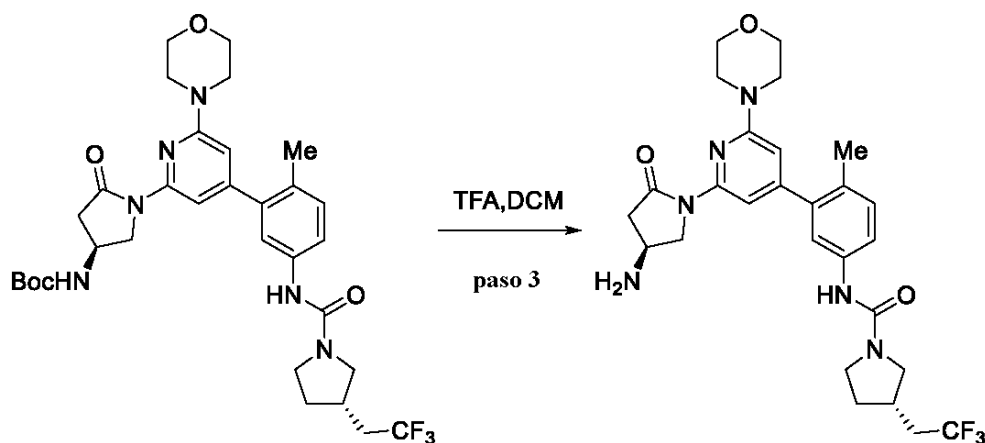
[00746] Una mezcla de 4-(4,6-dicloropiridin-2-il)morfolina (500 mg, 2.145 mmol), *N*-[(3*S*)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (644 mg, 3.218 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (222 mg, 0.215 mmol), Na_2CO_3 (682 mg, 6.435 mmol) y XantPhos (248 mg, 0.429 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar *N*-[(3*S*)-1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (750 mg, 88%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 397.16, encontrado 397.20. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.80 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.85-4.83 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.86-3.79 (m, 4H), 3.54-3.45 (m, 4H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

[00747] Preparación 122B: *N*-[(3*S*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[00748] A una mezcla agitada de *N*-[(3*S*)-1-(4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.504 mmol) y (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (249 mg, 0.605 mmol) en THF (6 mL) y H₂O (0.6 mL) se agregaron Precatalizador 2nd XPhos (39 mg, 0.050 mmol) y K₃PO₄ (213 mg, 1.008 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (4/3/1) para proporcionar *N*-[(3*S*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (300 mg, 92%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₃₂H₄₁F₃N₆O₅ [M + H]⁺, 647.31, encontrado 647.15.

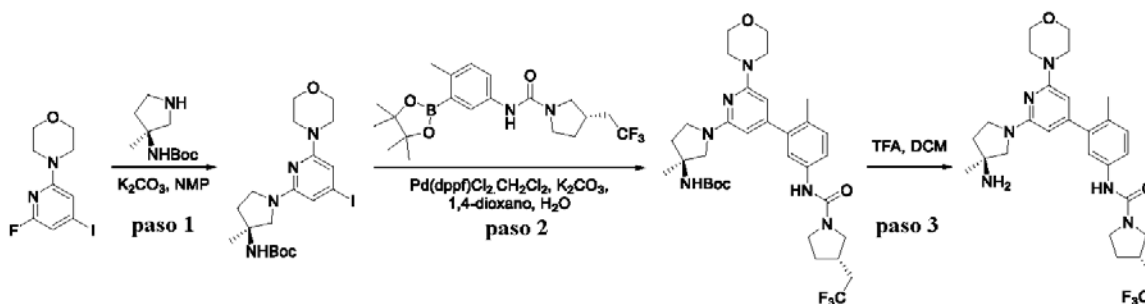
[00749] Ejemplo 122: (3*S*)-*N*-(3-[2-[(4*S*)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



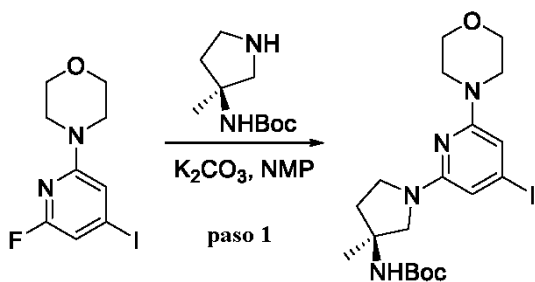
[00750] A una solución agitada de *N*-[(3*S*)-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)-5-oxopirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.309 mmol) en DCM (4 mL) se adicionó TFA (0.8 mL) a temperatura ambiente. La

mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Esférica C18, 20~40 μ m, 120 g; Fase móvil A: Agua (más 0.05% FA); Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 25% B a 55%B, Detector: 220 nm para proporcionar (3S)-N-(3-[2-[(4S)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (66 mg, 39%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₃F₃N₆O₃ [M + H]⁺, 547.26, encontrado 547.30. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.76-3.59 (m, 6H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.56-3.43 (m, 5H), 3.03 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 3H), 2.25-2.22 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.85 (brs, 2H), 1.66-1.55 (m, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, cloroformo-*d*) δ -64.94 (3F).

[00751] Ejemplo 123: (3S)-N-(3-[2-[(3S)-3-amino-3-metilpirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



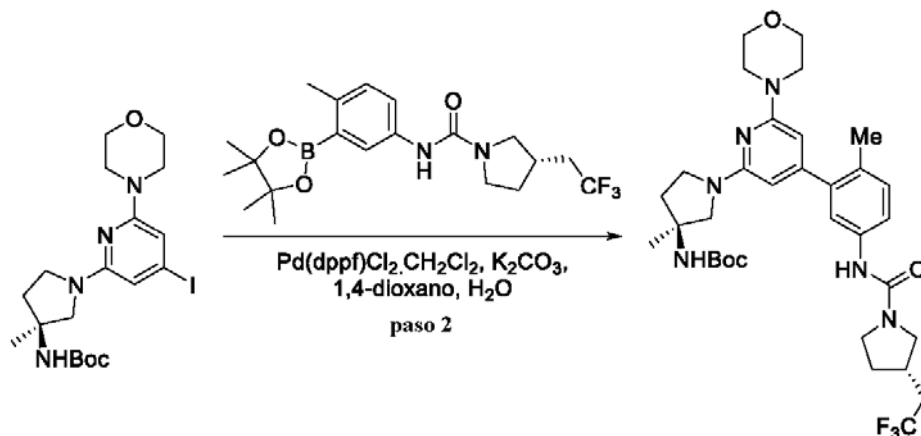
[00752] Preparación 123A: N-[(3S)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-metilpirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[00753] A una solución agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (693 mg, 2.249 mmol) y N-[(3S)-3-metilpirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (450 mg, 2.249 mmol) en NMP (15 mL) se adicionó K₂CO₃ (932 mg, 6.748 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (3/1) para

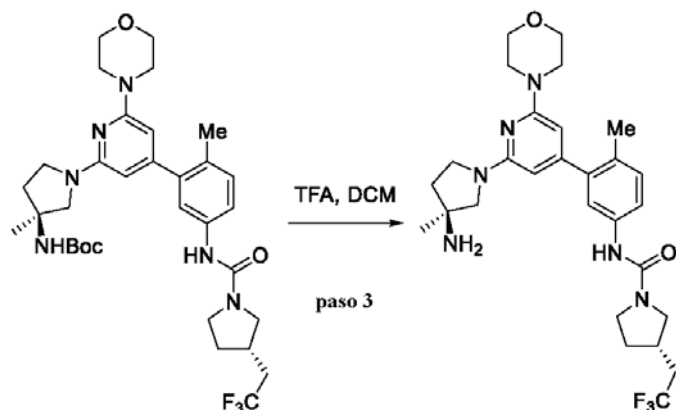
proporcionar *N*-[(3*S*)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il] -3-metilpirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (700 mg, 63%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{19}H_{29}N_4O_3$ $[M + H]^+$, 489.13, encontrado 489.05. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.26 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.85-3.76 (m, 4H), 3.64 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 6H), 3.39 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

[00754] Preparación 123B: *N*-[(3*S*)-3-metil-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo



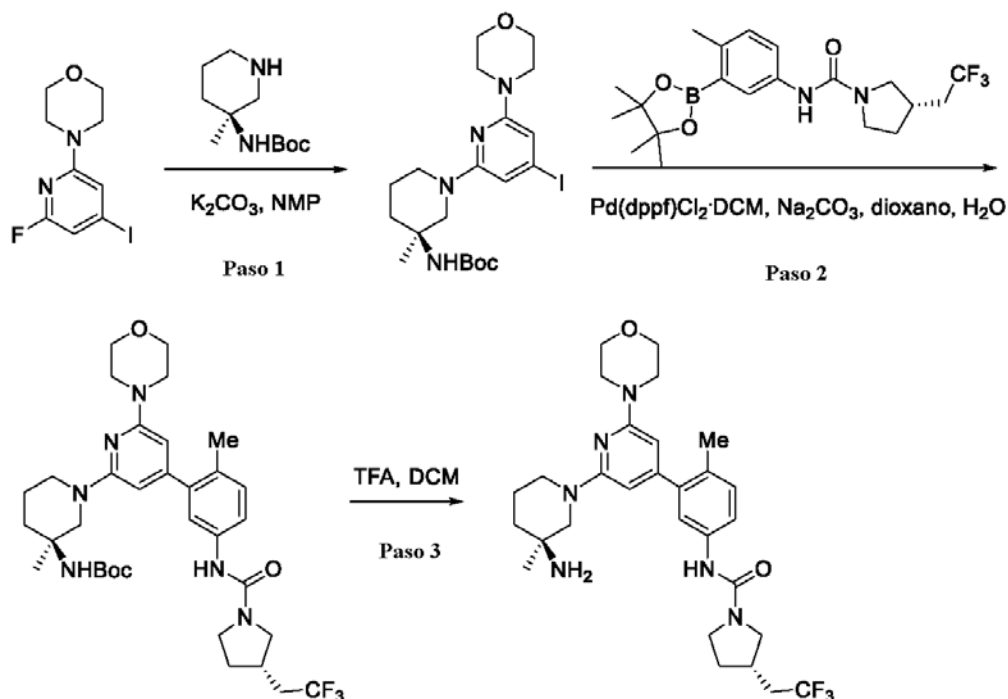
[00755] A una solución agitada de *N*-[(3*S*)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il] -3-metilpirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.410 mmol) y (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (185 mg, 0.450 mmol) en dioxano (6 mL) y H_2O (1.5 mL) se agregaron $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (33 mg, 0.041 mmol) y Na_2CO_3 (130 mg, 1.230 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EtOAc = 1/1) para proporcionar *N*-[(3*S*)-3-metil-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (220 mg, 83%) como un sólido marrón claro. MS ESI calculado para $C_{33}H_{45}F_3N_6O_4$ $[M + H]^+$, 647.35, encontrado 647.30.

[00756] Ejemplo 123: (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*S*)-3-amino-3-metilpirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

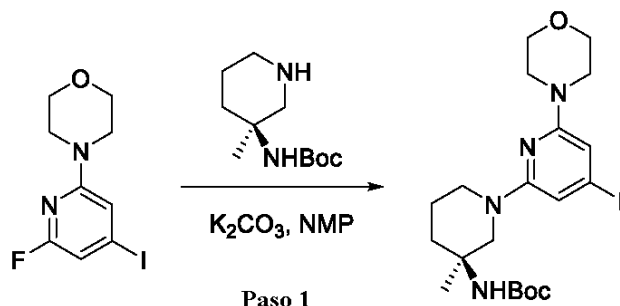


[00757] Una solución de *N*-[(3*S*)-3-metil-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.309 mmol) y TFA (1 mL) en DCM (5 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa con las siguientes condiciones: Columna: Esférica C18, 20~40 μm, 120 g; Fase móvil A: Agua (más 10 mM NH₄CO₃); Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 25% B a 55% B, Detector: 220 nm para proporcionar (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*S*)-3-amino-3-metilpirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (88 mg, 52%) como un sólido verde claro. MS ESI calculado para C₂₈H₃₇F₃N₆O₂ [M + H]⁺, 547.29, encontrado 547.30. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.72-3.68 (m, 5H), 3.55-3.23 (m, 10H), 3.04 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.49-2.37 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.81-1.60 (m, 5H), 1.25 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.35 (3F).

[00758] Ejemplo 124: (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*S*)-3-amino-3-metilpiperidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

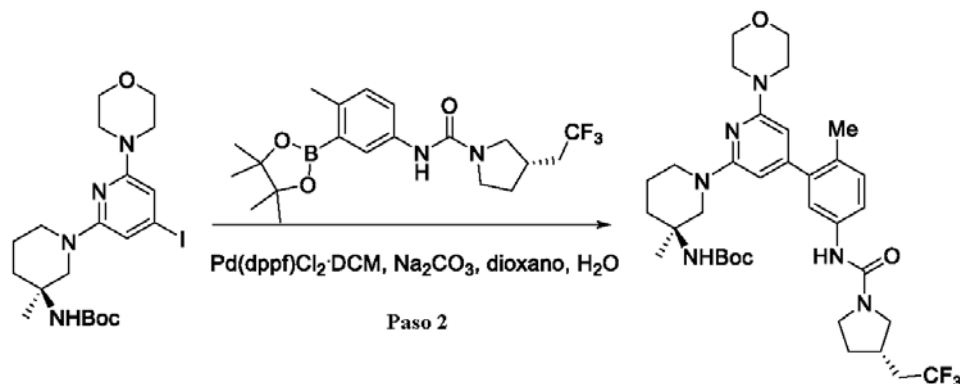


[00759] Preparación 124A: *N*-[(3*S*)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-metilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butilo



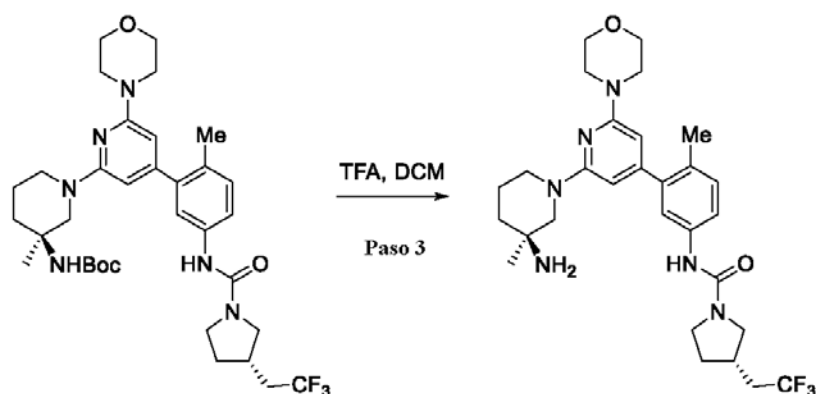
[00760] A una solución agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (646 mg, 2.100 mmol) y *N*-[(3*S*)-3-metilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (450 mg, 2.100 mmol) en NMP (5 mL) se adicionó K_2CO_3 (870 mg, 6.299 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 150 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (12/3/1) para proporcionar *N*-[(3*S*)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-metilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (270 mg, 25%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para $C_{20}H_{31}IN_4O_3$ $[M + H]^+$, 503.14, encontrado 503.00. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.46 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.20 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 4H), 3.48-3.42 (m, 4H), 3.03-2.82 (m, 1H), 2.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (s, 3H).

[00761] Preparación 124B: *N*-[(3*S*)-3-metil-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo



[00762] A una solución agitada de *N*-[(3*S*)-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-metilpiperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.398 mmol) y (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (180 mg, 0.438 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H₂O (0.5 mL) se agregaron Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (32 mg, 0.040 mmol) y Na₂CO₃ (126.58 mg, 1.194 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar *N*-[(3*S*)-3-metil-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (230 mg, 87%) como un sólido marrón claro. MS ESI calculado para C₃₄H₄₇F₃N₆O₄ [M + H]⁺, 661.36, encontrado 661.40.

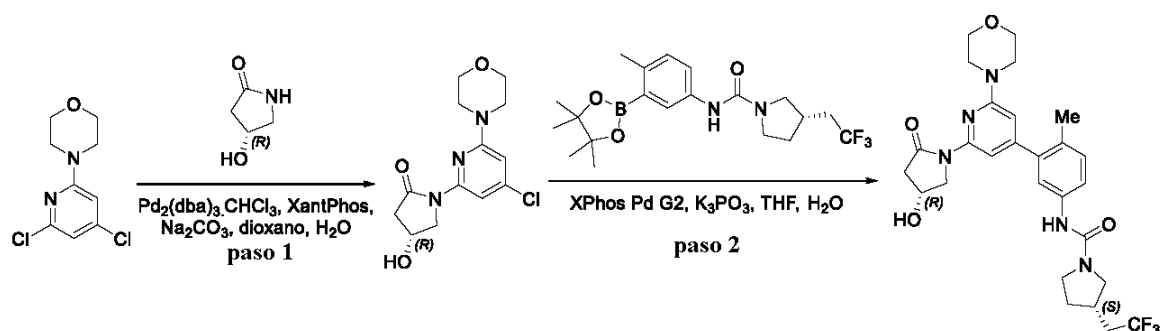
[00763] Ejemplo 124: (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*S*)-3-amino-3-metilpiperidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



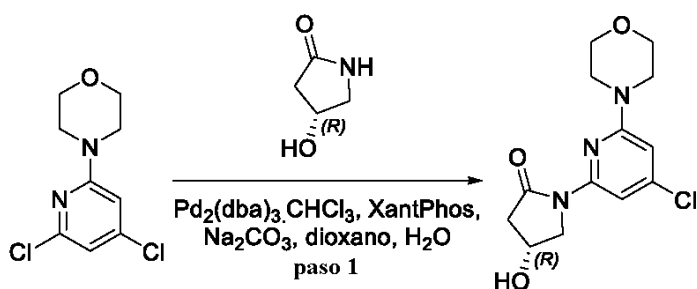
[00764] Una solución de *N*-[(3*S*)-3-metil-1-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.303 mmol) y TFA (0.4 mL) en DCM (2 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con CH₂Cl₂/MeOH (8/1). El producto crudo se

purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Columna XBridge Prep Phenyl OBD, 19×150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (10mmol/L NH₄HCO₃), Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 40% B a 50% B; 254/210 nm para proporcionar (3*S*)-*N*-(3-[2-[(3*S*)-3-amino-3-metilpiperidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (29 mg, 17%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₂₉H₃₉F₃N₆O₂ [M + H]⁺, 560.31, encontrado 561.30. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.73-3.62 (m, 5H), 3.54-3.52 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 5H), 3.30-3.25 (m, 3H), 3.02 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 3H), 1.07 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.37 (3F).

[00765] Ejemplo 125: (3*S*)-*N*-(3-[2-[(4*R*)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



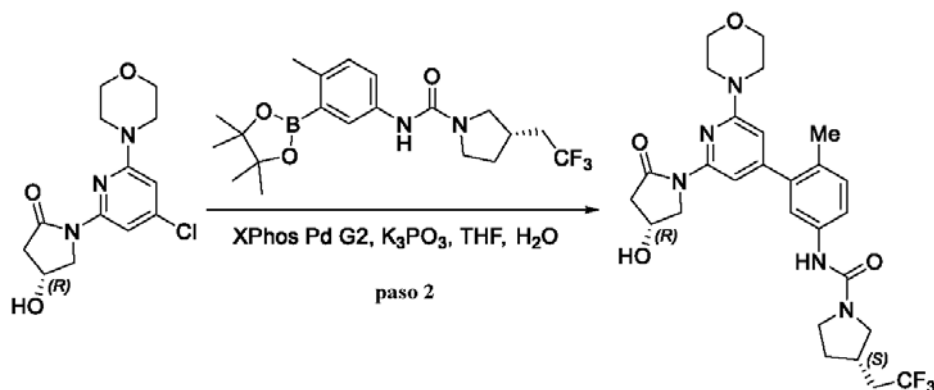
[00766] Preparación 125A: (4*R*)-1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-4-hidroxipirrolidin-2-ona



[00767] Una mezcla de 4-(4,6-dicloropiridin-2-il)morfolina (500 mg, 2.145 mmol), (4*R*)-4-hidroxipirrolidin-2-ona (195 mg, 1.931 mmol), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (222 mg, 0.215 mmol), XantPhos (248 mg, 0.429 mmol) y Na₂CO₃ (455 mg, 4.290 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (4*R*)-1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-4-hidroxipirrolidin-2-ona (550 mg, 78%) como un sólido marrón. MS ESI calculado para C₁₃H₁₆ClN₃O₃ [M + H]⁺, 298.09, encontrado 298.05. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.83 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.60 (s, 1H),

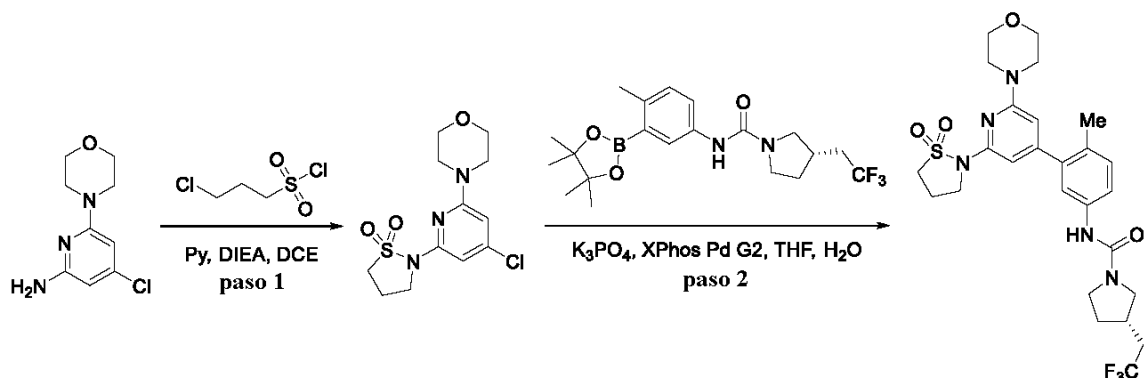
4.19 (dd, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 4H), 3.52-3.45 (m, 4H), 2.97 (dd, $J = 17.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.10 (s, 1H).

[00768] Ejemplo 125: (3S)-N-(3-[2-[(4R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

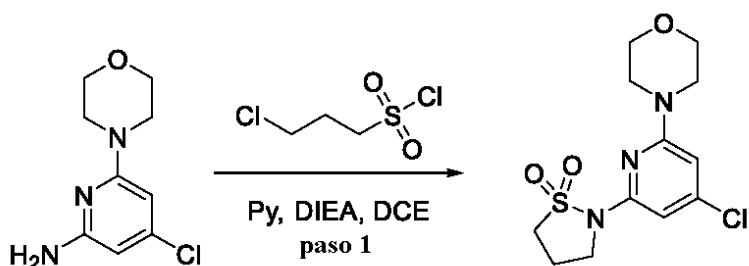


[00769] Una mezcla de (4R)-1-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-2-ona (150 mg, 0.504 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (166 mg, 0.403 mmol), Precatalizador 2nd XPhos (40 mg, 0.050 mmol) y K₃PO₄ (214 mg, 1.008 mmol) en THF (1.5 mL) y H₂O (0.2 mL) se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con PE/EtOAc/EtOH (8/3/1) para proporcionar (3S)-N-(3-[2-[(4R)-4-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (126 mg, 45%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₂F₃N₅O₄ [M + H]⁺, 548.24, encontrado 548.25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.73-3.70 (m, 5H), 3.68-3.46 (m, 5H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 1H), 2.89-2.87 (m, 1H), 2.53-2.32 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.37 (3F).

[00770] Ejemplo 126: (3S)-N-[3-[2-(1,1-dioxo-1 λ 6,2-tiazolidin-2-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

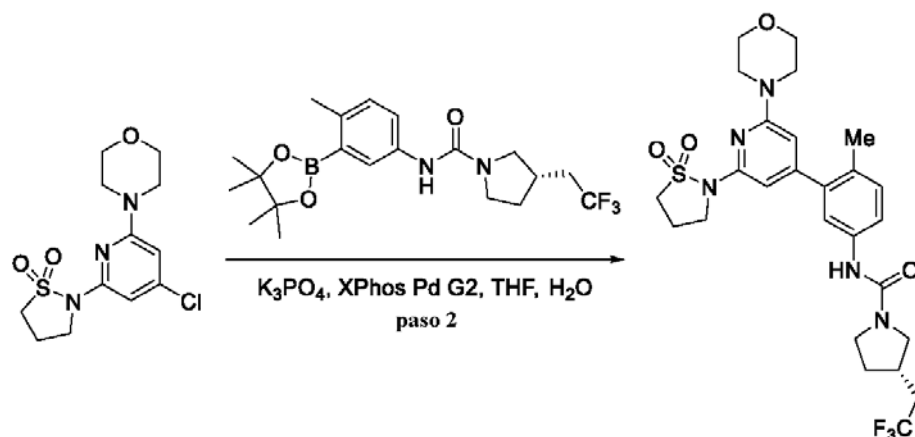


[00771] Preparación 126A: 2-[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-1lambda6,2-tiazolidina-1,1-diona



[00772] A una mezcla agitada de 4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (250 mg, 1.200 mmol), piridina (0.5 mL) y DIEA (756 mg, 6.000 mmol) en DCE (5 mL) se adicionó cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (414 mg, 2.300 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se inactivó con Na₂CO₃ sat. (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar 2-[6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-1lambda6,2-tiazolidina-1,1-diona (200 mg, 34%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₁₂H₁₆ClN₃O₃S [M + H]⁺, 318.06, encontrado 318.05. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.86-3.74 (m, 4H), 3.51-3.49 (m, 4H), 3.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.51-2.46 (m, 2H).

[00773] Ejemplo 126: (3S)-N-[3-[2-(1,1-dioxo-1lambda6,2-tiazolidin-2-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00774] Se agitó una mezcla de 2-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il] -1lambda6,2-tiazolidin-1,1-diona (200 mg, 0.630 mmol), (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5-trimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (200 mg, 0.500 mmol), K_3PO_4 (267 mg, 0.130 mmol) y Precatalizador 2nd XPhos (53 mg, 0.006 mmol) en THF (2 mL) y H_2O (0.2 mL) durante 2 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (3S)-N-[3-[2-(1,1-dioxo-1lambda6,2-tiazolidin-2-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (115 mg, 32%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 568.21, encontrado 568.15. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.43 (dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.00 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.93-3.69 (m, 5H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 4H), 3.48-3.37 (m, 3H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.62-2.47 (m, 3H), 2.34-2.21 (m, 6H), 1.81-1.70 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*) δ -64.95 (3F).

[00775] Ejemplo 127: (S)-N-(3-(2-((R)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

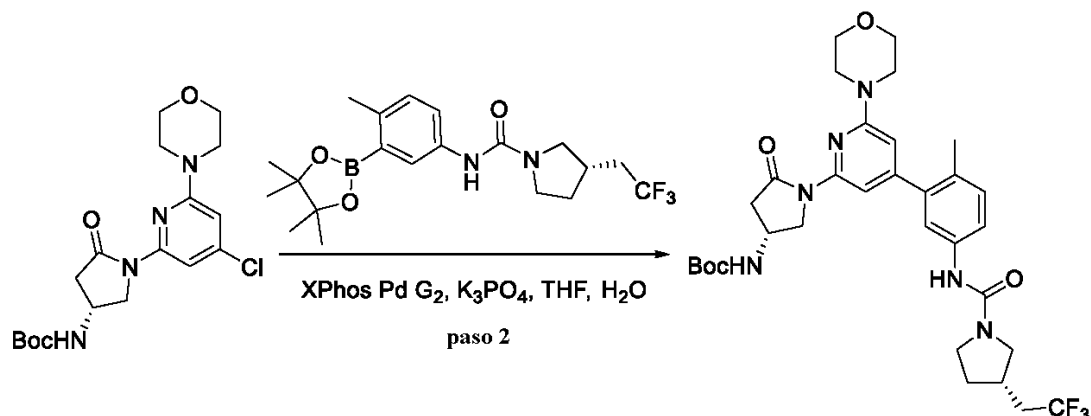
Chemical reaction scheme for Step 1:

Starting materials: 2,6-dichloro-4-(4-morpholinyl)pyridine and N-Boc-4-morpholinylpyrrolidine-2-one.

Reagents: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$, Xantphos, Na_2CO_3 , dioxano.

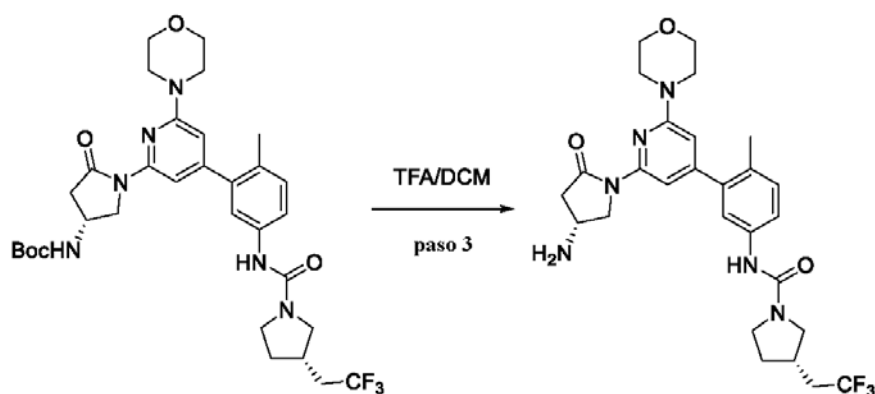
Product: 1-(4-(4-morpholinyl)-2-chloro-6-(chloromethyl)pyridin-3-yl)-N-Boc-pyrrolidine-2-one.

[00778] Preparación 127B: ((*R*)-1-(4-(2-metil-5-((*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-1-carboxamido) fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo



[00779] Se agitó una mezcla de (*R*)-1-(4-cloro-6-morfolinopiridin-2-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0.505 mmol) y (*S*)-*N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (250 mg, 0.606 mmol), Precatalizador 2nd XPhos (40 mg, 0.051 mmol) y K₃PO₄ (212 mg, 1.010 mmol) en THF (5 mL) y H₂O (0.5 mL) durante 3 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (1/1) para proporcionar ((*R*)-1-(4-(2-metil-5-((*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (293 mg, 90%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₃₂H₄₁F₃N₆O₅⁺ [M + H]⁺, 647.31, encontrado 647.20.

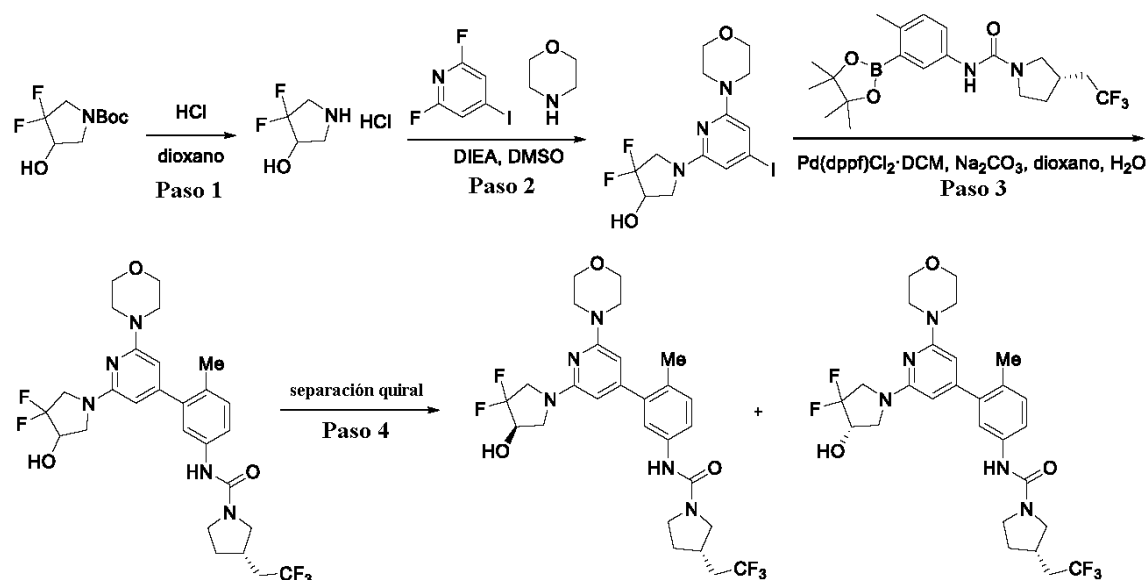
[00780] Ejemplo 127: (*S*)-*N*-(3-(2-((*R*)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



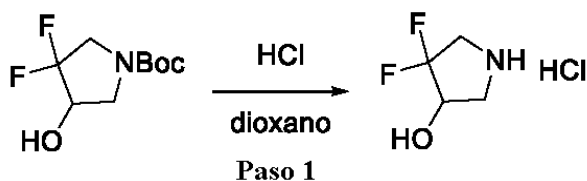
[00781] Una mezcla de ((*R*)-1-(4-(2-metil-5-((*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)-5-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0.309 mmol), DCM (5.0 mL) y TFA (0.5 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Esférica C18, 20~40 µm, 120 g; Fase móvil A: agua (más 10 mM NH₄CO₃); Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35% B a 65% B; Detector: 220 nm para proporcionar (*S*)-*N*-(3-(2-((*R*)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-

6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (90.5 mg, 53%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{33}F_3N_6O_3$ $[M + H]^+$, 547.26, encontrado 547.30. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d_6) δ 7.75 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 6H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.49-3.37 (m, 5H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.60-2.43 (m, 2H), 2.29-2.20 (m, 6H), 1.76-1.63 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, cloroformo- d_6) δ -64.94 (3F).

[00782] Ejemplos 128 y 129: (3S)-N-(3-{2-[4R)-3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (3S)-N-(3-{2-[4S)-3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

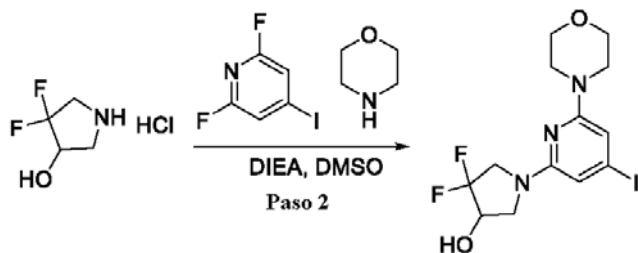


[00783] Preparación 128A: clorhidrato de 4,4-difluoropirrolidin-3-ol



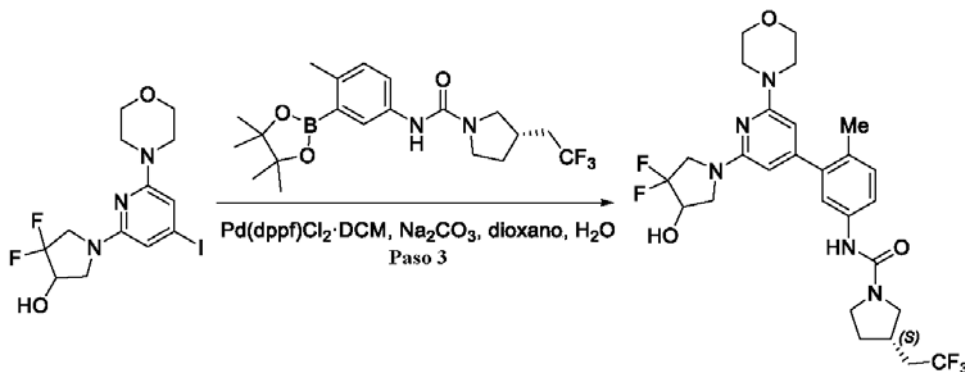
[00784] A una solución agitada de 3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1.344 mmol) en DCM (5 mL) se adicionó HCl en dioxano (1 mL, 1 M) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar clorhidrato de 4,4-difluoropirrolidin-3-ol (350 mg, crudo) como un aceite amarillo. $C_4H_8ClF_2NO$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.33-4.31 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H).

[00785] Preparación 128B: 4-yodo-N-(4-metiloxan-4-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina



[00786] A una solución agitada de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (350 mg, 1.452 mmol) y clorhidrato de 4,4-difluoropirrolidin-3-ol (214 mg, 1.742 mmol) en DMSO (5 mL) se agregó DIEA (412 mg, 3.194 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 80 °C. A esto se adicionó morfolina (632 mg, 7.260 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (4/1) para proporcionar 4-yodo- *N*-(4-metiloxan-4-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (240 mg, 40%) como un sólido amarillo. MS ESI calculado para C₁₃H₁₆F₂IN₃O₂ [M + H]⁺, 412.03, encontrado 412.05. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.36 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.88-3.74 (m, 7H), 3.55-3.53 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 4H).

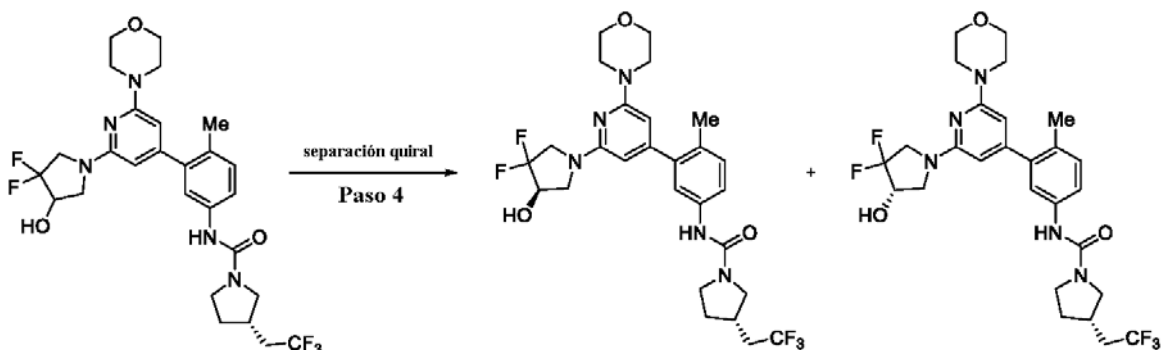
[00787] Preparación 128C: (3*S*)-*N*-[3-[2-(3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00788] Se agitó una mezcla de 4,4-difluoro-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-ol (240 mg, 0.584 mmol) y (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (240 mg, 0.582 mmol), 1,4-dioxano (2.4 mL), H₂O (0.6 mL), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (47 mg, 0.058 mmol) y Na₂CO₃ (185 mg, 1.752 mmol) durante 2 h a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (2/3/1) para proporcionar (3*S*)-*N*-[3-[2-(3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-

1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (265 mg, 79%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{32}F_5N_5O_3$ $[M + H]^+$, 570.24, encontrado 570.30.

[00789] Ejemplos 128 y 129: (3S)-N-(3-{2-[(4R)-3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (3S)-N-(3-{2-[(4S)-3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

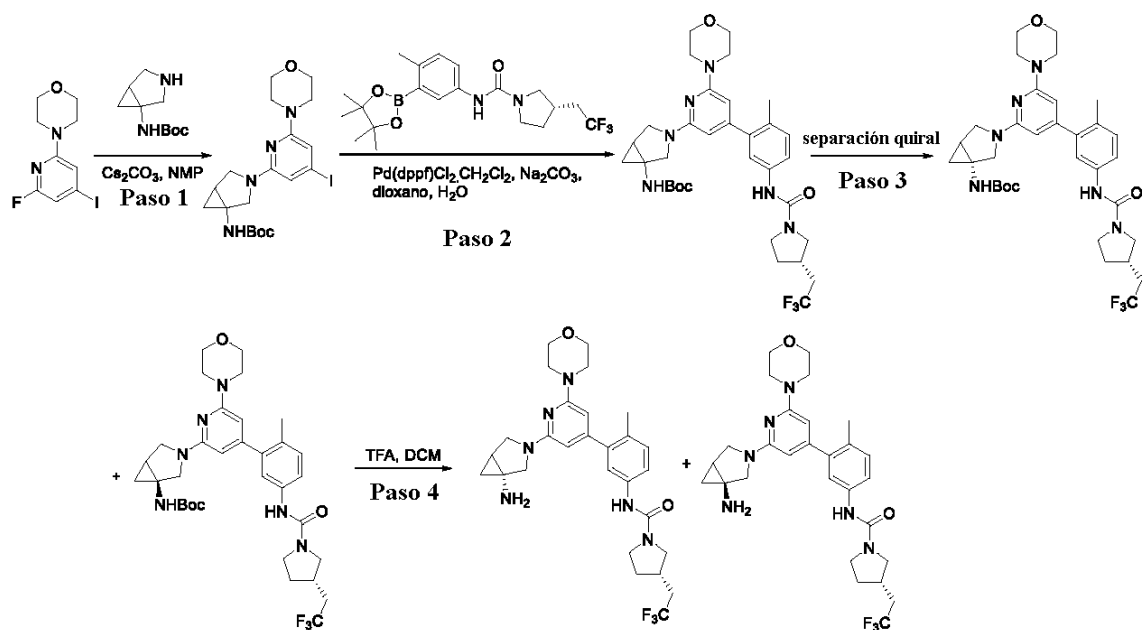


[00790] (3S)-N-{3-[2-(3,3-difluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (265 mg, 0.465 mmol) se resolvió mediante HPLC quiral preparativa con las siguientes condiciones: Columna: (R,R)-WHELK-O1-Kromasil, 2.11*25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hexand (0.5% 2M NH_3 -MeOH), Fase móvil B: EtOH; A:B = 50:50; 220/254 nm.

[00791] RT₁: 29.71 min produjeron 55 mg (20%) de un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{32}F_5N_5O_3$ $[M + H]^+$, 570.24, encontrado 570.20. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.95-3.61 (m, 9H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.43-3.330 (m, 5H), 3.02 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.42-2.30 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -66.36 (3F), -109.20 (d, J = 230.5 Hz, 1F), -120.58 (d, J = 230.5 Hz, 1F).

[00792] RT₂: 39.58 min produjeron 55 mg (20%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{27}H_{32}F_5N_5O_3$ $[M + H]^+$, 570.24, encontrado 570.20. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.95-3.61 (m, 9H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 5H), 3.02 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.42-2.37 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -58.61 (3F), -104.46 (d, J = 230.5 Hz, 1F), -115.83 (d, J = 230.5 Hz, 1F).

[00793] Ejemplos 130 y 131: (3S)-N-(3-{2-[(1R)-1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (3S)-N-(3-{2-[(1S)-1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

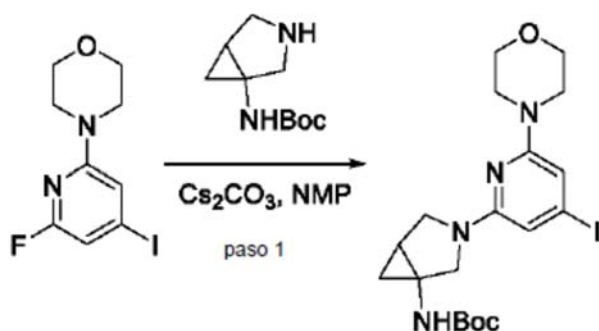
**[00794]**

Preparación

130A:

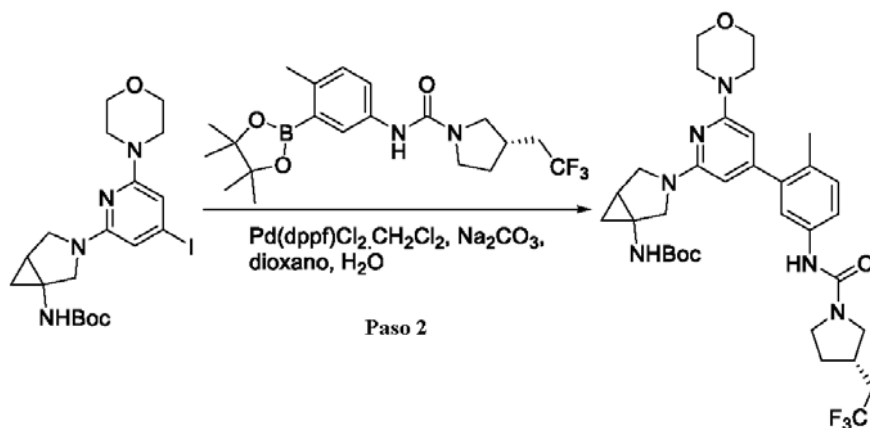
N-[3-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-

azabicciclo[3.1.0]hexan-1-il]carbamato de terc-butilo

**[00795]**

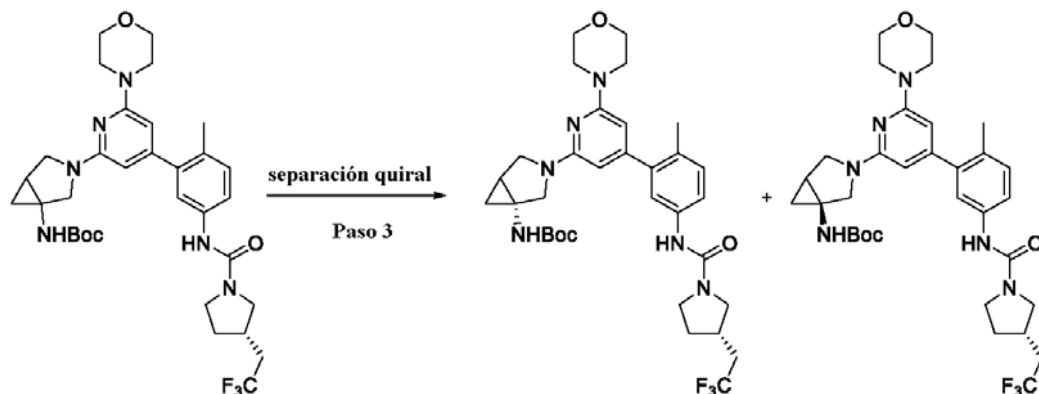
A una mezcla agitada de 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (400 mg, 1.298 mmol) y *N*-[3-azabicciclo[3.1.0]hexan-1-il]carbamato de terc-butilo (309 mg, 1.558 mmol) en NMP (4 mL) se adicionó Cs_2CO_3 (1.27 g, 3.895 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 130 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (5/1) para proporcionar *N*-[3-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-3-azabicciclo[3.1.0] hexan-1-il]carbamato de terc-butilo (100 mg, 16%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{IN}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 487.11; encontrado 487.05. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.30 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.05 (brs, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 4H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 5H), 1.81-1.79 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.10-1.08 (m, 1H), 0.76-0.74 (m, 1H).

[00796] Preparación 130B: *N*-[3-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil) pirrolidin-1-carbonilamino]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]carbamato de *tert*-butilo



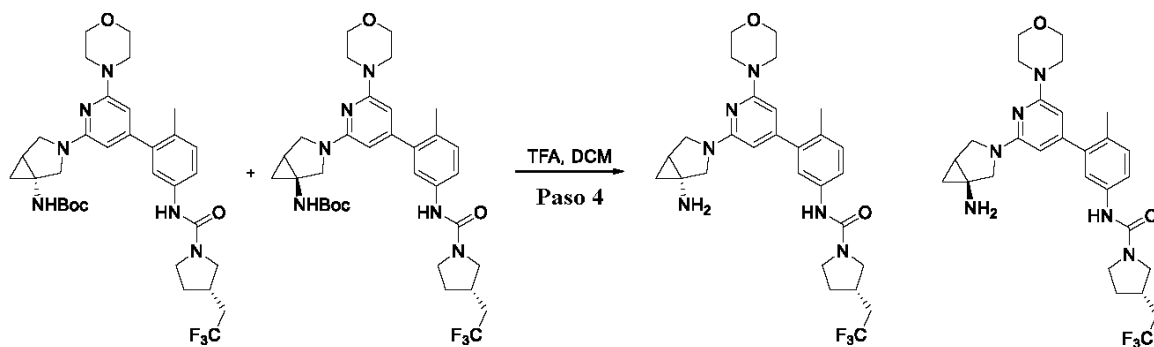
[00797] A una mezcla agitada de (3-(4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (150 mg, 0.316 mmol) y (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (130 mg, 0.316 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H₂O (0.5 mL) se adicionaron Na₂CO₃ (100 mg, 0.949 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (26 mg, 0.032 mmol) se agitó durante 16 h en porciones a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar *N*-[3-(4-[2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamido]fenil]-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]carbamato de *tert*-butilo (144 mg, 71%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₃₃H₄₃F₃N₆O₄ [M + H]⁺ 645.33; encontrado 645.25.

[00798] Preparaciones 130C/131C: *N*-[(1*R*)-3-(4-{2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil}-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]carbamato de *tert*-butilo y *N*-[(1*S*)-3-(4-{2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil}-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]carbamato de *tert*-butilo



[00799] Se resolvió *N*-[3-(4-{2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil}-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il]carbamato de *tert*-butilo (144 mg, 0.223 mmol) mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: (*R,R*)-WHELK-O1-Kromasil, 2.11 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: MTBE (0.5% 2M NH_3 -MeOH), Fase móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: 10% B; 220/254 nm. RT₁: 20.89 min produjeron 67 mg (46%) de la Preparación 130C. RT₂: 24.627 min produjeron 76 mg (53%) de la Preparación 131C como un sólido blancuzco.

[00800] Ejemplos 130/131: (3*S*)-*N*-(3-{2-[(1*R*)-1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (3*S*)-*N*-(3-{2-[(1*S*)-1-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

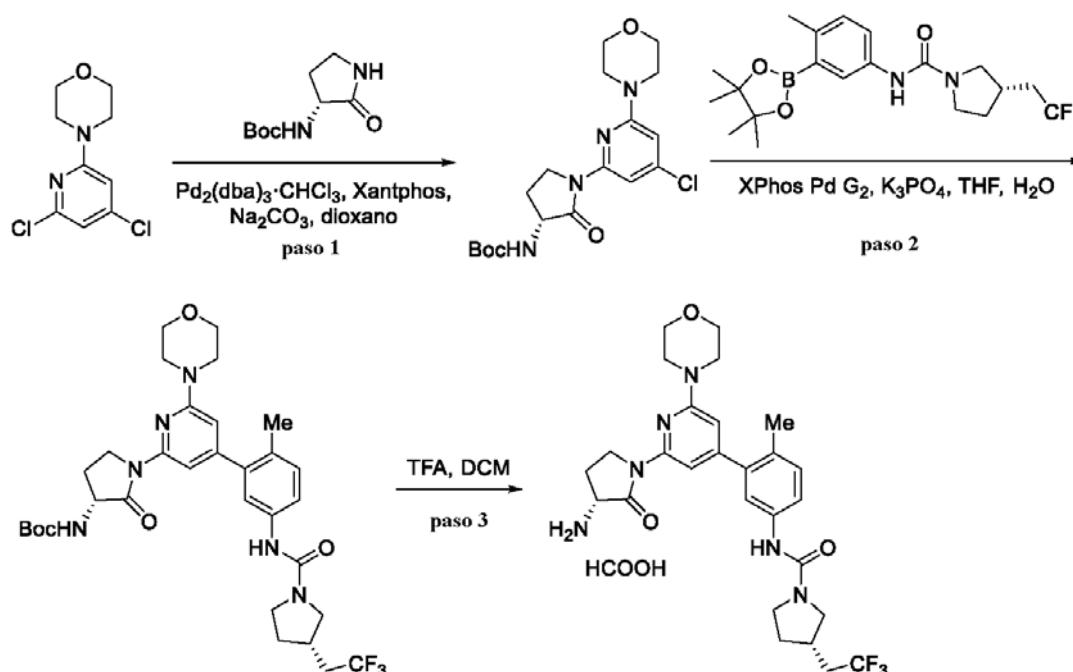


[00801] Una mezcla de la Preparación 130C (60 mg, 0.093 mmol) en DCM (1.5 mL) y TFA (0.3 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, columna C18; fase móvil, CH_3CN en agua, 10% a 50%; detector, UV 254 nm para proporcionar el Ejemplo 130 (34.2 mg, 67%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 545.28; encontrado 545.20. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.40-7.38 (m, 1H), 7.28-7.17 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 5H), 3.79-3.70 (m, 2H), 3.69-3.43 (m, 6H), 3.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.12 (t,

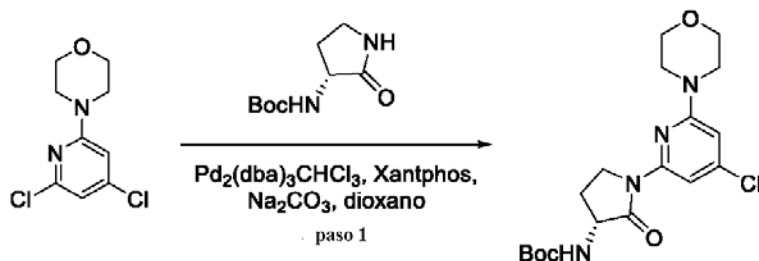
$J = 9.6$ Hz, 1H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 6H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 1H), 0.69-0.66 (m, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, Cloroformo- d) δ -64.95 (3F).

[00802] Una mezcla de la Preparación 131C en DCM (1.5 mL) y TFA (0.3 mL) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida inversa con las siguientes condiciones: columna, gel de sílice; fase móvil, MeCN en agua, 10% a 50% de gradiente en 10 min; detector, UV 254 nm para proporcionar el Ejemplo 131 (40.3 mg, 68%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 545.28; encontrado 545.25. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo- d) δ 7.40-7.38 (m, 1H), 7.28-7.17 (m, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 3.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 5H), 3.68-3.52 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 6H), 3.33 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.12 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 6H), 1.57-1.53 (m, 1H), 1.06-1.01 (m, 1H), 0.69-0.66 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo- d) δ -64.95 (3F).

[00803] Ejemplo 132: formiato de (S)-N-(3-(2-((R)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

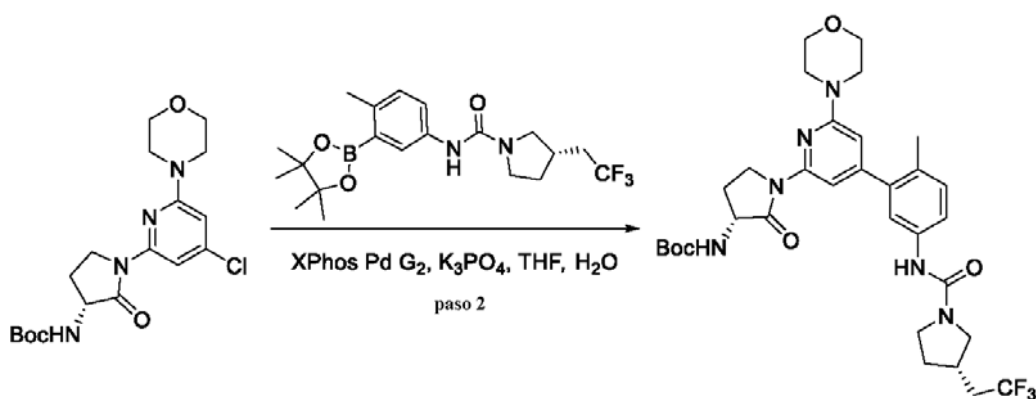


[00804] Preparación 132A: (R)-(1-(4-cloro-6-morfolinopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



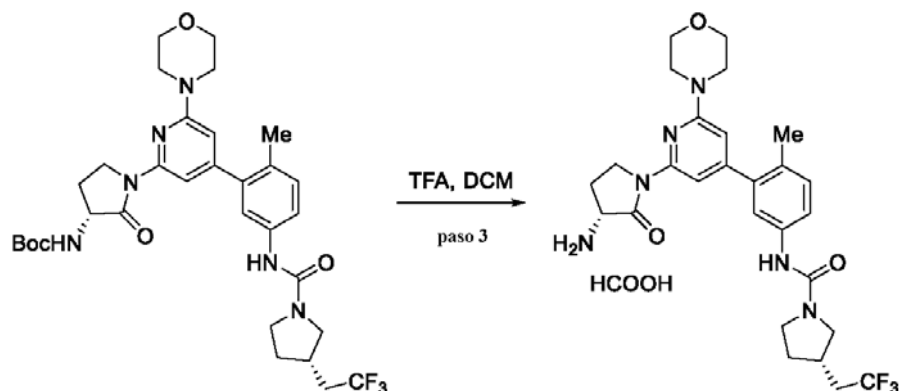
[00805] Una mezcla de 4-(4,6-dicloropiridin-2-il)morfolina (500 mg, 2.160 mmol) y (*R*)-(2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (648 mg, 3.240 mmol), Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (228 mg, 0.220 mmol), Xantphos (254 mg, 0.440 mmol) y Na₂CO₃ (687 mg, 6.480 mmol) en dioxano (5 mL) se agitó durante 2 h a 100 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (1/4) para proporcionar (*R*)-(1-(4-cloro-6-morfolinopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (680 mg, 80%) como un sólido amarillo. MS ESI calculado para C₁₈H₂₅ClN₄O₄ [M + H]⁺, 397.16, encontrado 397.05. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.79 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.82-3.78 (m, 4H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.47-3.45 (m, 4H), 2.73-2.70 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

[00806] Preparación 132B: ((*R*)-1-(4-(2-metil-5-((*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



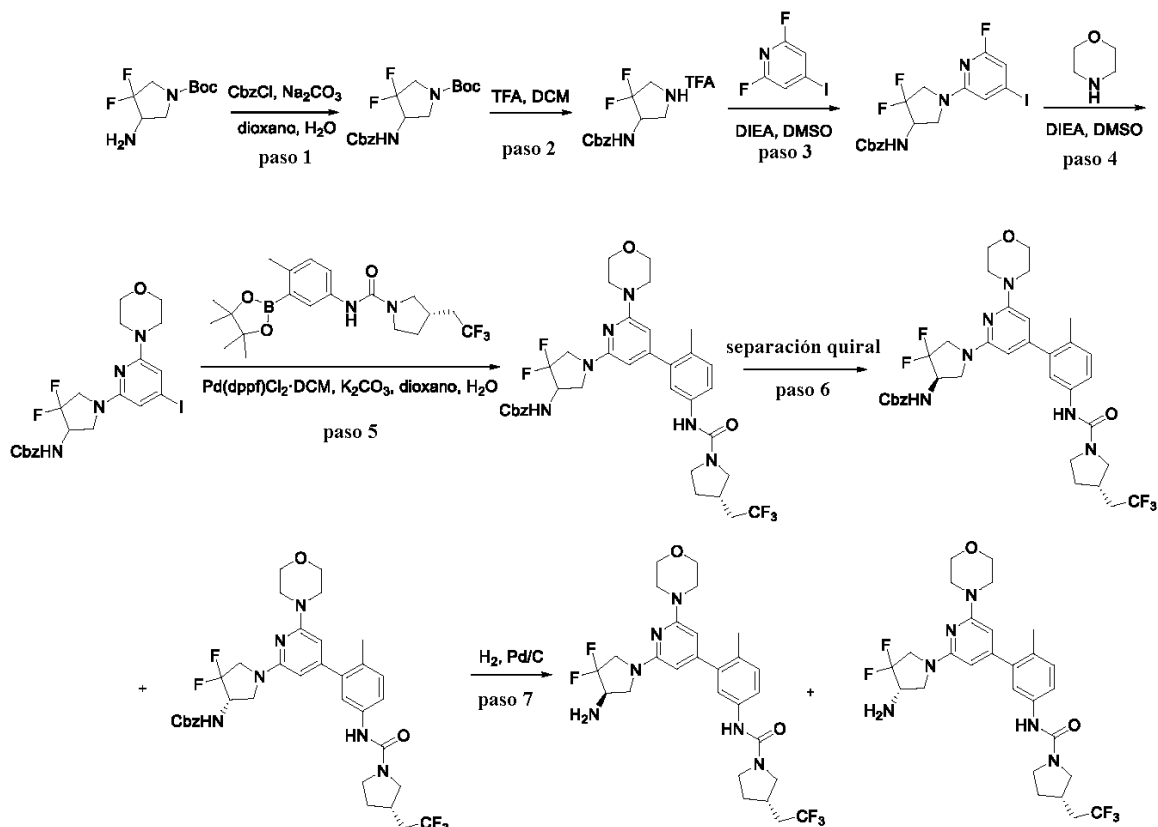
[00807] Se agitó una mezcla de (*R*)-(1-(4-cloro-6-morfolinopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0.505 mmol), (*S*)-*N*-(4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (250 mg, 0.606 mmol), Precatalizador 2nd XPhos (40 mg, 0.051 mmol) y K₃PO₄ (212 mg, 1.010 mmol) en THF (5.0 mL) y H₂O (0.5 mL) durante 3 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc/PE (1/1) para proporcionar ((*R*)-1-(4-(2-metil-5-((*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (309 mg, 96%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para C₃₂H₄₁F₃N₆O₅ [M + H]⁺, 647.31, encontrado 647.20.

[00808] Ejemplo 132: formiato de (*S*)-*N*-(3-(2-((*R*)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

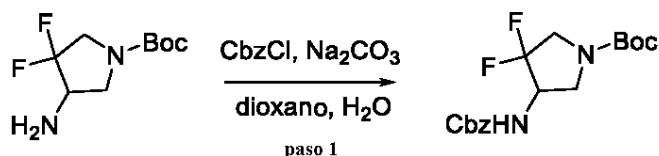


[00809] Una mezcla de ((*R*)-1-(4-(2-metil-5-((*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0.309 mmol), DCM (5 mL) y TFA (0.5 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Esférica C18, 20~40 μ m, 120 g; Fase móvil A: agua (más 10 mM FA); Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 60 mL/min; Gradiente: 35% B a 65% B; Detector: 220 nm para proporcionar formiato de (*S*)-*N*-(3-(2-((*R*)-4-amino-2-oxopirrolidin-1-il)-6-morfolinopiridin-4-il)-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (100.2 mg, 59%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₂₈H₃₅F₃N₆O₅ [M - HCOO]⁺, 547.26, encontrado 547.30. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.18 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.95-3.68 (m, 7H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 4H), 3.42-3.20 (m, 3H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.32-2.10 (m, 6H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.73-1.61 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376 MHz, cloroformo-*d*₆) δ -64.92 (3F).

[00810] Ejemplos 133 y 134: (3*S*)-*N*-(3-{2-[(4*R*)-4-amino-3,3-difluoropirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (3*S*)-*N*-(3-{2-[(4*S*)-4-amino-3,3-difluoropirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

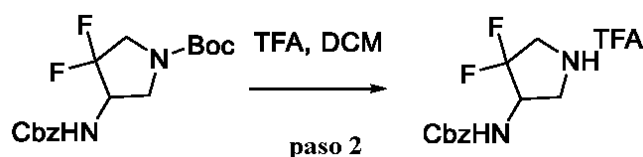


[00811] Preparación 133A: 4-[(benciloxy)carbonil]amino-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



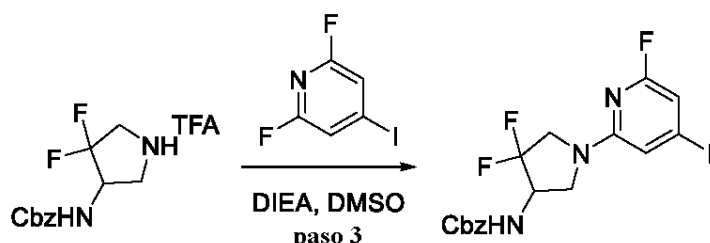
[00812] A una solución agitada de 4-amino-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (200 mg, 0.900 mmol) y Na_2CO_3 (114 mg, 1.080 mmol) en 1,4-dioxano (2 mL) y H_2O (2 mL) se agregó Cbz-Cl (184 mg, 1.080 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4-[(benciloxy)carbonil]amino-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, crudo) como un aceite amarillo. MS ESI calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{Boc} + \text{H}]^+$, 257.15; encontrado 257.10.

[00813] Preparación 133B: 2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4,4-difluoropirrolidin-3-il)carbamato de bencilo



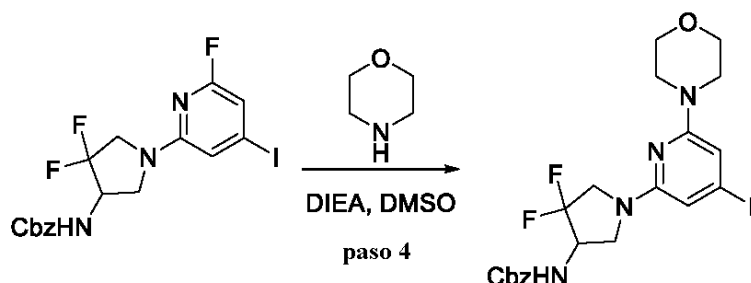
[00814] A una solución agitada de 4-[(benciloxi)carbonil]amino-3,3-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1.964 mmol) en DCM (10 mL) se adicionó TFA (2 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4,4-difluoropirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (750 mg, crudo) como un aceite amarillo. MS ESI calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$, 257.10, encontrado 257.10.

[00815] Preparación 133C: 6-fluoro-4-yodo-*N*-(4-metiloxan-4-il)piridin-2-amina



[00816] Una solución de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (700 mg, 2.905 mmol), 2,2,2-trifluoroacetato de *N*-(4,4-difluoropirrolidin-3-il)carbamato de bencilo (893 mg, 3.486 mmol) en DMSO (7 mL) y DIEA (825 mg, 6.391 mmol) se agitó durante 4 h a 80 °C. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (4/1) para proporcionar 6-fluoro-4-yodo-*N*-(4-metiloxan-4-il)piridin-2-amina (550 mg, 56%) como un sólido amarillo. MS ESI calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{IN}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 478.02, encontrado 477.90.

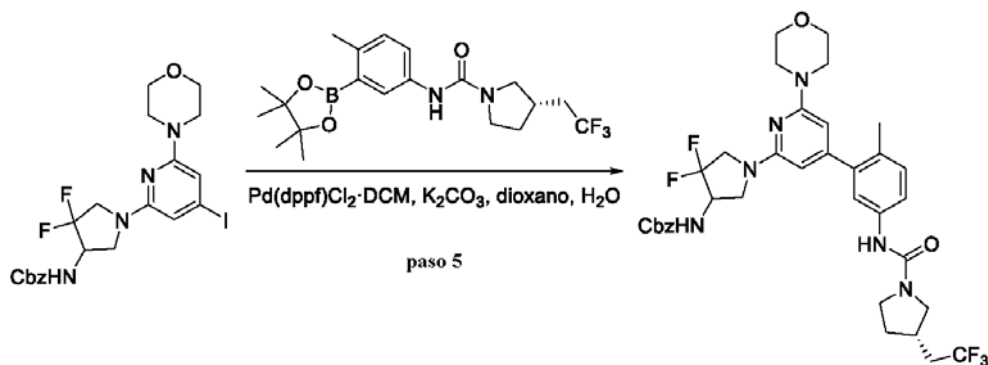
[00817] Preparación 133D: *N*-[4,4-difluoro-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo



[00818] A una solución agitada de *N*-[4,4-difluoro-1-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo (500 mg, 1.048 mmol) y morfolina (109 mg, 1.257 mmol) en DMSO (5.00

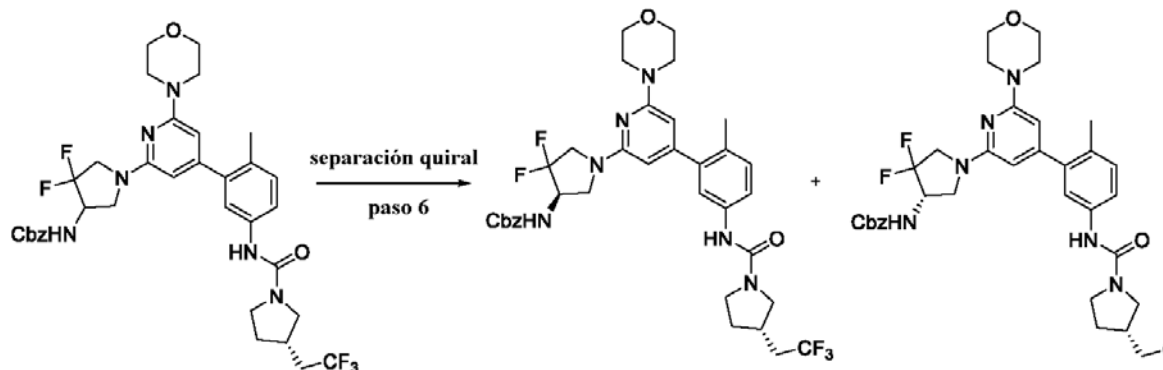
mL) se adicionó DIEA (203 mg, 1.572 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. La reacción se inactivó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EA (2/1) para proporcionar *N*-[4,4-difluoro-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo (480 mg, 84%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₂₁H₂₃F₂IN₄O₃ [M + H]⁺, 545.08, encontrado 545.10. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 6.36 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.90-3.67 (m, 7H), 3.49-3.40 (m, 4H), 3.24-3.20 (m, 1H).

[00819] Preparación 133E: *N*-[4,4-difluoro-1-(4-{2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil}-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo



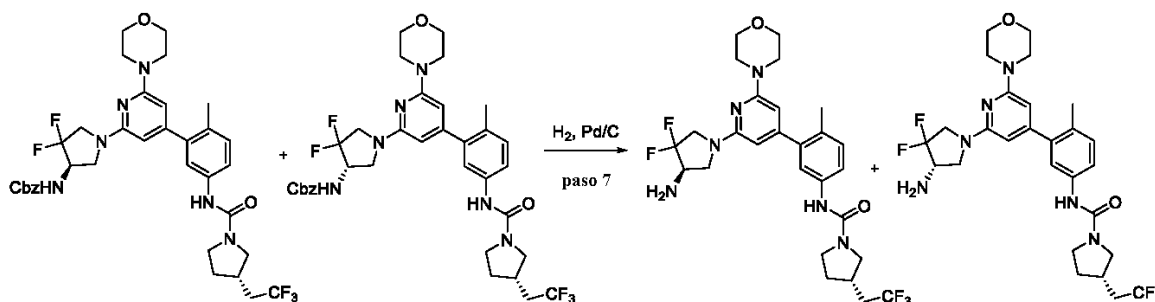
[00820] Una mezcla de *N*-[4,4-difluoro-1-[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo (300 mg, 0.551 mmol), *N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-(trifluorometil)piridin-4-carboxamida (223 mg, 0.551 mmol), 1,4-dioxano (3 mL), H₂O (0.7 mL), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (45 mg, 0.055 mmol) y K₂CO₃ (152 mg, 1.101 mmol) se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (2/3/1) para proporcionar *N*-[4,4-difluoro-1-(4-{2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil}-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo (300 mg, 77%) como un aceite amarillo. MS ESI calculado para C₃₅H₃₉F₅N₆O₄ [M + H]⁺, 703.30, encontrado 703.15. ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.42-7.35 (m, 6H), 7.23 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.21-5.17 (m, 3H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.98-3.77 (m, 7H), 3.64 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.50-3.42 (m, 5H), 3.31 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.12 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 5H), 1.77-1.71 (m, 1H).

[00821] Preparaciones 133F/134F: *N*-[(3*R*)-4,4-difluoro-1-(4-{2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil}-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo y *N*-[(3*S*)-4,4-difluoro-1-(4-{2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil}-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo



[00822] Se resolvió *N*-[4,4-difluoro-1-(4-{2-metil-5-[(3*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carbonilamino]fenil}-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il)pirrolidin-3-il]carbamato de bencilo (330 mg, 0.470 mmol) mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: CHIRALPAK IE, 2*25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: Hexano (0.5% 2M NH₃-MeOH), Fase móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: A:B = 70:30; 220/254 nm. RT₁: 16.88 min dio 100 mg (30%) de la Preparación 133F como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₃₅H₃₉F₅N₆O₄ [M + H]⁺, 703.30, encontrado 703.35. Y RT₂: 22.22 min dio 110 mg (33%) de la Preparación 134F como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₃₅H₃₉F₅N₆O₄ [M + H]⁺, 703.30, encontrado 703.40.

[00823] Ejemplos 133 y 134: (3*S*)-*N*-(3-{2-[(4*R*)-4-amino-3,3-difluoropirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (3*S*)-*N*-(3-{2-[(4*S*)-4-amino-3,3-difluoropirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

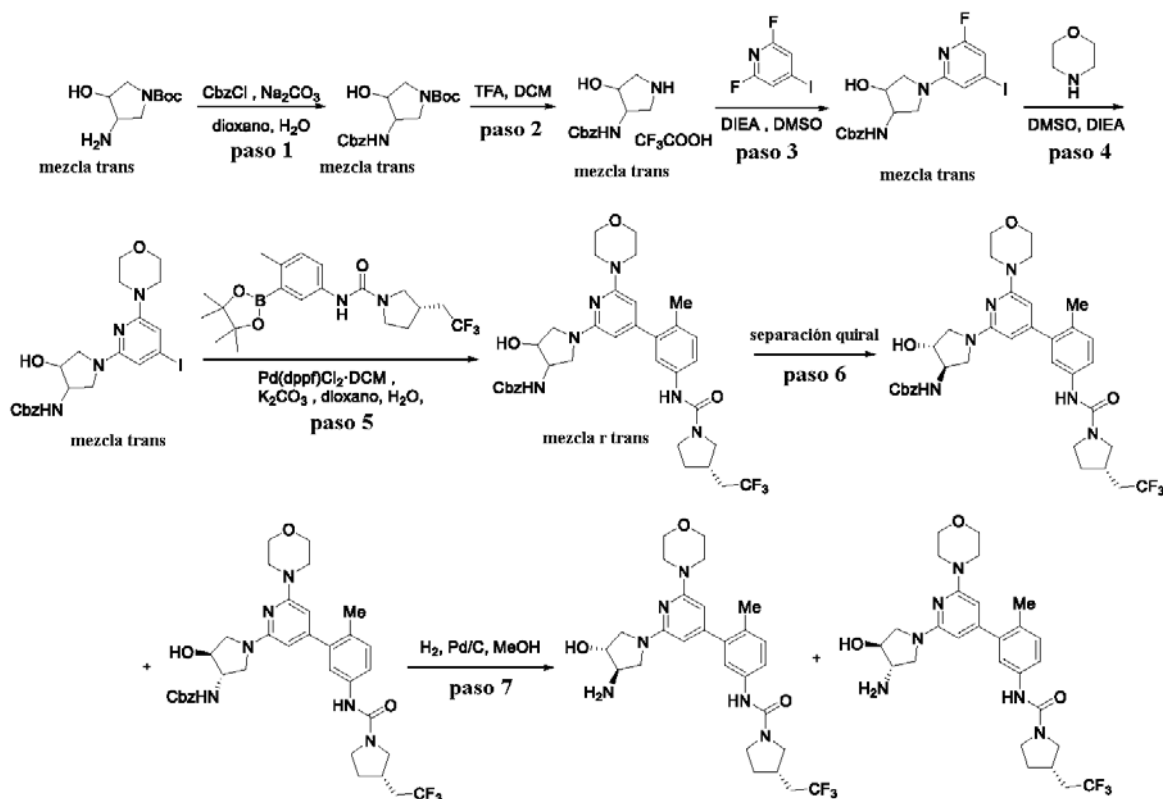


[00824] Una mezcla de la Preparación 133F (110 mg, 0.157 mmol) en MeOH (3 mL) y Pd/C (50 mg) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró y se lavó con MeOH (3 x 10 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Ejemplo 133 (70 mg, 78%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₃F₅N₆O₂ [M + H]⁺, 569.26, encontrado 569.25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.70

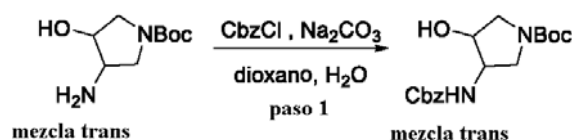
(s, 1H), 3.90-3.73 (m, 3H), 3.72-3.63 (m, 6H), 3.52 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.31-3.29 (m, 1H) 3.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.45-2.52 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -66.37 (3F), -110.15 (d, $J = 224.8$ Hz, 1F), -117.55 (d, $J = 224.8$ Hz, 1F).

[00825] Una mezcla de la Preparación 134F (110 mg, 0.157 mmol), MeOH (3 mL) y Pd/C (50 mg) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla resultante se filtró y se lavó con MeOH (3 x 10 mL). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Ejemplo 134 (72 mg, 88%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 569.26, encontrado 569.20. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.90-3.73 (m, 3H), 3.72-3.63 (m, 6H), 3.52 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.42-3.40 (m, 4H), 3.31-3.29 (m, 1H) 3.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.45-2.52 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.36 (3F), -110.13 (d, $J = 224.8$ Hz, 1F), -117.54 (d, $J = 224.8$ Hz, 1F).

[00826] Ejemplos 135 y 136: (3S)-N-(3-{2-[(3R,4R)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (3S)-N-(3-{2-[(3S,4S)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

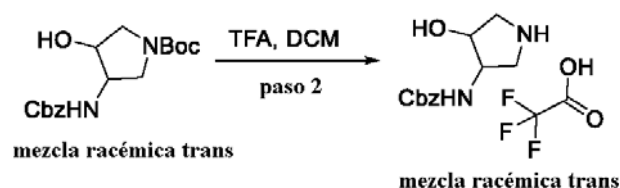


[00827] Preparación 135A: Trans-terc-butil-3-[[[(benciloxy)carbonil]amino]-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato]



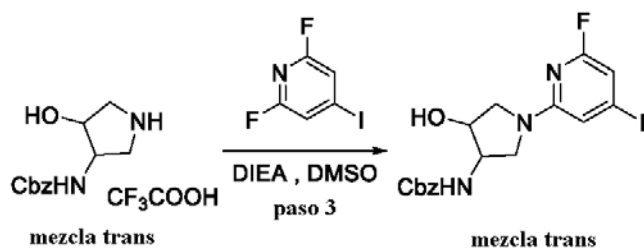
[00828] A una mezcla agitada de *trans-tert*-butil-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (5 g, 24.721 mmol) y Na_2CO_3 (3 g, 29.666 mmol) en dioxano (57 mL) y H_2O (57 mL) se adicionó Cbz-Cl (5 g, 29.661 mmol) gota a gota a 0°C . La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (4/3/1) para proporcionar *trans-tert*-butil-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (7.2g, 78%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ [M - Boc + H] $^+$, 237.17, encontrado 237.10. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.40-7.33 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[00829] Preparación 135B: 2,2,2-trifluoroacetato de (4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato de *trans*-bencilo



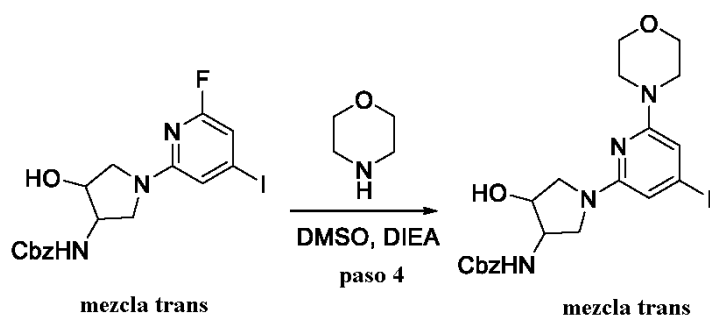
[00830] A una mezcla agitada de *trans-tert*-butil-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato (2 g, 5.946 mmol) en DCM (20 mL) se adicionó TFA (4 mL, 53.852 mmol) gota a gota a 0°C . La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2,2,2-trifluoroacetato de (4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato de *trans*-bencilo (3 g, crudo) como un aceite marrón claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ [M - CF_3COO] $^+$, 237.12, encontrado 237.10.

[00831] Preparación 135C: [1-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il]carbamato de *trans*-bencilo



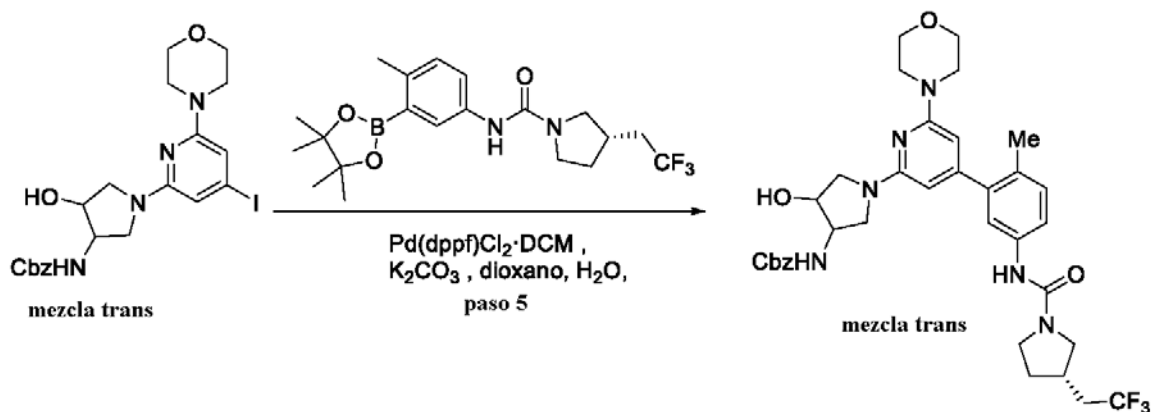
[00832] Una mezcla de 2,6-difluoro-4-yodopiridina (1.5 g, 6.225 mmol), 2,2,2-trifluoroacetato de (4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (2.2 g, 6.223 mmol) y DIEA (4 g, 31.104 mmol) en DMSO (15 mL) se agitó durante 16 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (80 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar [1-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il]carbamato de trans-bencilo (2.1 g, 66%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₁₇H₁₇FIN₃O₃ [M + H]⁺, 458.03, encontrado 458.10. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.40-7.36 (m, 5H), 6.58-6.56 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H).

[00833] Preparación 135D: (4-hidroxi-1-(4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo



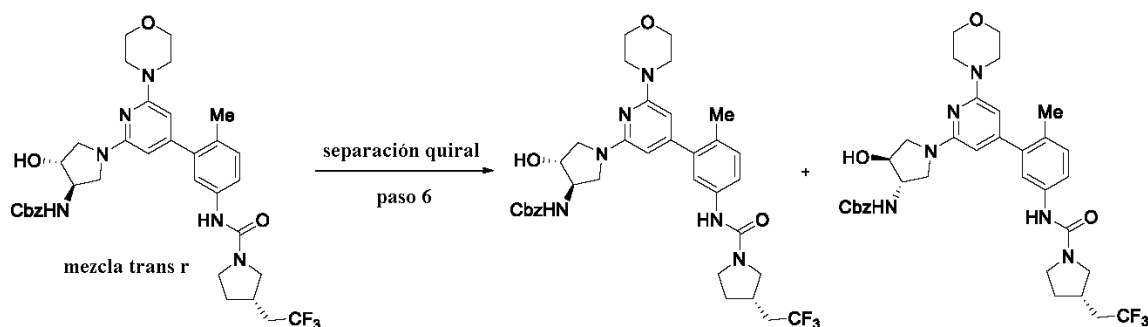
[00834] Una mezcla de [1-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il]carbamato de trans-bencilo (1 g, 2.187 mmol), morfolina (1.9 g, 21.914 mmol) y DIEA (0.85 g, 6.577 mmol) en DMSO (10 mL) se agitó durante 16 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se inactivó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró en acetato de etilo (20 mL) para proporcionar (4-hidroxi-1-(4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (760 mg, 60%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₂₁H₂₅IN₄O₄ [M + H]⁺, 525.09, encontrado 525.25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39-7.30 (m, 5H), 6.32 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 4H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.37-3.35 (m, 5H), 3.25-3.17 (m, 2H).

[00835] Preparación 135E: (4-hidroxi-1-(4-(2-metil-5-((S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo



[00836] Una mezcla de (4-hidroxi-1-(4-yodo-6-morfolinopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (300 mg, 0.572 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (236 mg, 0.572 mmol), K₂CO₃ (237 mg, 1.716 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (47 mg, 0.057 mmol) en dioxano (3 mL) y H₂O (0.75 mL) se agitó durante 16 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (8/3/1) para proporcionar (4-hidroxi-1-(4-(2-metil-5-((*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (270 mg, 66%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para C₃₅H₄₁F₃N₆O₅ [M + H]⁺, 683.31, encontrado 683.70. ¹H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.40-7.35 (m, 5H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.83-3.68 (m, 7H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 7H), 3.23-3.09 (m, 2H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 5H), 1.77-1.73 (m, 2H).

[00837] Preparaciones 135F/136F: ((3*R*,4*R*)-4-hidroxi-1-(4-(2-metil-5-((*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de bencilo y ((3*S*,4*S*)-4-hidroxi-1-(4-(2-metil-5-((*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de bencilo

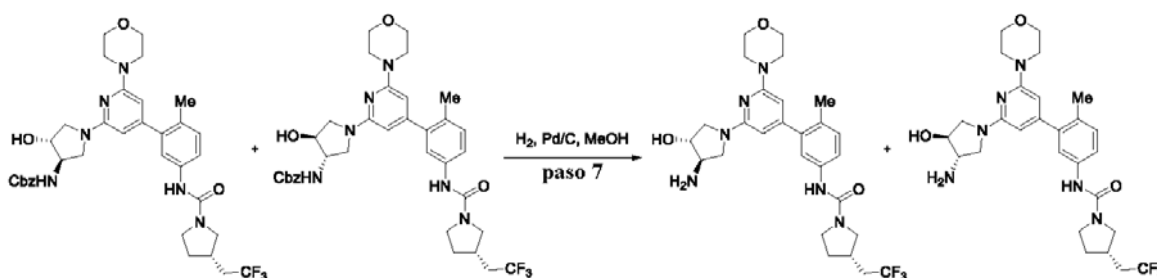


[00838] Se resolvió (4-hidroxi-1-(4-(2-metil-5-((*S*)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamido)fenil)-6-morfolinopiridin-2-il)pirrolidin-3-il)carbamato de trans-bencilo (270 mg) mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones: Columna: (*R,R*)-WHELK-O1-

Kromasil, 2.12 x 25 cm, 5 μ m; Fase móvil A: MTBE (0.5% 2M NH_3 -MeOH), Fase móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: A:B = 70:30; 220/254 nm. RT₁: 13.7 min dieron 100 mg (35%) de las Preparaciones 135F como un sólido blancuzco, MS ESI calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 683.31, encontrado 683.35.

[00839] Y RT₂: 18.3 min dieron 70 mg (24%) de la Preparación 136F como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 683.31, encontrado 683.35.

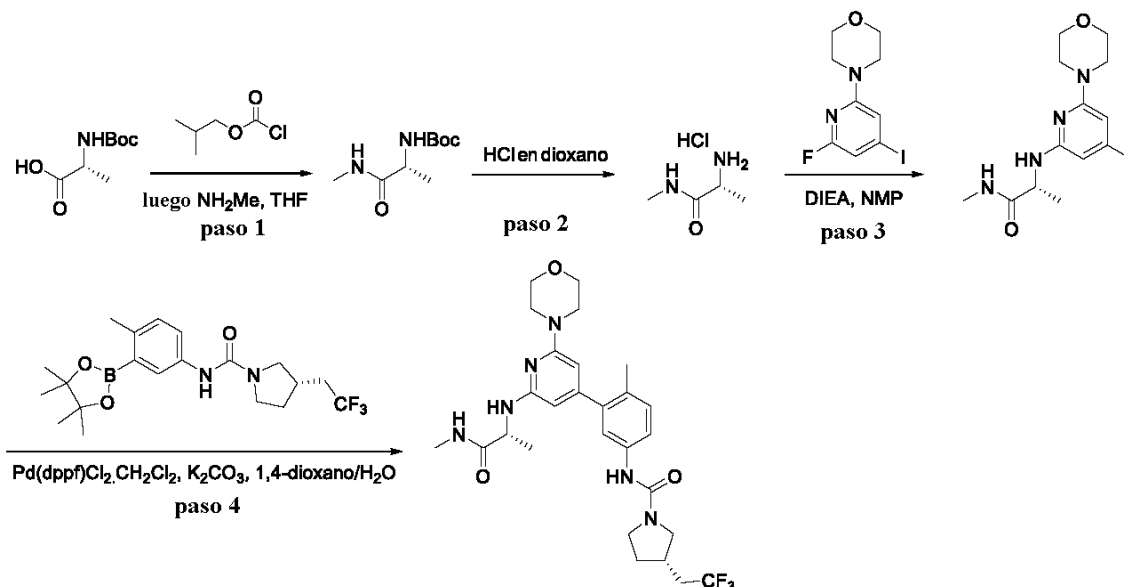
[00840] Ejemplos 135 y 136: (3S)-N-(3-{2-[(3R,4R)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida y (3S)-N-(3-{2-[(3S,4S)-3-amino-4-hidroxipirrolidin-1-il]-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il}-4-metilfenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



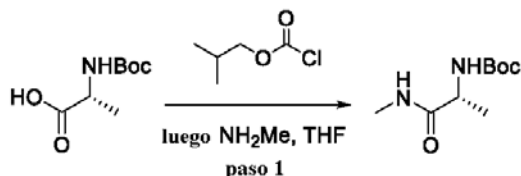
[00841] Una mezcla de la Preparación 135F (100 mg, 0.146 mmol) y Pd/C (50 mg, 0.470 mmol) en MeOH (2 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 . La mezcla resultante se filtró y se lavó con MeOH (3 x 5 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Ejemplo 135 (27 mg, 32%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 549.27, encontrado 549.25. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.51-7.35 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 5.89-5.84 (m, 1H), 5.66-5.61 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.69-3.51 (m, 8H), 3.42-3.33 (m, 4H), 3.28-3.13 (m, 3H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.74-2.47 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.35 (3F).

[00842] Una mezcla de la Preparación 136F (75 mg, 0.110 mmol) y Pd/C (50 mg, 0.470 mmol) en MeOH (2 mL) se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 . La mezcla resultante se filtró y se lavó con MeOH (3 x 5 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Ejemplo 136 (29 mg, 46%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 549.27, encontrado 549.25. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.68-3.60 (m, 6H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 4H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.52-2.43 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09-2.08 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.37 (3F).

[00843] Ejemplo 137: (S)-N-(4-metil-3-(2-(((R)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

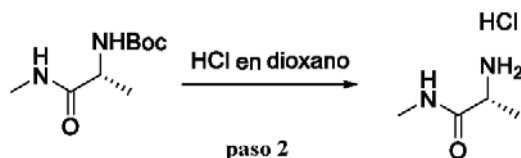


[00844] Preparación 137A: *N*-[(1*R*)-1-(metilcarbamoil)etil]carbamato de terc-butilo



[00845] A una solución agitada de (terc-butoxicarbonil)-*D*-alanina (3.00 g, 15.86 mmol) en THF (30 mL) se adicionaron carbonocloridato de isobutilo (2.26 mL, 17.45 mmol) y *N*-metil morfina (1.9 mL, 17.45 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. A esto se adicionó metilamina (16.8 mL, 79.30 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 mL). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(1*R*)-1-(metilcarbamoil)etil]carbamato de terc-butilo (3 g, crudo) como un sólido amarillo claro. $C_9H_{18}N_2O_3$, ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 3.74-3.70 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

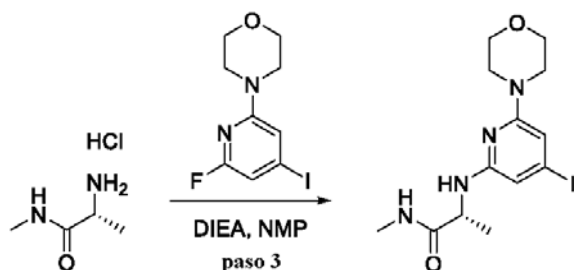
[00846] Preparación 137B: clorhidrato de (*R*)-2-amino-*N*-metilpropanamida



[00847] A una solución de *N*-[(1*R*)-1-(metilcarbamoil)etil]carbamato de terc-butilo (680 mg, 3.360 mmol) en 1,4-dioxano (15 mL) se adicionó HCl (4 M en dioxano, 4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter dietílico (3 x 50 mL) para proporcionar clorhidrato de (*R*)-

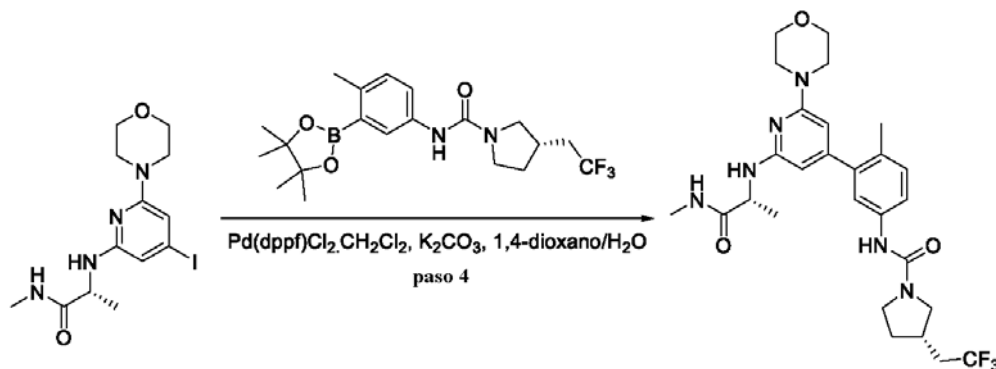
2-amino-*N*-metilpropanamida (630 mg, 95%). $C_4H_{11}ClN_2O$, ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.57 (brs, 1H), 8.29 (brs, 3H), 3.82-3.76 (m, 1H), 2.67-3.73 (m, 3H), 1.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[00848] Preparación 137C: (2*R*)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-*N*-metilpropanamida



[00849] Una solución de clorhidrato de (*R*)-2-amino-*N*-metilpropanamida (315 mg, 2.270 mmol), 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (350 mg, 1.140 mmol), NMP (5 mL) y DIEA (0.86 mL, 4.45 mmol) se agitó durante 16 h a 160 °C. La reacción se inactivó con agua (30 mL). El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (2*R*)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-*N*-metilpropanamida (151 mg, 34%) como un sólido marrón. MS ESI calculado para $C_{13}H_{19}N_4O_2$ [$M + H$] $^+$, 391.06, encontrado 391.00. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.42 (brs, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 4H), 3.43-3.40 (m, 4H), 2.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

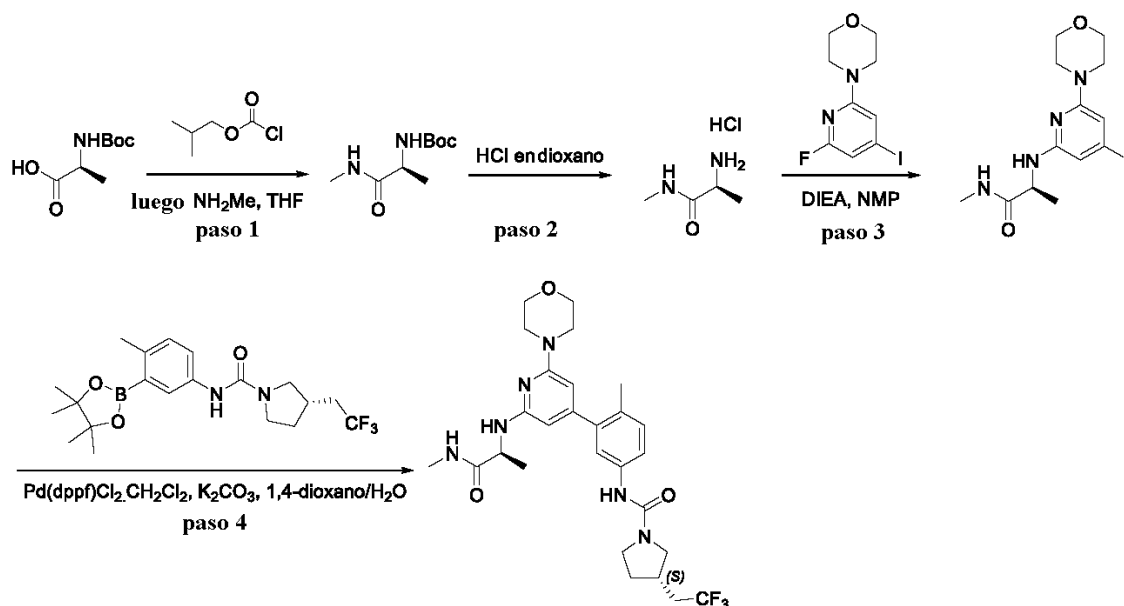
[00850] Ejemplo 137: (*S*)-*N*-(4-metil-3-(2-(((*R*)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



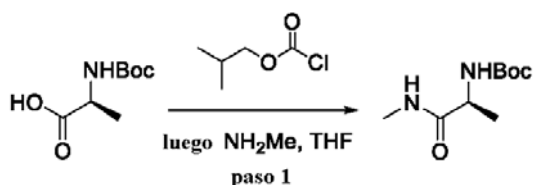
[00851] Una mezcla de (2*R*)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-*N*-metilpropanamida (100 mg, 0.260 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (127 mg, 0.310 mmol), 1,4-dioxano (2 mL), H_2O (0.5 mL), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (31 mg, 0.026 mmol) y K_2CO_3 (106 mg, 0.770 mmol) se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc. El producto crudo se resolvió mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK AD-H, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hexano (0.5% 2M NH₃-MeOH), Fase móvil B: IPA; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: A:B = 70:30; 220/254 nm; RT₁: 12,12 min; para proporcionar (S)-N-(4-metil-3-(2-(((S)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (13,9 mg, 9%) como un sólido blanco y RT₂: 18,73 min produjeron (S)-N-(4-metil-3-(2-(((R)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (124,7 mg, 87%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₅F₃N₆O₃ [M + H]⁺, 549.27, encontrado 549.35. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 5H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 4H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 3H), 2.45-2.40 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ -63.35 (3F).

[00852] Ejemplo 138: (S)-N-(4-metil-3-(2-(((S)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



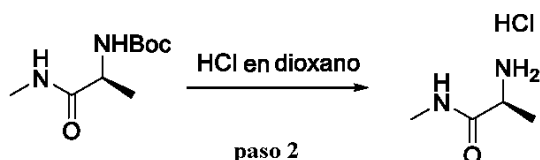
[00853] Preparación 138A: N-[(S)-1-(metilcarbamoil)etil]carbamato de terc-butilo



[00854] A una solución agitada de (terc-butoxicarbonil)-L-alanina (2.00 g, 10.58 mmol) en THF (20 mL) se adicionaron carbonocloridato de isobutilo (1.51 mL, 11.64 mmol) y N-metil morfina (1.28 mL, 11.64 mmol) a 0°C durante 1 h. La mezcla resultante se agitó durante 1.0 h a

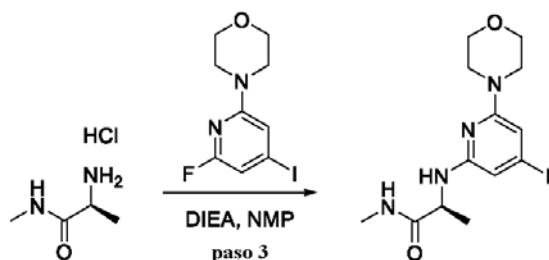
0°C bajo atmósfera de nitrógeno cuando se adicionó metilamina (6.56 mL, 52.9 mmol). La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(*S*)-1-(metilcarbamoil)etil]carbamato de terc-butilo (2 g crudo) como un sólido amarillo claro.

[00855] Preparación 138B: clorhidrato de (*S*)-2-amino-*N*-metilpropanamida



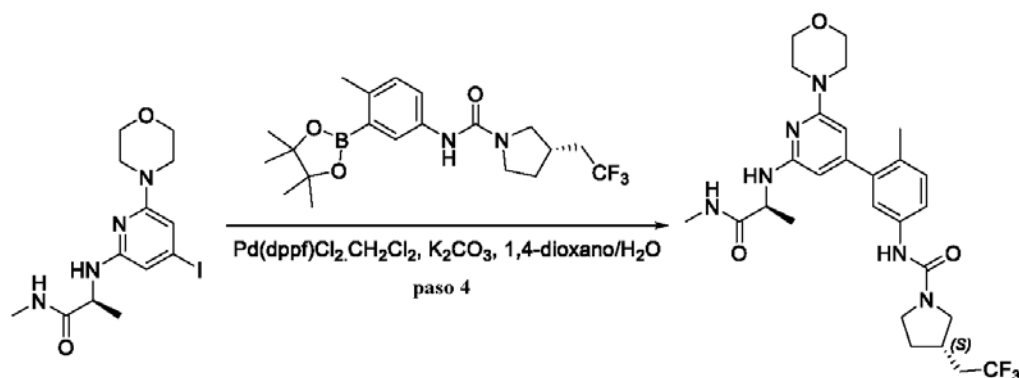
[00856] A una solución agitada de *N*-[(*S*)-1-(metilcarbamoil)etil]carbamato de terc-butilo (1.00 g, 4.94 mmol) en 1,4-dioxano se adicionaron HCl (4 M en dioxano, 5 mL) gota a gota a temperatura ambiente bajo atmósfera de aire. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter dietílico (3 x 50 mL) para proporcionar clorhidrato de (*S*)-2-amino-*N*-metilpropanamida (920 mg, 95%) como un sólido blanco.

[00857] Preparación 138C: (*S*)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-*N*-metilpropanamida



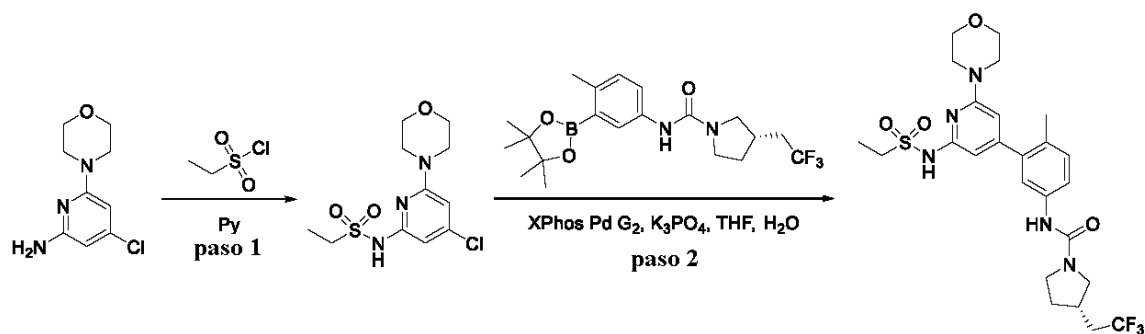
[00858] A una solución agitada de clorhidrato de (*S*)-2-amino-*N*-metilpropanamida (450 mg, 3.246 mmol) y 4-(6-fluoro-4-yodopiridin-2-il)morfolina (500 mg, 1.623 mmol) en NMP se agregaron DIEA (839 mg, 6.492 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 170 °C. La reacción se inactivó con agua (30 mL). El residuo se lavó con acetato de etilo (3 x 30 mL). La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar (*S*)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino]-*N*-metilpropanamida (204 mg, 32%) como un sólido marrón. MS ESI calculado para C₁₃H₁₉N₄O₂ [M + H]⁺, 391.06, encontrado 391.00.

[00859] Ejemplo 138: (*S*)-*N*-(4-metil-3-(2-(((*S*)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

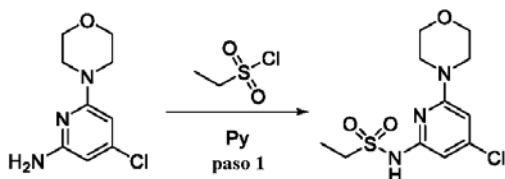


[00860] A una solución/mezcla agitada de (2S)-2-[[4-yodo-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]amino}-N-metilpropanamida (117 mg, 0.300 mmol) y (3S)-N-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (123.61 mg, 0.300 mmol) en 1,4-dioxano y H₂O se agregaron Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (26.3 mg, 0.032 mmol) y K₂CO₃ (124.31 mg, 0.900 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con EtOAc. El crudo se resolvió mediante HPLC preparativa quiral con las siguientes condiciones (Columna: CHIRALPAK AD-H, 2 x 25 cm, 5 µm; Fase móvil A: Hexano (0.5% 2M NH₃-MeOH), Fase móvil B: IPA; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Gradiente: A:B = 70:30; 220/254 nm; RT₁: 12,12 min para proporcionar (S)-N-(4-metil-3-(2-(((S)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (51 mg, 31%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para C₂₇H₃₅F₃N₆O₃ [M + H]⁺, 549.27, encontrado 549.20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 5H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 4H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 3H), 2.45-2.40 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -63.35(3F). Y RT₂: 18,73 min produjeron (S)-N-(4-metil-3-(2-(((R)-1-(metilamino)-1-oxopropan-2-il)amino)-6-morfolinopiridin-4-il)fenil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (5,7 mg, 4%) como un sólido blanco.

[00861] Ejemplo 139: (3S)-N-[3-[2-etanosulfonamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

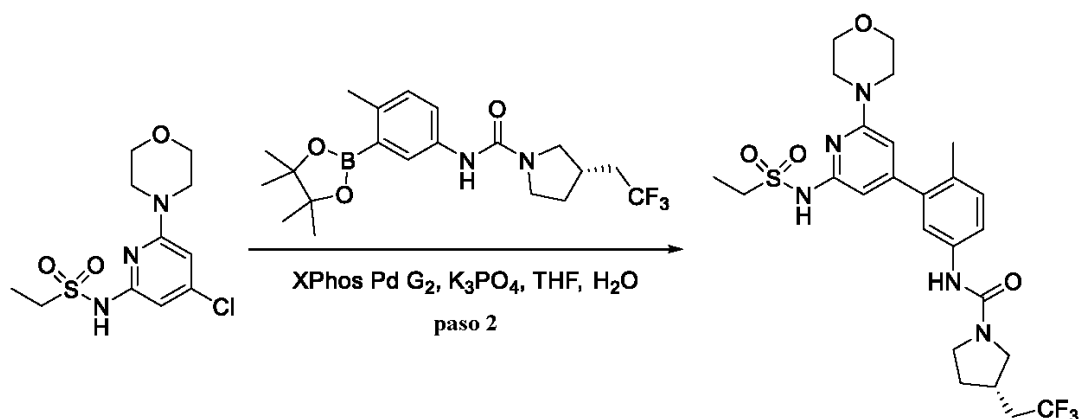


[00862] Preparación 139A: *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]etanosulfonamida



[00863] Una mezcla de 4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (500 mg, 2.340 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (451 mg, 3.510 mmol) en piridina (7.5 mL) se agitó durante 16 h a 80°C. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]etanosulfonamida (120 mg, 15%) como un sólido marrón. MS ESI calculado para $C_{11}H_{16}ClN_3O_3S$ $[M + H]^+$, 306.06, encontrado 306.10. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6.84 (brs, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.80-3.77 (m, 4H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

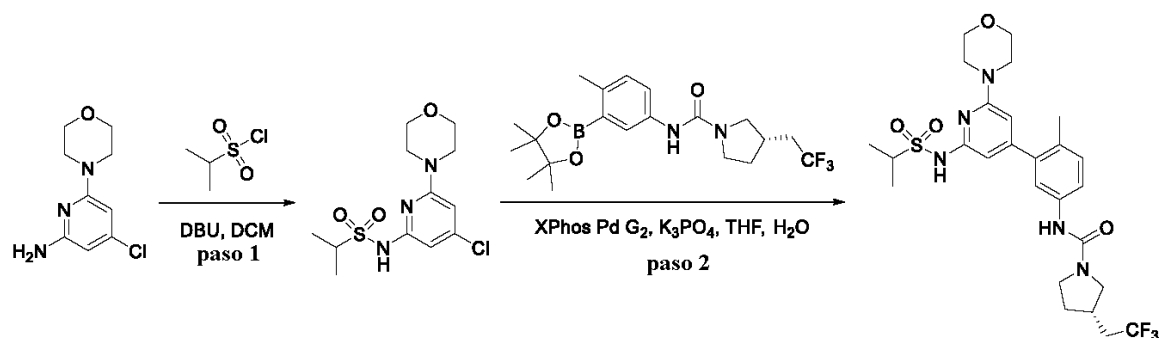
[00864] Ejemplo 139: (3*S*)-*N*-{3-[2-etanosulfonamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



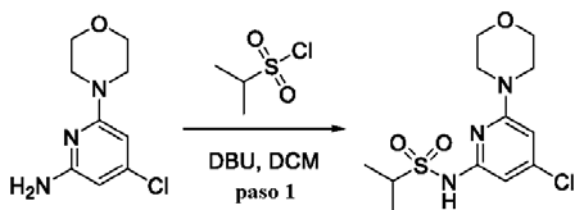
[00865] Una mezcla de *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]etanosulfonamida (100 mg, 0.327 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (108 mg, 0.262 mmol), K_3PO_4 (139 mg, 0.654 mmol) y Precatalizador 2nd XPhos (26 mg, 0.033 mmol) en THF (1 mL) y H_2O (0.1 mL) se agitó durante 2 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa con PE/EtOAc/EtOH (8/3/1) para proporcionar (3*S*)-*N*-{3-[2-etanosulfonamido-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]-4-metilfenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (87 mg, 46%) como un sólido blancuzco. MS ESI calculado para $C_{25}H_{32}F_3N_5O_4S$ $[M + H]^+$, 556.21, encontrado 556.30. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (brs, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.71-3.65 (m, 5H), 3.53-3.43 (m, 7H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.02-3.00

(m, 1H), 2.53-2.33 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.12-2.00 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -63.37 (3F).

[00866] Ejemplo 140: (3S)-N-{4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(propano-2-sulfonamido)piridin-4-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

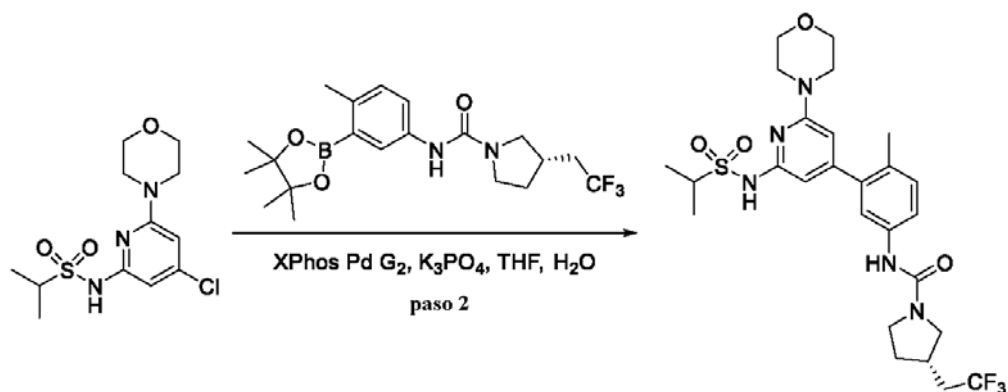


[00867] Preparación 140A: N-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]propano-2-sulfonamida



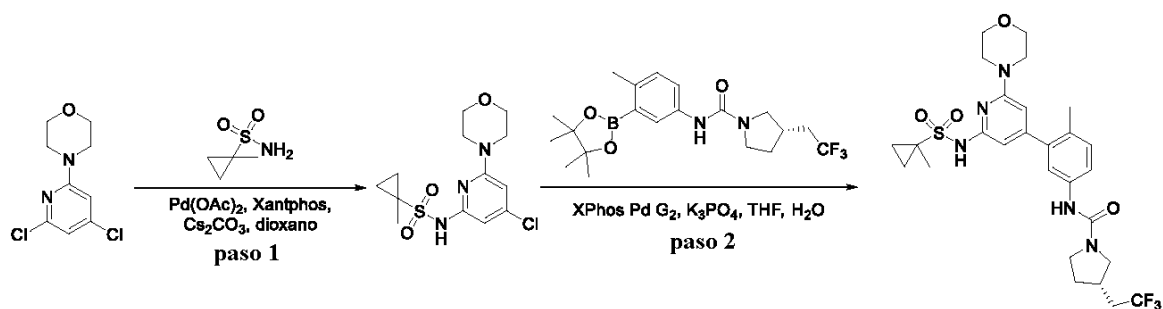
[00868] A una mezcla agitada de 4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-amina (500 mg, 2.340 mmol) y DBU (1.43 g, 9.393 mmol) en DCM (7 mL) se adicionó cloruro de propano-2-sulfonilo (350 mg, 9.360 mmol) gota a gota a -30 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a -30 °C. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, se eluyó con 40% CH_3CN en agua (más TFA al 0.5%) para proporcionar N-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]propano-2-sulfonamida (350 mg, 47%) como un sólido amarillo claro. MS ESI calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 320.08; encontrado 320.10. ^1H NMR (400 MHz, $\text{cloroformo}-d$) δ 6.62 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.84-3.77 (m, 4H), 3.62-3.45 (m, 5H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

[00869] Ejemplo 140: (3S)-N-{4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(propano-2-sulfonamido)piridin-4-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

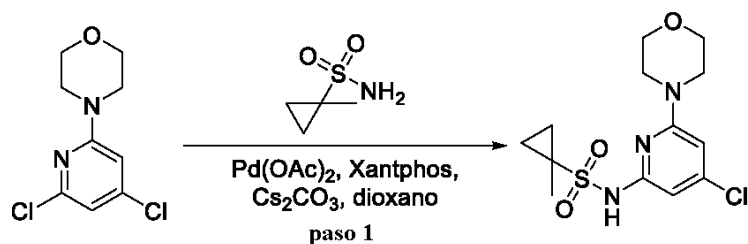


[00870] Una mezcla de *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il] propano-2-sulfonamida (120 mg, 0.375 mmol), K_3PO_4 (239 mg, 1.125 mmol), (3*S*)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (155 mg, 0.375 mmol) en THF (2 mL) y H_2O (0.2 mL) se adicionó Precatalizador 2nd XPhos (29 mg, 0.038 mmol) se agitó durante 2 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (2/3) y cromatografía de fase inversa, se eluyó con 45% CH_3CN en agua (0.05% NH_4HCO_3) para proporcionar (3*S*)-*N*-{4-metil-3-[2-(morfolin-4-il)-6-(propano-2-sulfonamido)piridin-4-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (145.2 mg, 66%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $C_{26}H_{34}F_3N_5O_4S$ $[M + H]^+$, 570.23; encontrado 570.30. ^1H NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.33-7.30 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.58 (brs, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.85-3.80 (m, 5H), 3.68-3.43 (m, 7H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 6H), 1.84-1.66 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (282 MHz, Cloroformo-*d*) δ -64.95 (3F).

[00871] Ejemplo 141: (3*S*)-*N*-{4-metil-3-[2-(1-metilciclopropanesulfonamido)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida

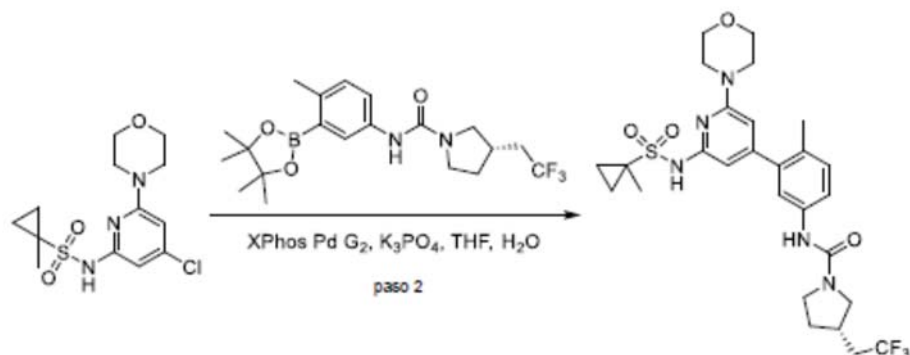


[00872] Preparación 141A: *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il]-1-metilciclopropano-1-sulfonamida



[00873] Una mezcla de 4-(4,6-dicloropiridin-2-il)morfolina (1.00 g, 4.29 mmol), 1-metilciclopropano-1-sulfonamida (0.58 g, 4.29 mmol), dioxano (12 mL), XantPhos (0.25 g, 0.43 mmol) Cs_2CO_3 (4.2 g, 12.87 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.10 g, 0.43 mmol) se agitó durante 16 h a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se diluyó con agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc (1/1) para proporcionar *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il] -1-metilciclopropano-1-sulfonamida (1.00 g, 70%). MS ESI calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 332.08; encontrado 332.10. ^1H NMR (400 Mhz, Metanol- d_4) δ 11.11 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.49-4.47 (m, 4H), 4.29-4.27 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H).

[00874] Ejemplo 141: (3S)-N-{4-metil-3-[2-(1-metilciclopropanesulfonamido)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida



[00875] Una mezcla de *N*-[4-cloro-6-(morfolin-4-il)piridin-2-il] -1-metilciclopropano-1-sulfonamida (150 mg, 0.452 mmol), (3S)-*N*-[4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (186 mg, 0.452 mmol), THF (2 mL), H_2O (0.2 mL), K_3PO_4 (288 mg, 1.356 mmol) y Precatalizador 2nd XPhos (35 mg, 0.045 mmol) se agitó durante 2 h a 80°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con PE/EtOAc/EtOH (4/3/1) y cromatografía de fase inversa, se eluyó con 55% CH_3CN en agua (0.05% NH_4HCO_3) para proporcionar (3S)-*N*-{4-metil-3-[2-(1-metilciclopropanesulfonamido)-6-(morfolin-4-il)piridin-4-il]fenil}-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-carboxamida (71 mg, 27%) como un sólido blanco. MS ESI calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 582.23; encontrado 582.30. ^1H

NMR (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.35-7.29 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (brs, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.85-3.82 (m, 5H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 5H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 1H), 2.39-2.18 (m, 6H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.48-1.46 (m, 2H), 0.84-0.82 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, Cloroformo-*d*) δ -64.95 (3F).

II. Evaluación biológica

Determinación de la actividad enzimática de la cinasa RAF1:

[00876] La inhibición por molécula pequeña de las cinasas RAF1 se midió utilizando el ensayo ADP-Glo. En el ensayo, el ADP se convierte en ATP en presencia de cinasa de prueba y sustrato, lo que da como resultado una reacción de luciferasa y una lectura luminiscente con luz generada proporcional a la actividad de la cinasa relativa. Se usaron compuestos diluidos en DMSO en una curva de dosis de 3 veces y 10 puntos para ambos ensayos. Concentraciones finales de RAF1 3 nM (CarnaBio, Cat. 09-125) y sustrato MEK1 30 nM (Millipore, Cat. 14-420) se incubaron con ATP 3 μM , MgCl_2 10 mM, Brij-35 0.003%, DTT 2 mM, BSA 0.05%, EGTA 1 mM y HEPES 50 mM durante 90 minutos a temperatura ambiente antes de la adición del reactivo ADP-Glo (Promega, Cat. V9102) durante 40 minutos y reactivo de detección durante 45 minutos. La luminiscencia se leyó en un lector de placas Envision (PerkinElmer) y el porcentaje de actividad restante se utilizó para calcular IC_{50} utilizando un modelo de ajuste de cuatro parámetros utilizando el ajuste de curva de Dotmatics Knowledge Solutions Studies (Dotmatics, Bishops Stortford, Reino Unido, CM23). Los datos representativos para los compuestos de ejemplo se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo de química de síntesis	IC_{50} de RAF-1	Ejemplo de química de síntesis	IC_{50} de RAF-1
1	A	71	A
2	A	72	A
3	A	73	A
4	A	74	A
5	A	75	A
6	A	76	A
7	B	77	A
8	A	78	A
9	A	79	A
10	B	80	A
11	A	81	A
12	A	82	A
13	A	83	A
14	A	84	A
15	A	85	A
16	A	86	A
17	A	87	A
18	A	88	A
19	A	89	A
20	A	90	A

Ejemplo de química de síntesis	IC ₅₀ de RAF-1	Ejemplo de química de síntesis	IC ₅₀ de RAF-1
21	A	91	A
22	A	92	B
23	A	93	A
24	A	94	A
25	A	95	A
26	A	96	A
27	A	97	A
28	A	98	A
29	A	99	A
30	A	100	A
31	A	101	A
32	A	102	A
33	A	103	A
34	A	104	A
35	A	105	A
36	A	106	A
37	A	107	A
38	A	108	A
39	A	109	A
40	B	110	A
41	B	111	A
42	A	112	B
43	A	113	A
44	A	114	A
45	A	115	A
46	A	116	A
47	A	117	A
48	A	118	A
49	A	119	A
50	A	120	A
51	A	121	A
52	A	122	A
53	A	123	A
54	A	124	A
55	A	125	A
56	A	126	A
57	A	127	A
58	A	128	A
59	A	129	A
60	A	130	A
61	A	131	A
62	A	132	A
63	A	133	A
64	A	134	A
65	A	135	A
66	A	136	A
67	A	137	A
68	A	138	A
69	A	139	A
70	A	140	A

Nota: Los datos IC_{50} del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes intervalos:

A: $\leq 0.010 \mu M$; B: $> 0.010 \mu M$ to $\leq 0.100 \mu M$; C: $> 0.100 \mu M$ to $\leq 1 \mu M$

III. Preparación de Formas de Dosis Farmacéuticas

Ejemplo 1: Cápsula Oral

[00877] El ingrediente activo es un compuesto de la Tabla 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Se prepara una cápsula para administración oral mezclando 1-1000 mg de ingrediente activo con almidón u otra mezcla en polvo adecuada. La mezcla se incorpora en una unidad de dosis oral tal como una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para administración oral.

Ejemplo 2: Solución inyectable

[00878] El ingrediente activo es un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se formula como una solución en aceite de sésamo a una concentración de 50 mg-eq/mL.

[00879] Los ejemplos y modalidades descritas en la presente son solo con fines ilustrativos y se incluirán varias modificaciones o cambios sugeridos a los expertos en la técnica dentro del espíritu y alcance de la presente solicitud y alcance de las reivindicaciones anexas.